

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

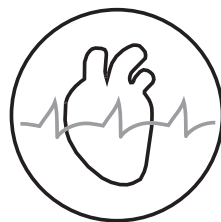
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
28

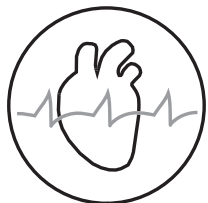
Номер
4

2021



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2021



Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков

Відповідальний секретар: Л. А. Міщенко

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Тащук (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 27.09.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 10

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Легенева гіпертензія / Pulmonary hypertension

Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легеневу гіпертензію. Частина 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню

Ю.М. Сіренко, І.О. Живило, Г.Д. Радченко,
Ю.А. Боцюк

9 Diagnostic value of right heart and pulmonary artery catheterization in patients with suspected pulmonary hypertension. Part 2. Invasive study of parameters of hemodynamics and oxygen transport

Yu.M. Sirenko, I.O. Zhivilo,
G.D. Radchenko, Yu.A. Botsiuk

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь

Я.В. Скибчик, К.О. Міхалєв, О.Й. Жарінов

23 Clinical characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation

Ya.V. Skybchuk, K.O. Mikhaliev,
O.J. Zharinov

Серцева недостатність / Heart failure

Предиктори 5-річного виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу

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

33 Predictors of 5-year survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

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

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Клініко-лабораторні та генетичні паралелі у хворих з гетеро- та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями в Україні

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

41 Clinical, laboratory and genetic parallels in patients with hetero- and homozygous familial hypercholesterolemia in Ukraine

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

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Визначення високого ризику кровотечі в пацієнтів, яким виконують черезшкірне коронарне втручання: Консенсусний документ Академічного дослідного об'єднання щодо високого ризику кровотеч

P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

53 Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

Інформація / Information

До відома авторів

73 Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



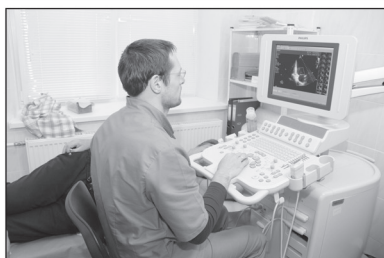
Директор – Коваленко В.М.,
академік НАМН України, д.м.н.,
професор, віце-президент НАМН

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

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

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

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



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

УДК 616.124+616.131]-089.819.1
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.922>

Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легеневу гіпертензію

Частина 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню *

Ю.М. Сіренко, І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Ю.А. Боцюк

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

Мета роботи – оцінити показники легеневої та системної гемодинаміки у хворих з різними формами легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) в Україні.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 195 пацієнтів: ІЛАГ була у 68 пацієнтів; ЛАГ, асоційована із захворюваннями сполучної тканини (ЗСТ), – у 21 пацієнта; ЛАГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, – у 4 пацієнтів; ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією (ПГ), – у 4 пацієнтів; ЛАГ, асоційована з вродженими вадами серця, – у 25 пацієнтів; ХТЕЛГ – у 51 пацієнта, легеневою гіпертензією (ЛГ), асоційованою із захворюваннями лівих відділів серця (ЗЛВС), – у 5 пацієнтів та 17 пацієнтів, у яких було заперечено діагноз ЛГ. З 2014 до 2019 р. цим пацієнтам проведено 220 процедур катетеризації правих відділів серця (КПС) відповідно до сучасних європейських рекомендацій. Також усім хворим проводили ехокардіографічне обстеження та визначали газовий склад крові і показники кислотно-лужного балансу за допомогою аналізатора ABL 735, обчислювали параметри спорідненості гемоглобіну до кисню (p_{50}).

Результати та обговорення. Найнижчим рівень сатурації артеріальної крові киснем був у групі хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС – 88,9 % ($p < 0,05$); у решті груп він становив у середньому 94–97 %. Вміст кисню в артеріальній крові найнижчим був у групі хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС – 15,7 мл/л ($p < 0,05$); в інших групах цей показник дорівнював 17,4–18,7 мл/л. Найнижчою сатурація змішаної венозної крові киснем (SvO_2) була в групі ЛАГ, асоційованої з ВІЛ, – 58 % ($p < 0,05$), а близьким до критичного (< 65 %) рівень SvO_2 спостерігався в групі ІЛАГ – 66,3 %, ХТЕЛГ – 66,0 %. Найбільшим рівень цього показника був у групі ЛАГ, асоційованої із ПГ, – 81,1 %. Артеріовенозна різниця була найбільшою у групі ЛАГ, асоційованої з ВІЛ, – 5,6 мл/л, а найменшою – у групі ЛАГ, асоційованої з ПГ, – 2 мл/л. Водночас крива дисоціації оксигемоглобіну була практично нормальною у всіх групах, крім групи хворих на ЛАГ, асоційовану із ПГ.

Висновки. Найтяжчі порушення гемодинаміки та транспорту кисню спостерігалися у групі хворих на ЛАГ, асоційовану з ВІЛ, порівняно з іншими формами ЛАГ та ХТЕЛГ. Групи ІЛАГ та ХТЕЛГ були подібними за показниками гемодинаміки, незважаючи на різний патофізіологічний механізм. У групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, результати КПС були дещо кращими, ніж у групі хворих на ІЛАГ, відображаючи те, що гемодинамічний компонент не є провідним для прогнозу у цих хворих. Також показники роботи правого шлуночка були статистично значуще вищими в пацієнтів з ЛАГ, порівняно з групою без ЛГ.

Ключові слова: легенева гіпертензія, катетеризація правих відділів серця, серцева гемодинаміка, газу крові.

* Частина 1 опублікована в т. 26, № 6, 2019, с. 65–76.

Легенева гіпертензія (ЛГ) – низка захворювань та станів, які супроводжуються підвищенням тиску в системі легеневої артерії (ЛА), структурними змінами стінки артерій та порушенням функції правих відділів серця. У більшості випадків ЛГ є наслідком розвитку інших захворювань, але при легеневої артеріальній гіпертензії (ЛАГ) та хронічній тромбоемболічній легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) розвиток захворювання пов'язаний із прогресуванням ураження безпосередньо легеневого русла. Прогноз у таких хворих без відповідної терапії вкрай несприятливий. Для лікування ЛГ використовуються специфічні лікарські засоби, які ефективні тільки при цій патології. Отже, принципово важливими є точне діагностування таких пацієнтів, а також докладна оцінка виявлених порушень та цілеспрямована їх корекція при лікуванні.

У попередній статті [1] узагальнено наш досвід застосування катетеризації правих відділів серця (КПС) та легеневої артерії без детальної оцінки змін гемодинаміки при різних формах ЛГ.

У поточній роботі ми порівняли особливості клінічного перебігу та виявлених змін гемодинаміки в українських пацієнтів та хворих із міжнародних реєстрів. Враховуючи виявлені особливості українських хворих (пізні звернення, молодий вік, тяжчий перебіг, обмежений доступ до специфічного лікування тощо), а також відсутність даних літератури щодо інвазивної оцінки змін гемодинаміки в цього контингенту пацієнтів, у цій частині роботи ми порівняли виявлені при КПС зміни гемодинаміки та показників транспорту кисню в пацієнтів з різними формами ЛАГ та ХТЕЛГ у реальній практиці в Україні на основі проведення інвазивного дослідження, а також тесту на вазореактивність.

Мета роботи – оцінити показники легеневої та системної гемодинаміки у хворих з різними формами легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії в Україні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

З 2014 р. до 2019 р. було виконано 220 процедур катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії 195 пацієнтам із середньою або високою ймовірністю ЛАГ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) відповідно до сучасних європейських рекомендацій [8]. Усі пацієнти були госпіталізовані в ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» з підозрою на наявність ЛАГ (первинно) або із погіршенням перебігу захворювання

(повторно) або для підтвердження статусу вазореактивності (повторно). Ми не проводили КПС амбулаторним хворим, як це доволі часто практикується в деяких країнах.

До виконання процедури КПС усім хворим проводили ЕхоКГ на апараті Artida (Toshiba, Японія). Ехокардіографічне обстеження хворих виконували за методикою, рекомендованою в спільній настанові Американського, Європейського та Канадського товариств фахівців з ехокардіографії та Європейського товариства кардіологів [11]. При обстеженні пацієнти перебували в положенні на лівому боці. Розміри правого (ПШ) та лівого (ЛШ) шлуночків вимірювали наприкінці діастолі, визначеної за хвилиєю R електрокардіограми (ЕКГ). Діастолічний діаметр ПШ вимірювали перпендикулярно від перегородки шлуночків до його вільної стінки на половині довжини перегородки. Розраховували базальне відношення діаметрів ПШ і ЛШ. За стандартною методикою, коли це було можливо, обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний об'єми (КСО) ЛШ. Обчислювали величину ударного об'єму (УОе) та хвилинного об'єму кровоплину (ХОКе) за допомогою ЕхоКГ:

$$УОе = КДО - КСО; ХОКе = УОе \cdot ЧСС,$$

де ЧСС – частота скорочень серця за даними ЕКГ.

Рівень систолічного тиску в ЛА методом ЕхоКГ (СТЛАе) оцінювали на основі визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР) з урахуванням тиску в правому передсерді – центрального венозного тиску (ЦВТе) – за рекомендованою методикою [11]. Отримані величини використовували для розрахунку, який описується спрощеним рівнянням Бернуллі:

$$СТЛАе = 4 \cdot (ШТР)^2 + ЦВТе.$$

Величину ЦВТе визначали за допомогою ЕхоКГ згідно із зазначеними вище рекомендаціями, ґрунтуючись на діаметрі та респіраторних коливаннях діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ): у разі величини діаметра НПВ < 2,1 см та інспіраторного спадання > 50 % під час глибокого вдиху нормальним тиском є 3 мм рт. ст. (діапазон 0–5 мм рт. ст.); у разі величини діаметра НПВ > 2,1 см та інспіраторного спадання під час глибокого вдиху < 50 % або < 20 % під час спокійного вдиху визначали високий рівень ЦВТ до 15 мм рт. ст. (діапазон 10–20 мм рт. ст.). У разі, якщо діаметр НПВ та інспіраторне спадання не вписувалися в цю концепцію, використовували проміжну величину – 8 мм рт. ст. (діапазон 5–10 мм рт. ст.).

Результатом ЕхоКГ ставав висновок про ймовірність наявності ЛАГ (низька, середня та висока ймовірність) відповідно до сучасних рекомендацій [6, 11].

Процедуру КПС виконували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Європейського респіраторного товариства (2015) та протоколу Міністерства охорони здоров'я України. Детально процедуру КПС нами було описано в попередній статті [1]. Частині хворих з ідіопатичною ЛАГ (ІЛАГ) при відповідних початкових величинах показників гемодинаміки проводили тест на вазореактивність, під час якого вимірювали тиск у ЛА (ТЛА) та хвилинний об'єм крові (ХОК) до і після інгаляції 20 мкг ілопросту («Вентавіс», Вауер, ФРН) протягом 10–15 хв. Тест оцінювали за загально рекомендованими критеріями [7].

Показники гемодинаміки розраховували за формулами:

площа тіла (Sm): $Sm (m^2) = \text{маса тіла (кг)}^{0,425} \times \text{зріст (см)}^{0,725} \times 0,007184$;

серцевий індекс (CI): $CI (л \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}) = ХОК / Sm$;

легеневий судинний опір ($ЛСО$): $ЛСО = (\text{серТЛА} - \text{ТЗЛА}) / ХОК$, виражений у одиницях Вуда (ОВ) або в $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ (1 ОВ = 80 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), де ТЗЛА – тиск заклинювання ЛА;

загальний системний опір ($ЗСО$): $ЗСО = (\text{серАТ} - \text{ЦВТ}) / ХОК$, виражений у одиницях Вуда (ОВ) або в $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ (1 ОВ = 80 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$);

індекс ударної роботи лівого шлуночка ($ІУРЛШ$): $ІУРЛШ = UI \cdot (\text{серАТ} - \text{ТЗЛА}) \times 0,0136 (г \cdot м \cdot м^{-2})$, де UI – ударний індекс;

індекс ударної роботи правого шлуночка ($ІУРПШ$): $ІУРПШ = UI \cdot (\text{серТЛА} - \text{ТПП}) \times 0,0136 (г \cdot м \cdot м^{-2})$, де ТПП – тиск у правому передсерді;

насосний коефіцієнт лівого шлуночка ($НКЛШ$): $НКЛШ = ІУРЛШ / \text{ТЗЛА} (г \cdot м)$;

насосний коефіцієнт правого шлуночка ($НКПШ$): $НКПШ = ІУРПШ / \text{ТПП} (г \cdot м)$.

На основі даних дослідження газового складу крові та гемодинаміки обчислювали такі показники транспорту кисню:

вміст кисню в артеріальній крові (CaO_2): $CaO_2 = (1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2 / 100) + (PaO_2 \cdot 0,0031) (мл/л)$;

вміст кисню у змішаній венозній крові (CvO_2): $CvO_2 = (1,34 \cdot Hb \cdot SvO_2 / 100) + (PvO_2 \cdot 0,0031) (мл/л)$;

артеріовенозна різниця за киснем ($ABPO_2$):

$ABPO_2 = CaO_2 - CvO_2 (мл/л)$;

споживання кисню: $VO_2 = ABPO_2 \cdot ХОК \cdot 10 (мл/хв)$;

індекс споживання кисню:

$IVO_2 = VO_2 / Sm (мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2})$.

Газовий склад крові та показники кислотно-лужного балансу визначали за стандартною методикою на аналізаторі ABL 735 (Radiometer, Данія).

Щоб оцінити спорідненість гемоглобіну до кисню в клінічних умовах, використовували розрахункову величину парціального напруження

кисню (pO_2), при якому спостерігається 50 % насичення гемоглобіну киснем (p_{50}). Нормою вважається 26,7 мм рт. ст. Оцінка p_{50} часто має клінічне значення для аналізу поглинання і доставки кисню, особливо в критичних хворих. Традиційні методи обрахунку p_{50} вимагають або багатоточкового або одноточкового аналізу, за умови, що насичення гемоглобіну не перевищує 0,80 [5, 12]. The Siggaard-Andersen Oxygen Status Algorithm (OSA) розширює цей ліміт насичення до 0,97. Спорідненість гемоглобіну до кисню (p_{50}), напругу кисню, при якій сатурація гемоглобіну 50 %, визначали за допомогою комп'ютерної програми The Oxygen Status Algorithm [15].

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою програми Statistica після створення бази даних у програмі Excel. Використовували середні величини, середнє відхилення та середню похибку. Кореляційний аналіз проводили за Пірсоном. Для визначення статистичної значущості різниці показників використовували критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ

Порівняльний аналіз функціональних можливостей, прогностичних маркерів та даних ехокардіографії у хворих з різними формами легеневої гіпертензії

У дослідження залучили 195 пацієнтів. ІЛАГ мали 68 (38 %) хворих, з них 11 (6 %) були вазореактивними; ЛАГ, асоційовану із захворюваннями сполучної тканини (ЗСТ), – 21 (12 %) пацієнт; ЛАГ, асоційовану з ВІЛ-інфекцією, – 4 (2 %); ЛАГ, асоційовану з портальною гіпертензією (ПГ), – 4 (2 %); ЛАГ, асоційовану з вродженими вадами серця (ВВС), – 25 (14 %); ХТЕЛГ – 51 (29 %); ЛГ, асоційовану із захворюваннями лівих відділів серця (ЗЛВС), – 5 (2,6 %). Середній вік пацієнтів з ІЛАГ становив $(41,2 \pm 1,4)$ року; з ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, – $(55,3 \pm 2,3)$ року; з ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, – $(38,3 \pm 5,2)$ року; з ЛАГ, асоційованою з ПГ, – $(24,8 \pm 3,9)$ року; з ЛАГ, асоційованою з ВВС, – $(40,8 \pm 3,4)$ року; пацієнтів із ХТЕЛГ – $(52,5 \pm 1,5)$ року; з ЛГ, асоційованою із ЗЛВС, – $(63,0 \pm 3,9)$ року. Демографічна та клінічна характеристика пацієнтів з різними формами ЛГ представлена в *табл. 1*.

Метою цього розділу роботи стало порівняння результатів лабораторних та функціональних показників, а також даних ЕхоКГ у пацієнтів з різними формами ЛГ та без неї. Дані лабораторних методів дослідження та результати ЕхоКГ пацієнтів з різними формами ЛГ у загальній

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії

Показник	ЛАГ (n=68)	ЛАГ, асоційована із ЗСТ (n=21)	ЛАГ, асоційована з ВІЛ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ПГ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ВВС (n=25)	ХТЕЛГ (n=51)	ЛГ, асоційована із ЗЛВС (n=5)	Без ЛГ (n=17)
Вік, роки	41,2±1,4 ^{ab}	55,3±2,3 ^{o*}	38,3±5,2 ^{ei}	24,8±3,9 ^{u c d h}	40,8±3,4 ^{m r t}	52,5±1,5	63,0±3,9 ^v	51,0±3,2
Жінки/ Чоловіки	53/15 (78%/22%)	19/2 (90%/10%)	4/0 (100%/0%)	3/1 (75%/25%)	21/4 (84%/16%)	26/25 (51%/49%)	4/1 (80%/20%)	11/6 (65%/35%)
ІМТ, кг/м ²	26,2±0,7 ^{**}	23,6±0,7 [~]	20,9±1,7 [!]	21,2±1,3 ^{c d}	23,3±0,8 ^{m r}	27,5±0,7	31,2±2,4	25,7±1,6
Ступінь ЛГ								
I	5 (7%)	10 (48%)	–	2 (50%)	5 (20%)	8 (16%)	1 (20%)	–
II	28 (41%)	7 (33%)	1 (25%)	1 (25%)	5 (20%)	31 (61%)	2 (40%)	–
III	35 (52%)	4 (19%)	3 (75%)	1 (25%)	15 (60%)	12 (23%)	2 (40%)	–
ФК за ВООЗ								
I	2 (3%)	–	–	–	–	–	–	10 (59%)
II	12 (18%)	3 (14%)	–	1 (25%)	7 (28%)	10 (20%)	1 (20%)	7 (41%)
III	49 (72%)	17 (81%)	3 (75%)	2 (50%)	17 (68%)	41 (80%)	3 (60%)	–
IV	5 (7%)	1 (5%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (4%)	–	1 (20%)	–
ФП	1 (2%)	2 (10%)	–	–	3 (12%)	7 (14%)	2 (40%)	–
ЗДС	16 (24%)	1 (5%)	2 (50%)	2 (50%)	9 (35%)	12 (24%)	1 (20%)	5 (29%)
Синкопальні стани	17 (25%)	3 (14%)	1 (25%)	–	5 (19%)	4 (8%)	–	–

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. ІМТ – індекс маси тіла; ФК – функціональний клас; ФП – фібриляція передсердь; ЗДС – залізодефіцитний стан.

[^] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗСТ;

[^] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;

^{*} – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ПГ;

^v – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

^a – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ХТЕЛГ;

^b – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;

[~] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ та без ЛГ;

^o – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;

^{*} – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;

[^] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

[~] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ХТЕЛГ;

[^] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та без ЛГ;

^o – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ХТЕЛГ;

[!] – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;

ⁱ – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та без ЛГ;

^u – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

^c – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ХТЕЛГ;

^d – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;

^h – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та без ЛГ;

^m – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та ХТЕЛГ;

^r – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;

^t – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та без ЛГ;

^v – статистична значущість ($p < 0,05$) різниці між ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС, та без ЛГ.

популяції обстежених пацієнтів представлені в табл. 2.

Рівень гемоглобіну в пацієнтів усіх груп перебував у межах нормальних значень, але при порівнянні абсолютної величини вмісту гемоглобіну в різних групах найвищий рівень гемоглобіну спостерігався у хворих на ХТЕЛГ, найнижчий – у хворих з ЛАГ, асоційованою з ПГ, і ЛГ, асоційова-

ною із ЗЛВС (див. табл. 2). Різниця становила близько 16 г/л і була статистично значущою. Відомо, що збільшення вмісту гемоглобіну є компенсаторною реакцією організму на хронічну гіпоксію для збільшення можливості доставки кисню. Оскільки в групу пацієнтів із ЛАГ, асоційованою з ВВС, увійшли різні хворі: із синдромом Ейзенменгера, оперовані та неоперовані хворі з

Таблиця 2

Дані лабораторних методів дослідження та результати ехокардіографії пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії

Показник	ІЛАГ (n=68)	ЛАГ, асоційована із ЗСТ (n=21)	ЛАГ, асоційована із ВІЛ (n=4)	ЛАГ, асоційована із ПГ (n=4)	ЛАГ, асоційована із ВВС (n=25)	ХТЕЛГ (n=51)	ЛГ, асоційована із ЗЛВС (n=5)	Без ЛГ (n=17)
Гемоглобін, г/л	144,9±2,5 ^b	141,1±3,9	134,0±11,3	131,3±20,2	137,7±5,8	147,9±3,5 ^r	131,5±3,3	136,1±2,5
Дистанція тесту із 6-хвилинною ходьбою, м	350,7±12,9 ^r	293,0±22,7 ^{a*}	270,0±76,2	340,0±179,0	378,7±24,1	332,2±14,4 ^v	263,4±48,9	490,0±70,0
NT-proBNP, пг/мл	1355,3±201,1 ^r	2277,6±1077,4	2466,8±591,6 ^{!†}	7088,0±6021,3	778,8±208,3 ^{m†}	1471,5±246,4 ^v	1290,5±489,8	246,8±120,4
Індекс ЛП, мл/м ²	23,53±0,85 ^{~b}	25,00±1,33 ^o	22,25±1,31 ^{~d}	21,90±4,62	41,53±7,94	26,59±1,38	44,00±7,04	34,50±7,12
Індекс ПП, мл/м ²	55,51±3,63 [~]	46,87±4,72 [~]	57,25±13,31	44,00±10,54	54,99±8,65	59,61±4,17 ^v	60,13±10,39	36,50±7,10
Товщина стінки ПШ, см	0,68±0,02 ^{~m}	0,59±0,03 ^{~n}	0,63±0,08	0,73±0,09	0,76±0,05 ^{m†}	0,62±0,02 ^v	0,64±0,19	0,45±0,05
S' ПШ, см/с	10,31±0,29 ^{~b}	11,84±0,56 ^{~n}	10,28±0,95 ⁱ	13,27±2,42	11,71±0,93 [†]	10,28±0,46 ^{rv}	13,18±0,97	15,78±0,74
TAPSE, мм	15,4±0,5 ^{~*b}	15,5±0,9 ^{~n}	12,4±0,6 ^{~!di}	17,1±0,5 ^{ch}	17,2±1,1 [†]	15,2±0,6 ^{rv}	17,8±1,0	25,16±2,45
Тасс, мс	69,9±1,7 ^{~b}	73,7±5,1	–	–	88,2±7,4 ^m	70,3±2,4	91,3±10,1	102,67±19,23
Діаметр ЛА, см	3,02±0,07 [~]	2,91±0,09	2,80±0,26	3,60±0,67	3,20±0,12 [†]	3,08±0,08 ^v	3,10±0,29	2,49±0,22
Діаметр НПВ, см	2,18±0,05 ^{~v}	1,90±0,07 [~]	2,08±0,10	2,25±0,35	1,98±0,06 ^m	2,26±0,07	2,10±0,20	2,10±0,09
ІЕ діастола	1,73±0,06 ^{~b}	1,53±0,09 ^{~n}	1,86±0,06 ^{~!di}	1,78±0,13 ^h	1,56±0,05 [†]	1,63±0,05 ^{rv}	1,43±0,05 ^u	1,13±0,06
ІЕ систола	1,85±0,08 ^{~b}	1,70±0,12 [~]	1,97±0,09 ^{~di}	1,90±0,40	1,70±0,10 [†]	1,79±0,08 ^{rv}	1,53±0,06 ^u	1,16±0,10
pCTLA, мм рт. ст.	89,4±2,9 [~]	87,0±5,3 [~]	96,8±6,3 [†]	99,0±13,6 ^h	90,7±5,5 [†]	88,9±4,0 ^v	92,8±13,9 ^u	49,5±6,6

Показники наведено у вигляді M±m. NT-proBNP – N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; Тасс – час прискорення кровоплину в легеневій артерії; ІЕ – індекс ексцентричності; pCTLA – розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії.

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗСТ;

[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;

^{*} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ПГ;

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

^a – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ХТЕЛГ;

^b – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та без ЛГ;

^x – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;

^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ХТЕЛГ;

^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та без ЛГ;

[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;

[!] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ХТЕЛГ;

^d – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;

ⁱ – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та без ЛГ;

^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ХТЕЛГ;

^h – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та без ЛГ;

^m – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та ХТЕЛГ;

[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та без ЛГ;

^r – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;

^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та без ЛГ;

^u – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС, та без ЛГ.

наявністю великих або незначних внутрішньосерцевих шунтів, то середній вміст гемоглобіну в цій групі загалом не відрізнявся від нормальних значень і його вмісту у хворих на ІЛАГ та без ЛГ.

Як і очікувалося, результати тесту із 6-хвилинною ходьбою були найкращими в пацієнтів без ЛГ, а абсолютна величина (у середньому 490 м) була близькою до нормальних значень (> 500 м). Найнижчі результати цього тесту спостерігалися у хворих із ЛГ, асоційованою із ЗЛВС (у середньому 263 м; $p < 0,05$ порівняно з групою без ЛГ), та ЛАГ, асоційованою із ВІЛ (270 м; $p < 0,05$ порівняно з групою без ЛГ). Результати у хворих з ІЛАГ, ЛАГ, асоційованою із ПГ, ЛАГ, асоційованою із ВВС, та із ХТЕЛГ не відрізнялися між собою (332–351 м) і були так само статистично значуще нижчими, ніж у групі хворих без ЛГ, але статистично значуще вищими, ніж у хворих із ЛГ, асоційованою із ЗЛВС та ВІЛ. Привертає увагу також низький результат тесту у хворих на ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, – у середньому 293 м: на 58 м нижче, ніж у групі ІЛАГ ($p < 0,05$), та на 197 м гірше, ніж у пацієнтів без ЛГ.

Середній вміст NT-proBNP був найнижчим у пацієнтів без ЛГ, а його абсолютна величина (247 пг/мл) удвічі перевищувала нормальні значення (125 пг/мл). У групі ЛАГ, асоційованої із ВВС, його абсолютна величина (779 пг/мл) у 6 разів перевищувала нормальні значення, але спостерігалися значні коливання, які, як зазначено вище, обумовлені значною гетерогенністю групи. Найвищим рівень NT-proBNP був у групі ЛГ, асоційованої із захворюваннями печінки (у середньому 7088 пг/мл), що, найімовірніше, відображає посилення генерації цього пептиду в пацієнтів із цирозом печінки. Середній вміст NT-proBNP у групах ІЛАГ, ХТЕЛГ і ЛГ, асоційованої із ЗЛВС, був значно підвищений і перебував приблизно на одному рівні (1290–1470 пг/мл), що майже удвічі більше, ніж у групі ЛАГ, асоційованої із ВВС. У хворих двох груп, які за даними літератури мають найбільш несприятливий прогноз, – ЛАГ, асоційованої із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованої з ВІЛ, середній вміст NT-proBNP був у 1,5 разу вищим: 2278 і 2467 пг/мл відповідно.

Як і очікувалося, величина індексу ЛП була низькою у хворих усіх груп ЛАГ (23–26 мл/м²), крім ЛАГ, асоційованої із ВВС, а також у групі ХТЕЛГ (26,6 мл/м²). Хворі без ЛГ посідали проміжну позицію (34,5 мл/м²), тоді як найбільше значення індексу ЛП (статистично значуще більше, ніж у попередніх групах) було в групі ЛГ, асоційованої із ЗЛВС (44 мл/м²), та групі хворих із ЛАГ, асоційованою із ВВС (41,5 мл/м²).

Водночас величина індексу ПП була значно збільшена у хворих усіх груп, його значення (47–60 мл/м²) практично вдвічі перевищували величину індексу ЛП. Виняток становила група хворих без ЛГ, у них абсолютна величина індексу ЛП була зіставною з величиною індексу ПП (36,5 мл/м²). Такі зміни величини індексу передсердь відповідають змінам гемодинаміки, які спостерігаються при ЛГ: перевантаження об'ємом правого передсердя і зменшення надходження крові до лівих відділів серця через легенево судинне русло.

Товщина стінок ПШ в усіх групах хворих із ЛГ була більшою, ніж 0,5 см: від 0,59 см – у групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, до 0,76 см – у групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ВВС. Тільки в групі хворих без ЛГ вона була в межах нормальних величин – 0,45 см. Величина TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, систолічна екскурсія трикуспідального кільця) була значно зниженою в усіх групах хворих на ЛАГ. Найнижчою вона була у хворих на ЛАГ, асоційовану із ВІЛ, – 12,4 мм, у хворих на ІЛАГ та ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, та ХТЕЛГ її середній рівень досягав лише 15,2–15,5 мм. Найбільш збереженою величиною TAPSE була у групах ЛАГ, асоційованої із ПГ, ВВС та ЛГ унаслідок ЗЛВС – 17,1–17,8 мм. І лише тільки у групі хворих без ЛГ величина була статистично значуще вищою порівняно з іншими групами хворих – 25,2 мм. Діаметр НПВ був збільшений у всіх групах хворих. Його статистично значуще більша величина спостерігалася у групі хворих на ХТЕЛГ – 2,26 см та групі ЛАГ, асоційованої із ПГ, – 2,25 см.

У середньому статистично значуще найбільший розмір стовбура ЛА був у групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ПГ, – 3,6 см. У групах ІЛАГ, ЛАГ, асоційованої із ВВС; ЛГ, обумовленої ЗЛВС, та ХТЕЛГ середній розмір стовбура ЛА перевищував 3 см: 3,02; 3,20; 3,08 та 3,10 см відповідно. У групах ЛАГ, асоційованої із ЗСТ і ВІЛ, він дорівнював 2,91 та 2,80 см, а в групі без ЛГ був статистично значуще найнижчим – 2,49 см. Статистично значуще меншим діаметр НПВ був у групі ЛАГ, асоційованої із ЗСТ, – 1,9 см.

Величина рСТЛА в усіх групах у середньому перевищувала умовний рівень 40 мм рт. ст. Статистично значуще найвищим значення рСТЛА було у групах ЛАГ, асоційованої із ПГ та ВІЛ, – 99,0 і 96,8 мм рт. ст. У групі ЛГ, асоційованої із ЗЛВС, його рівень становив 92,6 мм рт. ст. У групі хворих без ЛГ рівень рСТЛА становив лише 49,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$). В інших групах його величина була близькою до 90 мм рт. ст.

Порівняльна оцінка даних інвазивного дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню у хворих з різними формами легеневої гіпертензії

Дані інвазивного дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню у хворих із різними формами ЛГ представлені в *табл. 3, 4*.

Рівень сатурації артеріальної крові в середньому був знижений у групі хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС – 88,9 % ($p < 0,05$ порівняно з іншими групами). В усіх групах ЛАГ та ХТЕЛГ, а також у групі пацієнтів без ЛГ сатурація артеріальної крові в середньому була збереженою на рівні 94–97 %. Ми не залучали в дослідження хворих із синдромом Ейзенменгера і, відповідно, у нас не було пацієнтів з низькою артеріальною сатурацією. Сатурація змішаної венозної крові була найнижчою у групі ЛАГ, асоційованої із ВІЛ, – 58 % ($p < 0,05$ порівняно з іншими групами). Відповідно до рівня сатурації були зміни вмісту кисню в артеріальній крові: найнижчим показник CaO_2 був у групі хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС – 15,7 мл/л ($p < 0,05$ порівняно з іншими групами). В усіх групах ЛАГ та ХТЕЛГ, а також у групі пацієнтів без ЛГ величина CaO_2 в середньому була збереженою на рівні 17,4–18,7 мл/л.

Низький рівень сатурації венозної крові (близький до критичного < 65 %) у середньому спостерігався в групі ІЛАГ – 66,3 %, ХТЕЛГ – 66,0 %. Дещо вищим рівень сатурації венозної крові був у групах ЛАГ, асоційованої із ЗСТ, – 68,1 % та ЛГ, асоційованої із ЗЛВС, – 69,7 %. У групі ЛАГ, асоційованої із ВВС, величина сатурації венозної крові була в середньому на рівні 73,2 %. У пацієнтів без ЛГ цей показник становив 77,3 %. Найвищою величиною сатурації венозної крові була у групі ЛАГ, асоційованої із ПГ, – 81,1 %. Відповідно до рівня сатурації були зміни вмісту кисню у венозній крові: найнижчим показник SvO_2 був у групах ЛАГ, асоційованої із ПГ, та ЛАГ, асоційованої із ВІЛ, – 11,0 та 11,2 мл/л відповідно ($p < 0,05$ для обох груп порівняно з іншими групами). Близьким до нормальних значень цей показник був у групі пацієнтів без ЛГ – 14,4 мл/л ($p < 0,05$ порівняно з іншими групами). Середній рівень CaO_2 та SvO_2 у групах відповідно визначав величину артеріовенозної різниці за киснем (АВР): найбільшою вона була у групі ЛАГ, асоційованої з ВІЛ, – 5,6 мл/л, а найменшою у групі ЛАГ, асоційованої з ПГ, – 2 мл/л. Останній показник разом із відносно високим рівнем СІ та низьким легеним судинним опором свідчить про переваження об'ємом судинного русла у хворих цієї групи, коли значний об'єм крові проходить по ньому без відповідної десатурації. У групі хворих на ІЛАГ середня величина АВР дорівнювала 5,8 мл/л, а в групі

ХТЕЛГ – 5,6 мл/л. У групах хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС та без ЛГ величина АВР була 3,4 та 3,8 мл/л відповідно.

Цікавими виглядають зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну: так, величина p_{50v} була практично нормальною у всіх групах, крім групи хворих на ЛАГ, асоційовану із ПГ. У цих хворих спостерігалася значне зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво – величина p_{50v} становила 24,1 мм рт. ст. ($p < 0,05$ порівняно з усіма іншими групами), що, враховуючи вищеописані зміни гемодинаміки та транспорту кисню, свідчить про збільшення спорідненості кисню, яке можна розглядати як компенсаційне за наявності гіперперфузії та шунтування. У цій групі в артеріальній крові спостерігався ще більший зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво: величина p_{50a} становила 22,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$ порівняно з усіма іншими групами). Близьке за значенням зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво в артеріальній крові спостерігалася в групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ВІЛ, – 23,4 мм рт. ст., але при цьому у венозній крові хворих цієї групи спорідненість гемоглобіну до кисню була близькою до норми – 26,2 мм рт. ст. Такі зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну разом зі змінами гемодинаміки та транспорту кисню у цій групі можуть свідчити про намагання організму компенсувати недостатній транспорт кисню і велику десатурацію венозної крові. В інших групах хворих, крім групи ЛГ унаслідок ЗЛВС, при практично нормальній величині p_{50v} (від 26,2 до 28,3 мм рт. ст.) спостерігався зсув величини p_{50a} вліво в межах 24,6 до 25,5 мм рт. ст., що може свідчити про активацію компенсаторного механізму, спрямованого на збільшення артеріалізації крові. У групі ЛГ унаслідок ЗЛВС таких змін не спостерігалася і величини p_{50} як артеріальної, так і венозної крові були дуже близькими: 26,1 та 27,1 мм рт. ст. Єдиною групою хворих, у яких практично не спостерігалася зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну, були хворі з ВВС: величини p_{50a} та p_{50v} були в рамках нормальних величин і практично не відрізнялися між собою: 26,7 та 26,9 мм рт. ст. Можливо, що це пов'язано з тривалим (із перших днів життя) захворюванням, стабільним клінічним станом хворих (не в період декомпенсації – нижчий рівень NT-proBNP порівняно з іншими групами), при якому компенсація транспорту кисню відбулася за рахунок інших механізмів.

Відсутність зсуву кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо (покращення віддачі кисню) у венозній крові у хворих усіх груп, крім хворих із ЛАГ, асоційованою з ВВС, за наявності вираженого її зміщення вправо в артеріальній крові, може бути ознакою значної напруги саме оксигемоглобі-

Таблиця 3

Показники інвазивної гемодинаміки у хворих з різними формами легеневої гіпертензії

Показник	ІЛАГ (n=68)	ЛАГ, асоційована із ЗСТ (n=21)	ЛАГ, асоційована з ВІЛ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ПГ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ВВС (n=25)	ХТЕЛГ (n=51)	ЛГ, асоційована із ЗЛВС (n=5)	Без ЛГ (n=17)
САТ, мм рт. ст.	123,7±1,9 ^a	133,0±4,6	123,5±2,8	123,0±13,7	123,8±3,5	130,3±2,4	138,2±8,1	133,7±5,3
ДАТ, мм рт. ст.	83,0±1,6 ^a	87,6±3,1 ^a	84,5±1,7 [†]	78,3±6,1	77,8±1,5 ^m	88,6±1,9	85,4±4,6	86,1±4,6
ЗСО, ОВ	22,4±0,9 [~]	28,3±3,6 [*]	41,1±5,6 ^{bd}	15,6±3,5	20,4±1,5	22,2±1,2 ^v	19,8±2,1	17,6±1,2
ЧСС за 1 хв	79,3±1,7 ^{ab}	78,8±2,7 ^{ko}	80,5±3,6 ^{†e di}	87,3±8,7 ^h	80,5±3,6 [†]	78,5±2,6 ^{†v}	62,0±5,8 ^a	72,8±3,5
СТЛА, мм рт. ст.	90,5±2,6 [~]	78,7±6,3 [†]	93,8±3,6 ⁱ	86,3±22,3 ^h	97,5±7,7 [†]	86,7±2,9 ^v	89,8±8,2 ^a	29,7±1,7
ДТЛА, мм рт. ст.	43,1±1,4 ^{ab}	30,2±2,3 ^a	39,5±9,6 ⁱ	38,8±7,0 ^h	46,5±4,8 ^{m†}	33,3±1,3 ^v	36,6±6,0 ^a	11,3±1,3
ТЛА, мм рт. ст.	58,9±1,7 ^{ab}	46,3±3,4 ^a	57,6±7,1 ⁱ	54,6±12,0 ^h	63,5±5,5 ^{m†}	51,1±1,7 ^v	54,3±6,6 ^a	17,4±1,0
ТПП, мм рт. ст.	9,23±0,57 [~]	5,97±0,78 ^{ko}	9,25±1,01 [†]	8,00±2,06	7,96±0,96 [†]	9,67±0,71 ^v	10,47±1,49 ^a	5,35±0,61
ТЗЛА, мм рт. ст.	7,78±0,39 ^{ab}	9,00±0,89 ^{ko}	5,75±1,11 ^{bd}	9,25±1,38 [†]	11,00±0,95 ^{~†}	9,88±0,63 [†]	16,20±0,80 ^a	8,00±0,73
ХОК, л/хв	4,16±0,15 ^{ab}	4,09±0,43 [*]	2,25±0,27 ^{†edi}	6,10±1,28	4,65±0,31 [†]	4,53±0,20 ^v	4,80±0,43	5,62±0,30
СІ, л·хв ⁻¹ ·м ⁻²	2,26±0,09 ^{ab}	2,35±0,25 [*]	1,44±0,15 ^{bd}	3,29±0,65	2,73±0,18 ^m	2,29±0,09 ^v	2,44±0,28	2,96±0,20
УІ, мл/м ²	29,19±1,41 ^{ab}	30,07±3,27 [*]	14,47±1,51 ^{†edi}	36,87±7,60	35,08±2,57	31,47±1,69 ^v	40,12±6,39	42,56±3,18
ЛСО, ОВ	13,5±0,7 ^{ab}	11,3±1,6 [*]	24,7±5,8 ^{ei}	8,3±2,7 ^h	13,3±2,1 [†]	10,3±0,7 ^v	8,4±1,7 ^a	1,8±0,3
НКПШ, г·м	35,83±1,65 ^{ab}	26,85±3,20 ^{ko}	14,54±2,87 ^{bd}	44,37±19,00	40,17±3,66 [†]	33,39±1,66 ^v	44,22±6,35 ^a	13,4±1,4
ІУРПШ, г·м·м ⁻²	19,82±1,03 ^{ab}	15,53±1,79 ^{ko}	9,36±1,56 ^{bd}	24,34±9,82	24,25±2,30 ^{m†}	17,03±0,79 ^v	23,05±3,72 ^a	7,0±0,7
НКЛШ, г·м	63,34±2,70 ^{ab}	66,71±7,77 [*]	28,06±3,99 ^{bd}	86,19±25,08 ^h	65,03±5,25 [†]	79,92±6,85 ^v	91,83±15,46 ^a	102,5±9,1
ІУРЛШ, г·м·м ⁻²	34,86±1,55 ^{ab}	38,48±4,55 [*]	18,12±2,05 ^{bd}	47,67±13,30	39,56±3,24 [†]	40,23±2,93 ^v	47,05±7,70	53,8±4,9
ІУРПШ/ІУРЛШ	0,59±0,03 ^{ab}	0,42±0,04 ^a	0,53±0,09 ⁱ	0,63±0,14 ^h	0,69±0,07 ^{m†}	0,46±0,02 ^v	0,53±0,12 ^a	0,13±0,02

Показники наведено у вигляді М±m. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ДТЛА – діастолічний тиск у легеневій артерії.

- [†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ЗСТ;
[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;
^{*} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^a – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ХТЕЛГ;
^b – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;
[–] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та без ЛГ;
^{*} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;
[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
[«] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ХТЕЛГ;
[°] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та без ЛГ;
[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^e – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ХТЕЛГ;
^d – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;
ⁱ – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ та без ЛГ;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^e – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ та ХТЕЛГ;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ та ЗЛВС;
^h – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ та без ЛГ;
^m – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС та ХТЕЛГ;
[~] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС та ЗЛВС;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС та без ЛГ;
[†] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;
^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та без ЛГ;
^a – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС та без ЛГ.

Таблиця 4

Показники транспорту кисню у хворих з різними формами легеневої гіпертензії

Показники	ІЛАГ (n=68)	ЛАГ, асоційована із ЗСТ (n=21)	ЛАГ, асоційована з ВІЛ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ПГ (n=4)	ЛАГ, асоційована з ВВС (n=25)	ХТЕЛГ (n=51)	ЛГ, асоційована із ЗЛВС (n=5)	Без ЛГ (n=17)
SaO ₂ , %	95,2±0,4 ^{*b-}	94,4±1,1 ^{*^}	95,5±1,3	97,2±0,6 ^c	94,9±1,0	94,0±0,5 ^v	88,9±2,8 ^u	96,9±0,7
SvO ₂ , %	66,3±1,2 ^{*^v-}	68,1±1,9 ^{*^v}	58,5±5,6 ^{-!i}	81,1±2,4 ^c	73,2±1,5 ^m	66,0±1,1 ^v	69,7±2,2 ^a	77,3±2,6
SaO ₂ -SvO ₂ , %	28,8±1,2 ^{*^b-}	26,7±1,5 ^{*^v}	35,8±4,8 ^{-!i}	16,1±2,3 ^c	21,2±1,5 ^m	28,1±1,1 ^{r^v}	19,3±4,1	19,6±2,2
CaO ₂ , мл/л	18,6±0,3 ^{*b}	18,2±0,4 ^{*o}	17,4±1,4	13,0±0,5 ^{*ch}	17,9±0,7	18,7±0,4 ^r	15,7±1,0 ^a	18,2±0,3
CvO ₂ , мл/л	12,8±0,3 ^{*^v-}	12,9±0,4 [^]	11,2±2,1	11,0±0,8 ^{*ch}	13,7±0,7	13,0±0,4 ^v	12,3±0,5 ^a	14,4±0,5
ABP, мм рт. ст.	5,8±0,3 ^{*^b-}	5,2±0,3 ^{*^v}	6,6±0,3 ^{-!ei}	2,0±0,3 ^{*ch}	4,0±0,3 ^m	5,6±0,3 ^{r^v}	3,4±1,0	3,8±0,4
P _{50V} , мм рт. ст.	28,3±0,5 ^{*^*ab-}	26,8±0,7 ^{*^}	26,2±0,1 ^{adi}	24,1±0,9 ^{*^*h}	26,9±0,4	26,9±0,3	27,1±0,2	27,1±0,2
P _{50A} , мм рт. ст.	25,5±0,4 ^{*^*a}	24,6±0,7	23,4±0,7 ^d	22,5±1,0 ^{*^*c}	26,7±1,4	24,8±0,3 ^r	26,1±0,3	24,9±0,6
VO ₂ , мл/хв	228,4±11,2 ^{*^*a}	216,0±29,3 ^{*^}	165,4±17,1 ^c	115,1±21,4 ^{*^*ch}	179,1±14,2 ^m	250,1±13,1 ^{r^v}	156,3±39,9	202,8±14,3
IVO ₂ , мл·хв ⁻¹ ·м ⁻²	122,2±6,0 ^{*b}	123,8±15,5 ^{*^}	104,1±7,8 ^c	61,1±10,6 ^{*^*ch}	106,4±8,0	126,7±6,3 ^{r^v}	79,4±20,0	105,2±8,5

Показники наведено у вигляді M±m.

- ^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗСТ;
[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;
^{*} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^a – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та з ХТЕЛГ;
^b – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;
⁻ – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ІЛАГ та без ЛГ;
^{*} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВІЛ;
[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
[«] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
⁻ – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ХТЕЛГ;
^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;
^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, та без ЛГ;
^{ch} – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ПГ;
[!] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^d – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ХТЕЛГ;
^c – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та ЛАГ, асоційованою з ЗЛВС;
ⁱ – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, та без ЛГ;
^h – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ЛАГ, асоційованою з ВВС;
^m – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ХТЕЛГ;
[^] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та ЗЛВС;
^o – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ПГ, та без ЛГ;
^m – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та ХТЕЛГ;
^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та ЗЛВС;
[!] – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою з ВВС, та без ЛГ;
^r – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС;
^v – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ХТЕЛГ та без ЛГ;
^u – статистична значущість (p<0,05) різниці показників між ЛАГ, асоційованою із ЗЛВС, та без ЛГ.

нового компенсаторного механізму, коли організм намагається максимально наситити гемоглобін киснем в артеріальній крові, а можливості покращити його віддачу у венозній крові виявляються уже значно обмеженими. Частково це може бути зумовлено гіпервентиляцією та низьким вмістом вуглекислоти як у артеріальній, так і у венозній крові цих хворих.

ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що оцінка хворих на ЛГ вимагає різнобічного підходу, і в більшості випадків захворювання клінічну користь поєднання різних методів ще потрібно визначити. КПС є золотим стандартом для гемодинамічної оцінки ЛГ. КПС необхідна для підтвердження діагнозу та визначення типу

ЛГ, оцінювання тяжкості та проведення тесту вазо-реактивності легеневого кровообігу. Крім того, гемодинамічні параметри можуть бути використані для визначення реакції на лікування та, таким чином, є інструментом для ефективного управління терапевтичними втручаннями. Не викликає сумніву, що акуратне та точне вимірювання показників гемодинаміки при КПС відіграє провідну роль у диференціації між пре- та посткапілярною ЛГ із принципово важливими наслідками щодо вибору лікування.

Вважається, що перевантаження ПШ рекомендують оцінювати шляхом розрахунку ЛСО, але в більшості випадків визначення тільки цієї величини для оцінки прогнозу та вибору терапії замало. Незважаючи на те, що первинним при ЛАГ є ураження легеневої судинної системи, виживання хворих на ЛАГ тісно пов'язане з функцією ПШ. ПШ пристосовується до підвищеного перевантаження за рахунок збільшення товщини стінки та скоротливості в більшості пацієнтів, однак цих компенсаторних механізмів недостатньо, і виникає дисфункція ПШ. Розрахунок імпедансу без урахування оцінки ступеня адаптації ПШ до підвищеного перевантаження в умовах ЛГ дає лише часткову картину гемодинамічної ситуації. Також важливо підкреслити, хоча ми часто розглядаємо ПШ і ЛШ як окремі об'єкти, таке розуміння є дещо штучним, оскільки обидва шлуночки пов'язані між собою через міжшлуночкову перегородку, спільні міофібрили та перикард. Через шлуночкову взаємозалежність у пацієнтів із ЛГ часто спостерігаються порушення релаксації ЛШ і, у тяжких випадках, зменшення його наповнення та навіть його систолічна дисфункція. На сьогодні жоден гемодинамічний параметр не передбачає виживання при ЛГ. Незважаючи на те, що низка індивідуальних параметрів досліджувалися у хворих із ЛАГ, мало який із них продемонстрував прогностичний зв'язок зі смертністю у всіх або навіть у більшості досліджень. Розраховані гемодинамічні параметри, такі як ЛСО та відношення комплаєнс/ємність, виявляються найбільш цінними для прогнозування виживання в пацієнтів з ЛАГ, хоча вони потребують подальшого тестування та перевірки в більших популяціях цих хворих та в пацієнтів з різними формами ЛГ. Крім цього, існують чіткі відмінності в прогностичному значенні багатьох параметрів між різними популяціями пацієнтів [9]. Трикуспідальна регургітація, яка часто є вторинною щодо кільцевої дилатації, може також призвести до несприятливого ремоделювання шлуночків та зменшення резерву потоку. Навіть незначне внутрішньосерцеве шунтування крові (ми не залучали в дослідження хворих із синдромом Ейзенменгера) при ВВС також значно змінює

гемодинаміку та супроводжується значним перевантаженням правих відділів серця, а також поява шунтування через наново відкритий овальний отвір також частіше спостерігається в пацієнтів із більш серйозною дисфункцією ПШ [10].

Основною гіпотезою нашої роботи було припущення, що використання деяких параметрів, які можливо обчислити за результатами КПС, буде більш інформативним для визначення ступеня тяжкості захворювання та прогнозу. Такі параметри часто характеризують не тільки абсолютну величину, виміряну в конкретний час, а й дають можливість оцінити ступінь компенсації або ступінь напруження компенсаторних систем для досягнення стабільності стану. За даними літератури, такими показниками можуть бути індекс роботи ПШ (ІУРПШ), його співвідношення з лівим шлуночком (ІУРЛШ), показники транспорту кисню, особливо його споживання та, на нашу думку, – компенсаторний зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну [3, 19].

Адаптація серцево-судинної системи до ЛГ варіює залежно від типу ЛГ та індивідуальних можливостей, але відбувається в межах досить відтворюваної моделі, що характеризується зменшенням ударного об'єму та намаганням підтримувати нормальний серцевий викид у спокої за будь-яких обставин. Значна частина індивідуальної мінливості змін гемодинаміки залежить від тяжкості асоційованої ЛГ, але основну роль відіграє тип ЛГ: навіть серед хворих з різними типами ЛАГ гемодинамічні порушення залежали від основного захворювання.

Отримані нами результати показали, що найтяжчі порушення гемодинаміки і транспорту кисню спостерігалися в групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ВІЛ: критичне зниження серцевого викиду, зростання ЛСО, значне пригнічення показників насосної функції як ПШ, так і ЛШ. Тяжкі порушення гемодинаміки в цій групі супроводжувалися напруженням компенсаторних механізмів транспорту кисню (збільшення екстракції кисню, зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну), що забезпечувало підтримку достатнього рівня споживання кисню. З літератури відомо про двофазну залежність між доставкою та споживанням кисню, в якій є зона, коли споживання лінійно залежить від доставки та коли доставка критично знижується і надалі споживання кисню стає абсолютно незалежним від доставки. Але при тривалому існуванні тканинної гіпоксії може спостерігатися збільшення зони лінійної залежності споживання та доставки, коли фазу плато дуже важко виявити [3, 18]. Ймовірно, що в цій групі хворих спостерігається саме така залежність. За даними літератури, прогноз у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВІЛ, тяж-

кий, і середня тривалість виживання після встановлення діагнозу, незважаючи на сучасну специфічну терапію ЛАГ та антиретровірусне лікування, становила 2,7 року [2, 16].

Майже протилежна ситуація спостерігалася у групі ЛАГ, асоційованої із ПГ: збережена або навіть збільшена величина серцевого викиду із невисоким рівнем ЛСО, поєднувалася зі зниженням споживання кисню, що супроводжувалося зменшенням АВР, значним зміщенням кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво, яке можна розглядати як компенсаційне за наявності гіперперфузії та шунтування крові в системному кровообігу. За даними літератури, прогноз у таких хворих дещо кращий, ніж у хворих із ВІЛ-інфекцією, але виживання, навіть на тлі сучасної терапії, становило 85 %, 60 % та 35 % протягом 1, 3 та 5 років [17].

У групі хворих на ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, зміни гемодинаміки та транспорту кисню, на перший погляд, не були критичними і були дещо кращими навіть порівняно з хворими на ІЛАГ. При цьому, з літератури відомо, що тривале виживання таких хворих є найгіршим серед пацієнтів з ЛАГ: трирічне виживання становить 50–55 % [4, 13]. Зазначений факт свідчить, що прогноз у цієї групи хворих визначає не тяжкість порушення гемодинаміки та транспорту кисню, а інші фактори, можливо, активність запального процесу та ураження паренхіми легень.

Порушення гемодинаміки та транспорту кисню у групах ІЛАГ та ХТЕЛГ були подібними, незважаючи на те, що в основі обох захворювань лежать різні патофізіологічні механізми. У доступній нам літературі демографічні та гемодинамічні дані в пацієнтів з ІЛАГ та ХТЕЛГ систематично не характеризувалися та не порівнювалися, щоб встановити, чи є вони порівнянними за середнім рівнем тиску в правих відділах серця, серцевим викидом та рівнем ЛСО [14]. Хоча причина та різниця патогенезу ЛГ у хворих на ІЛАГ та ХТЕЛГ очевидні, залишається незрозумілим, чому в певній частині хворих на ХТЕЛГ так суттєво зростає післянавантаження на ПШ. А особливо це стосується тих пацієнтів, у яких виявлена центральна або проксимальна оклюзія судин, та які все ще мають одну-дві частки легень, придатні для того, аби сприймати достатню величину серцевого викиду. Отже, при цьому післянавантаження ПШ повинно бути не настільки суттєво збільшене, і як наслідок – повинна бути менша схильність до розвитку недостатності ПШ. Тим не менше, базуючись на спостереженнях, що значення серцевого викиду були подібними у хворих на ІЛАГ та ХТЕЛГ, ми вважаємо, що достатня величина серцевого викиду не є головним фактором, що визначає рівень тиску в ЛА, як при ІЛАГ, так і при ХТЕЛГ. Це свідчить про те, що підвищений тиск у ЛА у хворих на ІЛАГ

та ХТЕЛГ значною мірою забезпечують стійка легенева вазоконстрикція та надмірне судинне ремоделювання в проксимальних, середніх та дрібних судинах, а не закупорка фіброзними тяжами (залишками тромбів) центральних або проксимальних судин [14].

У підсумку, наше дослідження показало, що хворі на ІЛАГ та ХТЕЛГ мають багато спільних рис з точки зору гемодинаміки та транспорту кисню. Однак ці дві групи пацієнтів мали певні відмінності щодо демографічних показників: вік, співвідношення захворюваності в жінок/чоловіків, та потенційної кореляції тяжкості з величиною серцевого викиду, ЛСО та показниками роботи ПШ і ЛШ.

Хоча величини серцевого викиду були подібними у хворих із ЛГ унаслідок ЗЛВС та без ЛГ, проте показник роботи ПШ і його співвідношення до роботи ЛШ були статистично значуще вищими у хворих на ЛГ унаслідок ЗЛВС, що свідчить про те, що в пацієнтів із посткапілярною ЛГ вторинно розвиваються перевантаження правих відділів серця та недостатність ПШ.

Порівнюючи дані цього дослідження із даними систематичних оглядів літератури, результатів міжнародних реєстрів ЛГ, слід зазначити, що в основному в когорті українських пацієнтів із ЛГ результати дослідження гемодинаміки показали зміни, подібні до описаних у літературі. Ми вважаємо, що це відображає стандартний підхід, заснований на сучасних рекомендаціях щодо ЛГ: діагноз ЛГ та критерії залучення пацієнтів у ці дослідження були однаковими, оскільки вони базувалися на міжнародно визнаних рекомендаціях експертних груп з ЛГ навіть незважаючи на те, що настанови дещо змінилися в часовому діапазоні за час проведення досліджень. У хворих в Україні вбачається тенденція до більш тяжких змін, ймовірно обумовлених як пізньою діагностикою, так і організаційними труднощами лікування такої категорії пацієнтів у нашій країні.

Інвазивні гемодинамічні параметри не слід інтерпретувати окремо і завжди необхідно інтегрувати в клінічний контекст, беручи до уваги неінвазивні діагностичні дослідження (зокрема ЕхоКГ) та вміст біомаркерів. Запропонований у настановах багатовимірний підхід, який також враховує клінічні ознаки недостатності ПШ, прогресування симптомів, функціональний клас ВООЗ, оцінку функціональних можливостей пацієнта, рівень мозкового натрійуретичного пропептиду та результатів ЕхоКГ, дає можливість оцінювати стан пацієнта в динаміці і, відповідно, ефективніше керувати процесом лікування. Правильне використання КПС є обов'язковим для отримання точних оцінок тиску та потоку в легневих судинах, що має прямі наслідки для класифікації діагнозу, а також для прийняття рі-

шень щодо лікування, і повинно обмежуватися лише експертними центрами ЛГ.

ВИСНОВКИ

1. На основі досвіду нашого центру оцінка гемодинаміки за допомогою катетеризації правих відділів серця є безпечною і залишається діагностичним стандартом для легеневої артеріальної гіпертензії. Зокрема катетеризація правих відділів серця є необхідною для узгодженого аналізу показників, що мають критичне значення для клінічного профілю пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією: тиск у правому передсерді, легеневий судинний опір, серцевий викид та тиск заклинювання легеневої артерії. Інвазивні гемодинамічні параметри не слід інтерпретувати окремо і слід завжди інтегрувати в клінічний контекст, беручи до уваги неінвазивні діагностичні дослідження (зокрема ехокардіографію), функціональні можливості пацієнта та вміст біомаркерів.

2. Найтяжчі порушення гемодинаміки і транспорту кисню спостерігалися у групі хворих на легеневу артеріальну гіпертензію, асоційовану з ВІЛ, порівняно з іншими формами легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії: критичне зниження серцевого викиду, значне зростання легеневого судинного опору, значне пригнічення показників насосної функції як правого, так і лівого шлуночків.

3. Специфічні гемодинамічні зміни, типові для тканинного шунтування крові, спостерігалися у групі легеневої артеріальної гіпертензії, асоційованої із портальною гіпертензією, порівняно з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією: статистично значуще зниження споживання кисню, що забезпечувалося зменшенням артеріовенозної різниці за киснем, значним зміщенням кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво в артеріальній та венозній крові.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.С., Г.Р.; збір матеріалу – Ю.С., І.Ж.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – Ю.С., Ю.Б.; статистичне опрацювання даних – І.Ж., Г.Р.; редагування тексту – І.Ж.

Література

1. Сіренко Ю.М., Живило І.О., Радченко Г.Д. Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих із підозрою на легеневу гіпертензію. Частина 1. Методологія виконання процедури, нозологія захворювань та вазодилататорний тест // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Том 26, № 6.– С. 64–76. doi: 10.31928/1608-635X-2019.6.6576.
2. Almodovar S., Cicalini S., Petrosillo N., Flores S.C. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective // Chest.– 2010.– Vol. 137 (6).– P. 6S–12S. doi: 10.1378/chest.09-3065.
3. Chappell T.R., Rubin L.J., Markham R.V. Jr., Firth B.G. Independence of oxygen consumption and systemic oxygen transport in patients with either stable pulmonary hyperten-
4. У групі хворих на легеневу артеріальну гіпертензію, асоційовану із захворюваннями сполучної тканини, зміни гемодинаміки та транспорту кисню не були критичними та були дещо кращими порівняно з хворими на ідіопатичну легеневу артеріальну гіпертензію: відносно невисокі рівень середнього тиску в легеневій артерії та тиск у правому передсерді, задовільне насичення киснем змішаної венозної крові. Це свідчить про те, що прогноз у цієї групи хворих визначають не тяжкість порушень гемодинаміки та транспорту кисню, а інші фактори – активність запального процесу та ураження паренхіми легень.
5. Порушення гемодинаміки та транспорту кисню у групах ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії були подібними, незважаючи на те, що в основі обох захворювань лежать різні патофізіологічні механізми: однаковий тиск у правому передсерді, насичення киснем змішаної венозної крові, еквівалентне зниження серцевого індексу, однакова артеріовенозна різниця за киснем. Однак ці дві групи пацієнтів мали відмінності щодо демографічних показників: вік ((41,2±1,4) року проти (52,5±1,5) року, p<0,05), співвідношення захворюваності в жінок/чоловіків (3,5 : 1 та 1 : 1), та потенційної кореляції тяжкості з величиною серцевого викиду, легеневого судинного опору та показниками роботи правого і лівого шлуночків.
6. У хворих із легеневою гіпертензією внаслідок захворювань лівих відділів серця та без легеневої гіпертензії величини серцевого викиду були подібними, але показник роботи правого шлуночка ((44,22±6,35) г·м проти (13,4±1,4) г·м, p<0,05, відповідно) і його співвідношення до роботи лівого шлуночка ((0,53±0,12) проти (0,13±0,02), p<0,05) були статистично значуще вищими у хворих на легеневу гіпертензію внаслідок захворювань лівих відділів серця, що свідчить про те, що при посткапілярній легеневій гіпертензії вторинно виникають переваження правих відділів серця та недостатність правого шлуночка.

- sion or refractory left ventricular failure // *Am. Rev. Respir. Dis.*– 1983.– Vol. 128 (1).– P. 30–33. doi: 10.1164/arrd.1983.128.1.30.
4. Debabrata Bandyopadhyay. et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Connective Tissue Disease // *EC Pulmonology and Respiratory Medicine.*– 2017.– Vol. 4 (4).– P. 121–131.
 5. Ekeloef N.P., Ekirsen J., Kancir C.B. Evaluation of two methods to calculate p50 from a single blood sample // *Anaesthesiologica Scandinavica.*– 2001.– Vol. 45 (5).– P. 550–552. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045005550.x.
 6. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53.– P. 1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
 7. Gaine S.P., Naeije R., Peacock A.J. *The Right Heart.*– London: Springer-Verlag.– 2014.– 323 p. doi: 10.1007/978-1-4471-2398-9.
 8. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.51032-2015.
 9. Kanemaru E., Yoshitani K., Kato S. et al. Comparison of Right Ventricular Function Between Patients With and Without Pulmonary Hypertension Owing to Left-Sided Heart Disease: Assessment Based on Right Ventricular Pressure-Volume Curves // *J. Cardiothorac. Vascular Anesthesia.*– 2020.– Vol. 34.– P. 143–150. doi: 10.1053/j.jvca.2019.05.025.
 10. Klima U.P., Lee M.-Y., Guerrero J.L. et al. Determinants of maximal right ventricular function: Role of septal shift // *J. Thor. Cardiovasc. Surgery.*– 2002.– Vol. 123 (1).– P. 72–80. doi: 10.1067/mtc.2002.118683.
 11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39. e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 12. Lobdell D.D. An invertible simple equation for computation of blood O₂ dissociation relations // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*– 1981.– Vol. 50 (5).– P. 971–973. doi: 10.1152/jappl.1981.50.5.971.
 13. Mathai S.C., Hassoun P.M. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases // *Heart Fail Clin.*– 2012.– Vol. 8 (3).– P. 413–425. doi: 10.1016/j.hfc.2012.04.001.
 14. Remillard C.V., Yuan J.X.–J. Characterization of Hemodynamics in Patients with Idiopathic and Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Clinical Medicine: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine.*– 2008.– Vol. 2.– P. 59–68. doi: 10.4137/CCRP.M.S696.
 15. Siggaard-Andersen O., Siggaard-Andersen M. The Oxygen Status Algorithm. A computer program for calculation and displaying pH and blood gas data // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*– 1990.– Vol. 50 (203).– P. 29–45. doi: 10.3109/00365519009087489.
 16. Singh S. Pulmonary hypertension in people living with HIV/AIDS // *J. Indian College Cardiology.*– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 1–6. doi: 10.4103/JICC.JICC_6_19.
 17. Sithamparanathan S., Nair A., Thirugnanasothy L. et al. National Pulmonary Hypertension Service Research Collaboration of the United Kingdom and Ireland. Survival in porto pulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry // *J. Heart Lung Transplant.*– 2017.– Vol. 36 (7).– P. 770–779. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.014.
 18. Tenney S.M., Mithoefer J.C. The relationship of mixed venous oxygenation to oxygen transport: with special reference to adaptations to high altitude and pulmonary diseases // *Am. Rev. Respir. Dis.*– 1982.– Vol. 125 (4).– P. 474–447. doi: 10.1164/arrd.1982.125.4.474.
 19. Yang W., Marsden A.L., Ogawa M.T. et al. Right Ventricular Stroke Work Correlates With Outcomes in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Patients // *Circulation.*– 2016.– Vol. 134 (1).– Abstract 20168.

Диагностическое значение катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии у больных с подозрением на легочную гипертензию. Часть 2. Инвазивное исследование показателей гемодинамики и транспорта кислорода

Ю.Н. Сиренко, И.А. Живило, А.Д. Радченко, Ю.А. Боцюк

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

Цель работы – оценить показатели легочной и системной гемодинамики у больных с различными формами легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в Украине.

Материалы и методы. В исследование было включено 195 пациентов: ИЛАГ была у 68 пациентов; ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ), – у 21 пациента; ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, – у 4 пациентов; ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией (ПГ), – у 4 пациентов; ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, – у 25 пациентов; ХТЭЛГ – у 51 пациента; легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца (ЗЛОС), – у 5 пациентов и 17 пациентов, которым был исключен диагноз ЛГ. С 2014 по 2019 г. пациентам проведено 220 процедур катетеризации правых отделов сердца (КПС) в соответствии с современными европейскими рекомендациями. Также всем больным проводили эхокардиографическое исследование и определяли газовый состав крови и показатели кислотно-щелочного баланса с помощью анализатора ABL 735, вычисляли параметры сродства гемоглобина к кислороду (p_{50}).

Результаты и обсуждение. Наиболее низким уровень сатурации артериальной крови кислородом был в группе больных с ЛГ вследствие ЗЛОС – 88,9 % ($p < 0,05$); в остальных группах он составлял в среднем 94–97 %. Содержание кислорода в артериальной крови было самым низким в группе больных с ЛГ вследствие ЗЛОС – 15,7 мл/л ($p < 0,05$); в других группах данный показатель был равен 17,4–18,7 мл/л. Самой низкой сатурация смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) была в группе ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, – 58 % ($p < 0,05$), а близким к критическому (< 65 %) уровень SvO_2 наблюдался в группе ИЛАГ – 66,3 %, ХТЭЛГ – 66,0 %. Наибольшим уровень данного показателя был в группе ЛАГ, ассоциированной с ПГ, – 81,1 %. Артериовенозная разница была самой высокой в группе ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, – 5,6 мл/л, а наименьшей – в группе ЛАГ, ассоциированной с ПГ, – 2 мл/л. Зато кривая диссоциации оксигемоглобина была практически нормальной во всех группах, кроме группы больных ЛАГ, ассоциированной с ПГ.

Выводы. Самые тяжелые нарушения гемодинамики и транспорта кислорода наблюдались в группе больных ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, по сравнению с другими формами ЛАГ и ХТЭЛГ. Группы ИЛАГ и ХТЭЛГ были сходными по показателям гемодинамики, несмотря на разный патофизиологический механизм. В группе больных ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ, результаты КПС были несколько лучше, чем в группе больных ИЛАГ, отражая то, что гемодинамический компонент не является ведущим для прогноза у этих больных. Также показатели работы правого желудочка были достоверно выше у пациентов с ЛАГ по сравнению с группой без ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, сердечная гемодинамика, газы крови.

Diagnostic value of right heart and pulmonary artery catheterization in patients with suspected pulmonary hypertension. Part 2. Invasive study of parameters of hemodynamics and oxygen transport

Yu.M. Sirenko, I.O. Zhivilo, G.D. Radchenko, Yu.A. Botsiuk

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

The aim – evaluate the parameters of pulmonary and systemic hemodynamics obtained in patients with various forms of pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in Ukraine.

Materials and methods. The study included 195 patients: IPAH was in 68 patients; PAH associated with connective tissue diseases (CTD) – in 21 patients; PAH associated with HIV infection – in 4 patients; PAH associated with portal hypertension (PH) – in 4 patients; PAH associated with congenital heart disease – in 25 patients; CTEPH – in 51 patients, pulmonary hypertension (PH) associated with left heart disease (LHD) – in 5 patients and 17 patients who were excluded from the diagnosis of PH. From 2014 to 2019, these patients underwent 220 procedures of right heart catheterization (RHC) in accordance with current European Guidelines. Also, all patients underwent echocardiographic examination and determined the gas composition of blood and indicators of acid-base balance using the ABL 735 analyzer, calculated the parameters of the affinity of hemoglobin to oxygen (p_{50}).

Results and discussion. The lowest level of arterial blood oxygen saturation was in the group of patients with PH due to LHD – 88.9 % ($p < 0.05$); in other groups it averaged 94–97 %. The oxygen content in arterial blood was the lowest in the group of patients with PH due to LHD – 15.7 ml/L ($p < 0.05$); in other groups this indicator was equal to 17.4–18.7 ml/L. The lowest oxygen saturation of mixed venous blood (SvO_2) was in the PAH group associated with HIV – 58 % ($p < 0.05$), and close to critical (< 65 %) SvO_2 level was observed in the IPAH group – 66.3 %. CTEPH – 66.0 %. The highest level of this indicator was in the PAH group associated with portal hypertension – 81.1 %. The arterio-venous difference was highest in the PAH associated with HIV group – 5.6 ml/L, and the smallest in the PAH associated with PH group – 2 ml/L. On the other hand, the oxyhemoglobin dissociation curve was almost normal in all groups, except for the group of patients with PAH associated with portal hypertension.

Conclusions. The most severe disorders of hemodynamics and oxygen transport were observed in the group of PAH patients associated with HIV compared with other forms of PAH and CTEPH. The IPAH and CTEPH groups were similar in terms of hemodynamics, despite a different pathophysiological mechanism. In the group of patients with PAH associated with CTD, the results of the RHC were slightly better than in the group of patients with IPAH, reflecting that the hemodynamic component is not the leading one for prognosis in these patients. Also, the performance of the right ventricle was significantly higher in patients with PAH compared with the group without PH.

Key words: pulmonary hypertension, right heart catheterization, cardiac hemodynamics, blood gases.

Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь

Я.В. Скибчик^{1, 2}, К.О. Міхалєв³, О.Й. Жарінов¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні та лабораторні характеристики пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь (ФП) із тривалістю епізоду аритмії < 90 днів і ≥ 90 днів.

Матеріали і методи. У «зрізовому» одноцентровому дослідженні отримали дані клініко-інструментального обстеження 118 пацієнтів із персистентною формою ФП з тривалістю пароксизму терміном від 7 днів, яким проводилася процедура відновлення синусового ритму шляхом електричної кардіоверсії. Пацієнтів поділили на групи з тривалістю епізодів ФП 8–89 днів (n=58) і ≥ 90 днів (n=60).

Результати та обговорення. У порівнюваних групах спостерігали значущі відмінності за частотою виявлення зниженої систолічної функції лівого шлуночка – 2 (3,5 %) проти 12 (20,3 %) пацієнтів у групах з тривалістю епізоду ФП < 90 і ≥ 90 днів відповідно (p=0,008). За даними черезстравохідної ехокардіографії, у групах порівняння було виявлено різницю за швидкістю вигнання крові з вухка лівого передсердя (43,5 проти 37,0 см/с відповідно; p=0,020). Різниця за індексом об'єму лівого передсердя не досягла статистичної значущості (98 (80–110) проти 99 (86–114) мл/м² відповідно; p=0,088). Окрім того, в обох порівнюваних групах відзначалося переважання пацієнтів з помірним зниженням розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) (60–89 мл/(хв·1,73 м²)): 36 (62,1 %) випадків у групі з тривалістю епізоду ФП < 90 днів і 38 (63,3 %) – серед пацієнтів з епізодом ФП ≥ 90 днів. Водночас у близько третини пацієнтів обох досліджуваних груп спостерігали значніше зниження рШКФ (< 60 мл/(хв·1,73 м²)): 16 (27,6 %) і 18 (30,0 %) випадків у групах з тривалістю епізоду ФП < 90 і ≥ 90 днів відповідно.

Висновки. Отримані результати вказують на зіставність груп пацієнтів з епізодом ФП < 90 і ≥ 90 днів за більшістю клініко-інструментальних і лабораторних показників, у тому числі за ступенем вираження ниркової дисфункції. Тривалість епізоду ФП ≥ 90 днів асоціюється з частішим виявленням систолічної дисфункції лівого шлуночка і гіршою функцією вухка лівого передсердя.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тривалість епізоду, електрична кардіоверсія, серцева недостатність.

Фібриляція передсердь (ФП) залишається найпоширенішою стійкою аритмією в дорослих [2, 9], яка асоціюється зі значною захворюваністю і смертністю. За оцінками Європейського товариства кардіологів, поширеність ФП у дорослих становить 2–4 % [2, 9], з очікуваним подальшим суттєвим зростанням [13], що зумовлено старінням популяції та збіль-

шенням частоти виявлення безсимптомної ФП [9, 6]. Результати останніх контрольованих досліджень свідчать на користь переважного вибору стратегії раннього відновлення та збереження синусового ритму в пацієнтів з ФП, зокрема, з використанням катетерних технологій [11]. Водночас суперечливим залишається ведення пацієнтів з тривалими епізодами персистентної

ФП, які гірше піддаються медикаментозному та інтервенційному лікуванню.

Тривалість епізоду ФП принаймні протягом кількох тижнів асоціюється з запуском процесів «електричного ремоделювання» та погіршенням функціонального стану міокарда. Своєю чергою, це може обумовлювати неефективність спроб медикаментозної кардіоверсії і, загалом, ускладнювати завдання відновлення та збереження синусового ритму [1]. Водночас в узгоджених настановах зберігається невизначеність щодо часових рамок тривалості епізодів ФП, які можуть вплинути на рішення про відновлення синусового ритму [9].

Використання «традиційного» терміну часу до і більше 7 днів дозволяє розмежувати пароксизмальну і персистентну ФП, але є недостатньо інформативним для прогнозування подальшого перебігу аритмії після кардіоверсії. З іншого боку, термін «тривало персистентна» ФП використовується для позначення особливих ситуацій, коли після кардіохірургічного, катетерного лікування або усунення імовірного етіологічного фактора з'являється потенційний шанс на відновлення та збереження синусового ритму через рік і більше після моменту початку аритмії. Очевидно, існує потреба в додатковому визначенні часових рамок тривалості епізоду аритмії, які б дозволили додатково прогнозувати перебіг неклапанної персистентної ФП та імовірність утримання синусового ритму після кардіоверсії.

У клінічній практиці планова кардіоверсія переважно здійснюється в пацієнтів із симптомними епізодами персистентної ФП тривалістю від одного до кількох тижнів. Логічно припускати, що у випадку більшої (але чітко визначеної) тривалості епізодів аритмії спостерігається запізніле звернення пацієнтів по допомогу або відтермінування рішення лікаря про відновлення ритму. Своєю чергою, це обумовлено менш вираженими початковими клінічними симптомами ФП, або їх зменшенням на тлі застосування засобів корекції частоти скорочень серця. Тривалість епізоду ФП протягом кількох місяців асоціюється зі зменшенням шансів на відновлення та збереження синусового ритму. З огляду на це, заслуговує на увагу виділення американськими експертами окремої категорії «ранньої персистентної ФП» у випадках, коли тривалість епізоду становить більше 7 днів і менше 3 місяців [5]. Підходи до ведення пацієнтів з тривалішими епізодами (від 3 до 12 місяців) та перебіг хвороби після кардіоверсії можуть мати суттєві особливості порівняно з епізодами тривалістю менше трьох місяців [3, 14, 15, 12]. Безперечно, існує потреба в узагальненні наявного досвіду і визначенні клінічних характеристик пацієнтів з різною тривалістю епізодів персистентної

ФП, від яких можуть залежати перебіг аритмії і вибір стратегії лікування.

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні й лабораторні характеристики пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь із тривалістю епізоду аритмії < 90 і ≥ 90 днів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клінічно-інструментальному обстеженні 118 пацієнтів з персистентною формою ФП з тривалістю пароксизму терміном від 7 днів, яким проводилася процедура відновлення синусового ритму шляхом електричної кардіоверсії. Серед них були 83 (70,3 %) чоловіки і 35 (29,7 %) жінок віком від 29 до 82 років, середній вік (середнє \pm стандартне відхилення) – (58 ± 11) року. Відбір хворих здійснювали в ДУ «Інститут серця МОЗ України» з лютого 2017 р. до липня 2020 р.

Вік дебюту ФП становив (тут і далі – медіана (Me), квартилі [Q1–Q3]) 53 (47–59) роки, з анамнезом цієї аритмії упродовж 5 (2–6) років. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,6 (27,6–33,8) кг/м². Ожиріння зафіксовано у 68 (57,6 %) осіб, куріння на момент звернення до клініки – у 66 (55,9 %) хворих.

Артеріальну гіпертензію (АГ) / гіпертонічну хворобу діагностували у 106 (89,8 %) осіб. Серед них у 30 (28,3 %) пацієнтів спостерігали підвищення артеріального тиску 1-го ступеня, у 55 (51,9 %) – 2-го і у 21 (19,8 %) – 3-го ступеня. У більшості випадків АГ була медикаментозно скоригована.

Стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів у 43 (36,4 %) хворих. Інфаркт міокарда (ІМ) раніше перенесли 9 (7,6 %) осіб. Хронічну серцеву недостатність (СН) відзначено у всіх 118 (100 %) пацієнтів, серед них у 53 (44,9 %) ознаки СН відповідали I стадії, у 59 (50,0 %) – ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка, у 6 (5,1 %) – ІІБ стадії. У 84 (71,1 %) пацієнтів відзначено ІІ функціональний клас (ФК) за класифікацією NYHA, у 27 (22,8 %) – ІІІ ФК і у 7 (5,9 %) пацієнтів – ІV ФК.

Також оцінили симптоматику при пароксизмі ФП за шкалою EHRA [12] з таким розподілом: 2b клас мали 83 (70,3 %) пацієнти, 3-й клас – 28 (23,7 %), 4-й клас – 7 (5,9 %) пацієнтів.

Для оцінки ризику інсульту і тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП використовували шкалу CHA₂DS₂-VASc [9]. Ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив від 1 до 6 балів, з медіаною 2 (2–3) бали.

Інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) в анамнезі зареєстровано у 3 (2,5 %) пацієнтів. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу мали 14 (11,9 %) хворих, серед них глікемія була оцінена як компенсована у 3 осіб, як декомпенсована – у 11. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 3 (2,5 %) хворих. Із супутньої патології щитоподібної залози у 20 (16,9 %) хворих зареєстровано аутоімунний тиреоїдит.

У дослідження не залучали пацієнтів з гострим коронарним синдромом, з клапанною ФП, з імплантованими антиаритмічними пристроями, з протипоказаннями до відновлення синусового ритму.

Для відновлення ритму пацієнти підлягали госпіталізації в клініку з обов'язковим комплексним обстеженням, яке передбачало опитування, огляд, вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях, трансторакальну (ТТЕ) і трансезофагеальну (ТЕЕ) ехокардіографію, лабораторні дослідження, коронарорентрографію (за необхідності). Лабораторні дослідження проводили на аналізаторі біохімічному автоматичному Olympus AU 480 (Японія), біохімічному автоматичному аналізаторі Cobas E411 (Німеччина). Реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях здійснювали на апараті Innomed HS80G-L (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с.

Морфофункціональний стан міокарда оцінювали під час ехокардіографічного обстеження, яке виконували на ультразвуковому сканері iE 33 (Philips, США), визначаючи передньозадній розмір (ПЗР), об'єм та індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), об'єм та індекс об'єму правого передсердя (ПП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та індекс КДО, кінцевосистолічний об'єм (КСО) і його індекс, фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), ступінь вираження клапанної регургітації, легеневої гіпертензії. За градацією ФВ ЛШ пацієнти розподілилися таким чином: більшість пацієнтів – 83 (71,6 %) – мали ФВ ЛШ ≥ 50 % (збережена систолічна функція), 19 (16,4 %) пацієнтів – 40–49 % («сіра» зона), 14 (12 %) пацієнтів – < 40 % (знижена систолічна функція).

У 43 (36,4 %) пацієнтів виконували діагностичну коронарорентрографію за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина). Згідно з отриманими результатами, серед 43 пацієнтів у 26 (61 %) випадках не виявлено значущих стенозів; 10 (23 %) пацієнтів мали односудинне ураження, 6 (14 %) – двосудинне та 1 (2 %) – трисудинне. З огляду на ступінь тяжкості стенозування коронарних артерій і наявність клінічних даних на користь ІХС, 11

(9,3 %) пацієнтам проведена реваскуляризація міокарда шляхом стентування коронарних артерій.

Дані щодо використання медикаментозних засобів отримували з амбулаторної карти пацієнта при огляді перед госпіталізацією. Медикаментозне лікування передбачало обов'язковий прийом пероральних антикоагулянтів: прямих (вітамін К-незалежних) – у 95 (80,5 %) пацієнтів, антагоністів вітаміну К – у 23 (19,5 %) пацієнтів. Додатково антиагреганти приймали 9 (7,6 %) пацієнтів (5 – ацетилсаліцилову кислоту, 7 – інгібітори рецепторів P2Y₁₂), при цьому 3 (2,5 %) хворих застосовували подвійну антиагрегантну терапію.

Прийом антиаритмічних препаратів серед пацієнтів розподілився таким чином: препарати ІС класу – 17 (14,4 %) пацієнтів, ІІІ класу – 87 (73,7 %). Статини були призначені в 60 (50,8 %) пацієнтів. Для корекції артеріального тиску використовували такі групи антигіпертензивних препаратів: блокатори ренін-ангіотензинової системи – у 79 (66,9 %) пацієнтів, β -адреноблокатори – у 89 (75,4 %), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів – у 26 (22 %) пацієнтів, тіазидні/тіазидоподібні діуретики – у 22 (18,6 %) пацієнтів. Для корекції СН, окрім зазначених вище груп препаратів, застосовували такі препарати: петльові діуретики – у 52 (44,1 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів – 48 (40,7 %), сакубітріл/валсартан – 1 (0,8 %), дигоксин – 1 (0,8 %). Поряд з цим, 8 (6,8 %) пацієнтів із ЦД отримували антигіперглікемічні препарати.

Залежно від тривалості пароксизму персистентної ФП, усі пацієнти були поділені на дві групи: з епізодом ФП 8–89 днів (< 90 днів) – 58 (49,15 %) пацієнтів, та епізодом ФП ≥ 90 днів – 60 (50,85 %) осіб. У групі з тривалістю епізоду < 90 днів медіана тривалості епізоду становила 30 (перший і третій квартилі (міжквартильний інтервал) 30–60) днів (розмах 7–85 днів). У групі з тривалістю епізоду ≥ 90 днів медіана тривалості епізоду була 100 (міжквартильний інтервал 93–150) днів (розмах 90–720 днів).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США) та SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США). Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіану та міжквартильний інтервал. Розподіл якісних показників представлено у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. У зв'язку з тим, що розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння

Таблиця 1

Демографічні, антропометричні та клінічні характеристики пацієнтів у групах з різною тривалістю епізоду фібриляції передсердь

Показник		Епізод ФП < 90 днів (n=58)	Епізод ФП ≥ 90 днів (n=60)	p
Вік, років		57 (51–64)	57 (53–66)	0,709
Чоловіки		42 (72,4 %)	41 (68,3 %)	0,628
Вік дебюту ФП, років		54 (46–59)	53 (49–59)	0,930
Анамнез ФП, років		5 (2–5)	5 (3–7)	0,176
ІМТ, кг/м ²		30,8 (27,8–33,7)	30,4 (26,4–33,9)	0,616
Градация ІМТ	Норма	6 (10,3 %)	10 (16,7 %)	0,823
	НМТ	19 (32,8 %)	15 (25,0 %)	
	Ожиріння I ступеня	22 (37,9 %)	23 (38,3 %)	
	Ожиріння II ступеня	8 (13,8 %)	9 (15,0 %)	
	Ожиріння III ступеня	3 (5,2 %)	3 (5,0 %)	
Площа поверхні тіла, м ²		2,13 (1,98–2,29)	2,03 (1,92–2,21)	0,212
Куріння		37 (63,8 %)	29 (48,3 %)	0,134
АГ		55 (94,8 %)	51 (85,0 %)	0,126*
Ступінь АГ	Немає АГ	3 (5,2 %)	9 (15,0 %)	0,297
	1	14 (24,1 %)	16 (26,7 %)	
	2	29 (50,0 %)	26 (43,3 %)	
	3	12 (20,7 %)	9 (15,0 %)	
ІХС		20 (34,5 %)	23 (38,3 %)	0,664
ІМ в анамнезі		4 (6,9 %)	5 (8,3 %)	0,769
ІХС без ІМ в анамнезі		16 (27,6 %)	18 (30,0 %)	0,772
Перкутанне коронарне втручання		8 (13,8 %)	3 (5,0 %)	0,101
Стадія СН	I	27 (46,6 %)	26 (43,3 %)	0,263
	IIA	30 (51,7 %)	29 (48,4 %)	
	IIB	1 (1,7 %)	5 (8,3 %)	
ФК СН за NYHA	II	46 (79,3 %)	38 (63,3 %)	0,073
	III	11 (19,0 %)	16 (26,7 %)	
	IV	1 (1,7 %)	6 (10,0 %)	
Клас за EHRA	2b	45 (77,6 %)	38 (63,3 %)	0,095
	3	12 (20,7 %)	16 (26,7 %)	
	4	1 (1,7 %)	6 (10,0 %)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали		3 (2–3)	2 (2–4)	0,494
Інсульт/ТІА в анамнезі		2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	0,539
ЦД		9 (15,5 %)	5 (8,3 %)	0,228
Автоімунний тиреоїдит		9 (15,5 %)	11 (18,3 %)	0,684
ХОЗЛ		1 (1,7 %)	2 (3,3 %)	0,579

НМТ – надлишкова маса тіла; * – рТКФ.

Таблиця 2

Лабораторні показники в групах з різною тривалістю епізоду фібриляції передсердь

Показник	Епізод ФП < 90 днів (n=58)	Епізод ФП ≥ 90 днів (n=60)	p
Гемоглобін, г/л	153 (146–160)	149 (141–157)	0,079
Тромбоцити, г/л	230 (196–262)	236 (205–268)	0,444
Загальний холестерин сироватки крові, ммоль/л	5,2 (4,1–6,0)	4,9 (3,9–5,8)	0,322
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,2–4,8) n=57	4,6 (4,3–4,8) n=55	0,330
Креатинін, мкмоль/л	102 (86–110)	94 (90–108)	0,733
рШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	67,9 (57,7–79,6)	69,4 (58,3–78,9)	0,968
Градації рШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	≥ 90	6 (10,3 %)	0,764
	60–89	36 (62,1 %)	
	< 60	16 (27,6 %)	

абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона, а в таблицях формату «2 × 2» – з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера (рТКФ). У випадку статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту. Рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загалом групи пацієнтів з епізодом ФП тривалістю < 90 і ≥ 90 днів не мали статистично значущих відмінностей за віком, розподілом статей, віком початку і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними і супутньою патологією (табл. 1).

Також не реєструвалося відмінностей за клінічними даними, зокрема частотою виявлення АГ, ступенем АГ, частотою виявлення стабільної ІХС, перенесеним раніше ІМ, а також за наявністю таких факторів ризику ФП, як ЦД, ожиріння, автоімунний тиреоїдит. Крім того, не було виявлено значущих відмінностей щодо ризику виникнення тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Щодо наявності інсульту/ТІА, їхня частка в обох групах була незначною (2 (3,4 %) проти 1 (1,7 %) у групах з тривалістю епізоду ФП < 90 і ≥ 90 днів відповідно; $p=0,539$).

Пацієнти порівнюваних груп значуще не відрізнялися також за стадією СН (згідно з класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка) та ФК

пацієнтів за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Наголосимо, що функціональний стан пацієнтів за класифікацією NYHA був майже ідентичним до розподілу вираженості симптомів, пов'язаних із ФП, за класифікацією EHRA [13]. Також слід відзначити що більшість (57 (98,3 %) – у групі з епізодами ФП < 90 днів і 55 (91,7 %) пацієнтів в групі з епізодом ФП ≥ 90 днів) мали СН I–IIA стадій, а також II ФК за NYHA (46 (79,3 %) і 38 (63,3 %) відповідно). Відсутність виражених симптомів аритмії та виражених виявів СН часто обумовлює пізні звернення пацієнтів з пароксизмами ФП по медичну допомогу. Також частковий ефект у зменшенні виявів СН досягається за рахунок медикаментозного зниження частоти скорочень серця на початку лікування. Але з часом формування або прогресування виявів СН нерідко обумовлює потребу у зверненні до лікаря. Очевидно, саме тому клінічні симптоми аритмії загалом узгоджуються з ФК за NYHA.

За дослідженими лабораторними показниками (табл. 2) порівнювані групи не мали статистично значущих відмінностей. Вартою уваги спільною особливістю обох груп було часте зниження розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Рівень рШКФ 60–89 мл/(хв·1,73 м²) зареєстрували у 36 (62,1 %) пацієнтів з епізодом ФП тривалістю < 90 днів і у 38 (63,3 %) – в групі з епізодом ФП ≥ 90 днів. Водночас зниження рШКФ до рівня < 60 мл/(хв·1,73 м²) спостерігали у 16 (27,6 %) пацієнтів при тривалості ФП < 90 днів і у 18 (30,0 %) у групі з епізодом ФП ≥ 90 днів. Зниження рШКФ, що відповідає III стадії хронічної хвороби нирок [21], могло бути одним із наслідків стійкого нападу ФП та прогресування СН,

Таблиця 3

Показники трансезофагеальної ехокардіографії у групах з різною тривалістю епізоду фібриляції передсердь

Показник	Епізод ФП < 90 днів (n=57)	Епізод ФП ≥ 90 днів (n=59)	р
ЛП (ПЗР), см	4,8 (4,5–5,1)	4,8 (4,5–5,4)	0,491
Об'єм ЛП, см ³	98 (80–110) n=56	99 (86–114) n=54	0,488
Індекс об'єму ЛП, см ³ /м ²	45,0 (39,6–50,1) n=56	48,9 (40,2–54,1) n=54	0,088
Об'єм ПП, см ³	75 (62–89) n=50	70 (61–85) n=49	0,623
Індекс об'єму ПП, см ³ /м ²	33,2 (29,3–40,5) n=50	34,5 (31,3–40,9) n=49	0,483
ТМШП, см	1,1 (1,0–1,2)	1,1 (0,9–1,2)	0,717
КДО ЛШ, см ³	115 (101–127)	115 (97–132)	0,766
Індекс КДО ЛШ, см ³ /м ²	54,8 (47,3–62,2)	56,8 (48,7–60,5)	0,393
КСО ЛШ, см ³	47,4 (41,0–58,1)	52,3 (40,7–65,9)	0,275
Індекс КСО ЛШ, см ³ /м ²	22,6 (18,6–29,7)	23,9 (19,5–30,8)	0,160
ФВ ЛШ, %	57 (50–63)	56 (45–63)	0,165
ФВ ЛШ	≥ 50 %	43 (75,4 %)	0,014*
	40–49 %	12 (21,1 %)	
	< 40 % ^z	2 (3,5 %)	
Ступінь ЛГ	Немає ЛГ	14 (24,6 %)	0,936
	I	37 (64,9 %)	
	II	6 (10,5 %)	
Регургітація на АК	Немає	55 (96,5 %)	0,143
	I ступеня	2 (3,5 %)	
	II ступеня	0	
Регургітація на МК	Немає	9 (15,8 %)	0,506
	I ступеня	43 (75,4 %)	
	II ступеня	5 (8,8 %)	
	III ступеня	0	
Регургітація на ТК	Немає	17 (29,8 %)	0,214
	I ступеня	34 (59,7 %)	
	II ступеня	6 (10,5 %)	
	III ступеня	0	

ЛГ – легенева гіпертензія; АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан; ТК – трикуспідальний клапан; ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки; * – 3,5 % (2/57) проти 20,3 % (12/59) пацієнтів з ФВ ЛШ < 40 % у групах з тривалістю епізоду ФП < 90 і ≥ 90 днів відповідно (рТКФ=0,008).

Таблиця 4

Фонові фармакотерапія пацієнтів у групах з різною тривалістю епізоду фібриляції передсердь

Показник	Епізод ФП < 90 днів (n=58)	Епізод ФП ≥ 90 днів (n=60)	p
Бета-адреноблокатори	45 (77,6 %)	44 (73,3 %)	0,592
Блокатори РАС	39 (67,2 %)	40 (66,7 %)	0,947
Діуретики в цілому	28 (48,3 %)	33 (55,0 %)	0,465
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики	12 (20,7 %)	10 (16,7 %)	0,575
Петльові діуретики	22 (37,9 %)	30 (50,0 %)	0,187
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	20 (34,5 %)	28 (46,7 %)	0,178
Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів*	11 (19,0 %)	15 (25,0 %)	0,429
Статини	27 (46,6 %)	33 (55,0 %)	0,359
Антиагреганти	9 (15,5 %)	12 (20,0 %)	0,524
Ацетилсаліцилова кислота	7 (12,1 %)	10 (16,7 %)	0,477
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	3 (5,2 %)	5 (8,3 %)	0,495
Пероральні антикоагулянти	56 (96,6 %)	53 (88,3 %)	0,163*
Антагоністи вітаміну К	10 (17,2 %)	10 (16,7 %)	0,934
Прямі пероральні антикоагулянти	46 (79,3 %)	43 (71,7 %)	0,335
Антиаритмічні препарати класу IC	12 (20,7 %)	5 (8,3 %)	0,069*
Антиаритмічні препарати класу III	38 (65,5 %)	49 (81,7 %)	0,060*
Ранолазин	9 (15,5 %)	9 (15,0 %)	0,938
Сакубітрин/валсартан	0	1 (1,7 %)	0,323
Дигоксин	0	1 (1,7 %)	0,323
Пероральні антигіперглікемічні препарати	5 (8,6 %)	3 (5,0 %)	0,434

РАС – ренін-ангіотензинова система; * – рТКФ.

а також свідчило про необхідність корекції дози прямих пероральних антикоагулянтів [17].

За даними ТТЕ, при збільшенні тривалості пароксизму персистентної ФП спостерігали більш виражене ураження лівих відділів серця, що відображалось зниженням ФВ ЛШ (табл. 3). Зокрема, показник ФВ ЛШ < 40 % зареєстровано лише у двох (3,5 %) пацієнтів з епізодом ФП < 90 днів і у 12 (20,3 %) з більш тривалими епізодами ФП (рТКФ=0,008). Це загалом узгоджується з даними щодо впливу тривалості ФП на систолічну функцію ЛШ, з можливим прогресуванням СН [5,13]. Також спостерігали тенденцію щодо більшого індексу об'єму ЛП у групі з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів, порівняно з альтернативною групою (< 90 днів): 99 (86–114) проти (98 (80–110) мл/м² відповідно (p=0,088), що узгоджується з даними літератури щодо поступового ремоделювання ЛП

на тлі ФП [2, 8, 19]. Щодо інших ехокардіографічних показників значущих відмінностей не зареєстровано.

За даними ТЕЕ, фіксували статистично значуще нижчу швидкість вигнання крові з вушка ЛП у пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів (43,5 проти 37,0 см/с у групі < 90 днів; p=0,020), що свідчить про погіршення структурно-функціонального стану вушка ЛП, характеризує його механічне ремоделювання й асоціюється зі зменшенням шансів на відновлення ритму [4, 16, 20].

При аналізі фонові фармакотерапії (табл. 4) слід відзначити переважання прямих оральних антикоагулянтів в обох групах (56 (96,6 %) і 53 (83,3 %) осіб). Спостерігали граничні відмінності призначеної антиаритмічної терапії: антиаритмічні препарати IC класу приймали 12 (20,7 %) пацієнтів групи з епізодом ФП < 90 днів проти 5

(8,3 %) пацієнтів з епізодом ФП ≥ 90 днів ($p=0,069$), тоді як антиаритмічні препарати III класу переважали в групі з епізодом ФП ≥ 90 днів (38 (65,5 %) проти 49 (81,7 %) у групі < 90 днів відповідно; $p=0,060$).

Частіше використання препаратів IC класу в пацієнтів з тривалістю епізоду ФП < 90 днів було обумовлено бажанням досягнути синусового ритму шляхом медикаментозної кардіоверсії, тоді як антиаритмічні засоби III класу частіше призначали пацієнтам з пароксизмом ФП ≥ 90 днів під час підготовки до електричної кардіоверсії з метою досягнення більшої її ефективності й збільшення ймовірності утримання синусового ритму.

Основними підставами для планування цього дослідження стали невизначеність підходів щодо верхньої межі тривалості персистентної ФП (коли саме слід зупинитися «боротися за ритм» і почати «боротися за частоту») [9], так і відмінності ефективності хірургічного та медикаментозного лікування залежно від тривалості персистентної ФП [3, 12, 14]. Результати дослідження є відображенням реальної практики відбору пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП для планової кардіоверсії у спеціалізованому аритмологічному відділенні. Вони дозволяють припускати доцільність виділення додаткової межі тривалості епізоду ФП протягом трьох місяців як «рубікону», після якого спостерігаються більш виражені зміни структурно-функціонального стану лівих відділів серця. Своєю чергою, це може вплинути на прогресування СН та, ймовірно, на можливість від-

новлення і збереження синусового ритму. Певне обмеження здійсненого дослідження зумовлене відбором пацієнтів з відносно збереженими камерами серця та припущенням про потенційну можливість досягнення ефекту кардіоверсії. Імовірно, саме тому відмінності структурно-функціонального стану міокарда в порівнюваних групах були відносно обмеженими, а для більшості показників значущих відмінностей не було виявлено. Крім того, можна припускати наявність відмінностей перебігу аритмії в пацієнтів з «первинно персистентною» ФП і таких, в яких раніше діагностували пароксизмальну ФП.

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати «зрізового» одноцентрового дослідження вказують на зіставність груп пацієнтів з епізодами фібриляції передсердь тривалістю < 90 і ≥ 90 днів за більшістю клініко-інструментальних і лабораторних показників, у тому числі ступенем вираження ниркової дисфункції.

2. При тривалості фібриляції передсердь більше трьох місяців частіше виявляли погіршення систолічної функції лівого шлуночка, зі збільшенням частки пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %. Крім того, спостерігали погіршення функції вушка лівого передсердя, що відображалось зниженням швидкості вигнання крові з вушка за даними трансезофагеальної ехокардіографії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів, написання статті – О.Ж., Я.С.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних – Я.С., К.М., огляд літератури – Я.С.; редагування тексту – О.Ж., К.М.

Література

1. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– Київ: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.
2. Benussi S., de Maat G. Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery.– 2018.– Vol. 53 (Suppl. 1).– P. i2–i8. doi: 10.1093/ejcts/ezx340.
3. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // Europace.– 2018.– Vol. 20 (1).– P. e1–e160. doi: 10.1093/europace/eux274.
4. De Vos C., Crijns H., Tieleman R. The fibrillating atrial myocardium visualized: an unexploited source of information // Heart Rhythm.– 2009.– Vol. 6 (8).– P. 1247–1248. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.11.003.
5. Donghua Z., Jian P., Zhongbo X. et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia // J. Interv. Card. Electrophysiol.– 2013.– Vol. 36 (1).– P. 27–32. doi: 10.1007/s10840-012-9727-9.
6. Dudink E., Erküner Ö., Berg J. et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey // EP Europace.– 2018.– Vol. 20 (6).– P. 929–934. doi: 10.1093/europace/eux217.
7. Fuster V., Rydén L., Cannom D. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients

- With Atrial Fibrillation) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48 (4).– P. e149–246. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.
8. Goette A., Kalman J., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHSR/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication // EP Europace.– 2016.– Vol. 18 (10).– P. 1455–1490. doi: 10.1093/europace/euw161.
 9. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 42 (5).– P. 373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
 10. January C., Wann L., Alpert J. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation.– 2014.– Vol. 130 (23).– P. e2071–e2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
 11. Kirchhof P., Camm A., Goette A. et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 383.– P. 1305–1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
 12. Konrad T., Theis, C., Mollnau H. et al. Primary Persistent Atrial Fibrillation: A Distinct Arrhythmia Subentity of an Ablation Population // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 2015.– Vol. 26 (12).– P. 1289–1294. doi: 10.1111/jce.12818.
 13. Kotecha D., Piccini J. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (46).– P. 3250–3257. doi: 10.1093/eurheartj/ehv513.
 14. Kottkamp H., Schreiber D. The Substrate in «Early Persistent» Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? // JACC: Clinical Electrophysiology.– 2016.– Vol. 2 (2).– P. 140–142. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.010.
 15. Lim H., Denis A., Middeldorp M. et al. Persistent Atrial Fibrillation From the Onset: A Specific Subgroup of Patients With Batrial Substrate Involvement and Poorer Clinical Outcome // JACC: Clinical Electrophysiology.– 2016.– Vol. 2 (2).– P. 129–139. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.010.
 16. Limantoro I., de Vos C., Delhaas T. et al. Clinical correlates of echocardiographic tissue velocity imaging abnormalities of the left atrial wall during atrial fibrillation // Europace.– 2014.– Vol. 16 (11).– P. 1546–1553. doi: 10.1093/europace/euu047.
 17. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // EP Europace.– 2021.– euab065. doi: 10.1093/europace/euab065.
 18. Stevens P., Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney int.– 2013.– Vol. 3 (Suppl).– P. 1–150. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
 19. Thomas L., Abhayaratna W. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance // JACC: Cardiovascular Imaging.– 2017.– Vol. 10 (1).– P. 65–77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
 20. Wałek P., Sielski J., Gorczyca I. et al. Left atrial mechanical remodelling assessed as the velocity of left atrium appendage wall motion during atrial fibrillation is associated with maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation // PLoS One.– 2020.– Vol. 15 (1).– P. 228–239. doi: 10.1371/journal.pone.0228239.

Клиническая характеристика пациентов с длительными эпизодами персистирующей фибрилляции предсердий

Я.В. Скибчик^{1, 2}, К.А. Михалев³, О.И. Жаринов¹

¹ Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев

² ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

Цель работы – сравнить клиничко-инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и длительностью эпизода аритмии < 90 и ≥ 90 дней.

Материалы и методы. В «срезовом» одноцентровом исследовании получили данные клиничко-инструментально-го обследования 118 пациентов с персистирующей формой ФП и длительностью эпизода от 7 дней, которым проводилась процедура восстановления синусового ритма путем электрической кардиоверсии. Пациентов разделили на группы по продолжительности эпизодов ФП 8–89 дней (n=58) и ≥ 90 дней (n=60).

Результаты и обсуждение. В сравниваемых группах наблюдали значимые различия по частоте выявления сниженной систолической функции левого желудочка – 2 (3,5 %) по сравнению с 12 (20,3 %) пациентов в группах с длительностью эпизода ФП < 90 и ≥ 90 дней соответственно (p=0,008). Согласно данным чреспищеводной эхокардиографии, в группах сравнения были выявлены различия по скорости изгнания крови из ушка левого предсердия (43,5 по сравнению с 37,0 см/с соответственно; p=0,020). Различия по индексу объема левого предсердия не достигли статистической значимости (98 (80–110) по сравнению с 99 (86–114) мл/м² соответственно; p=0,088).

Кроме того, в обеих сравниваемых группах преобладали пациенты с умеренным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (60–89 мл/(мин·1,73 м²): 36 (62,1 %) случаев в группе с длительностью эпизода ФП < 90 дней, и 38 (63,3 %) – среди пациентов с эпизодом ФП ≥ 90 дней. В то же время, около трети пациентов обеих исследуемых групп демонстрировали более выраженное снижение рСКФ (< 60 мл/(мин·1,73 м²): 16 (27,6 %) и 18 (30,0 %) случаев в группах с длительностью эпизода ФП < 90 и ≥ 90 дней соответственно.

Выводы. Полученные результаты указывают на сопоставимость групп пациентов с эпизодом ФП < 90 и ≥ 90 дней по большинству клинико-инструментальных и лабораторных показателей, в том числе по выраженности почечной дисфункции. Продолжительность эпизода ФП ≥ 90 дней ассоциируется с более частым выявлением систолической дисфункции левого желудочка и худшей функцией ушка левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, длительность эпизода, электрическая кардиоверсия, сердечная недостаточность.

Clinical characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation

Ya.V. Skybchik^{1, 2}, K.O. Mikhaliev³, O.J. Zharinov¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare clinical, instrumental and laboratory characteristics of persistent atrial fibrillation (AF) patients with the duration of AF episode < 90 and ≥ 90 days.

Materials and methods. The cross-sectional study consecutively enrolled and analyzed clinical, instrumental and laboratory data from 118 persistent AF patients with the duration of its episode more than 7 days, who underwent an electrical cardioversion. Patients were subdivided into groups with the duration of AF episode 8-89 days (n=58) and ≥ 90 days (n=60).

Results and discussion. We observed a significant difference between the studied groups by the frequency of systolic dysfunction cases: 2 (3.5 %) vs. 12 (20.3 %) patients in AF episode duration < 90 and ≥ 90 days groups, respectively (p=0.008). According to transesophageal echocardiography data, we revealed the difference between the groups of comparison by the value of left atrial appendage flow velocity (43.5 cm/s vs. 37.0 cm/s, respectively; p=0.020). The difference between the studied groups by left atrial volume index did not reach the statistical significance (98 (80–110) vs. 99 (86–114) ml/m², respectively; p=0.088). Besides, both studied groups were characterized by the prevalence of patients with moderate decrease of estimated glomerular filtration rate (eGFR) (60–89 mL/(min·1.73 m²): 36 (62.1 %) cases in AF episode duration < 90 days, and 38 (63.3 %) – amongst patients with the duration ≥ 90 days. Furthermore, about one-third of patients in both studied groups presented with more pronounced eGFR decline (< 60 mL/(min·1.73 m²): 16 (27.6 %) and 18 (30.0 %) cases in the groups with AF episode duration < 90 and ≥ 90 days, respectively.

Conclusions. The groups of persistent AF patients with the AF episode duration < 90 and ≥ 90 days were comparable by the majority of clinical, instrumental and laboratory characteristics, including the severity of kidney dysfunction. The AF episode duration ≥ 90 days was associated with the higher frequency of left ventricular systolic dysfunction cases, as well as with worse left atrial appendage function.

Key words: atrial fibrillation, episode duration, electrical cardioversion, heart failure.

Предиктори 5-річного виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу

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

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

Мета роботи – визначити предиктори 5-річного виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) залежно від наявності в них цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу за NYHA, ФВЛШ $\leq 40\%$, віком 40–80 років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). Для аналізу даних усіх пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ розподілили на дві групи: в I групу увійшли 338 (69 %) хворих без ЦД, II групу становили 152 (31 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2-го типу. Предметом дослідження були таблиці формату «2 × 2», де першим фактором обліку є смертність/виживання, а іншим (другим) фактором – ряд досліджуваних показників, зафіксованих ретроспективно до фіксації першого фактора. Досліджувані показники як дані обстеження хворих могли набувати значень кількісних, рангових, номінальних, дихотомічних тощо. Але до таблиці формату «2 × 2» в якості другого фактора досліджувані показники завжди залучалися після відповідного приведення до дихотомічного, альтернативного виду.

Результати та обговорення. У ході дослідження встановлена подібність більшості вивчених параметрів як маркерів прогнозу для обох груп (показники ремоделювання серця, ФВЛШ, добова мікроальбумінурія (МАУ), супероксиддисмутаза (СОД), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), відносний вміст лімфоцитів у крові). Спільним для обох груп маркерів виявився циркулюючий інсулін, нижчий рівень якого асоційований з кращим прогнозом виживання, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без нього. Маркерами гіршого прогнозу в пацієнтів без ЦД 2-го типу були параметри азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації, азот сечовини). Не мали достатньої предиктивної інформативності показники системного оксидантного стресу, ендотеліязалежної вазодилататорної відповіді та N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Висновки. Кількісними предикторами несприятливого прогнозу виживання впродовж 5 років у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу та без такого є параметри ремоделювання серця, його систолічної функції лівого шлуночка (ФВЛШ), рівень МАУ, маркер антиоксидантного стресу (СОД), рівень ХСЛПВЩ, вміст лімфоцитів крові та рівень циркулюючого інсуліну. Порівняно з пацієнтами із ЦД 2-го типу, пацієнти без такого характеризуються ширшим спектром предикторів несприятливого прогнозу довготривалого виживання, до яких, зокрема, належать показники азотовидільної функції нирок, маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота), потокозалежна вазодилататорна відповідь та рівень циркулюючого NT-proBNP. Визначені кількісні предиктори можуть бути використані при побудові алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу ХСН зі зниженою ФВЛШ, які доцільно створювати окремо для пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та без такого.

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

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з провідних проблем сучасної медицини і характеризується значною поширеністю, несприятливим прогнозом навіть за сучасних методів лікування та вагомими фінансовими витратами за рахунок частих госпіталізацій пацієнтів з приводу декомпенсації ХСН [1, 2, 12]. Додатковий негативний вплив на клінічний прогноз ХСН чинять супутні захворювання, серед яких важливе місце посідає цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Значення останнього при ХСН, у зв'язку з його поширеністю і великою кількістю макро- та мікросудинних уражень, заслуговує на особливу увагу [13].

Поєднання ЦД 2-го типу та серцевої недостатності (СН) значно погіршує прогноз пацієнтів: так, наявність ЦД 2-го типу є маркером гіршого прогнозу і незалежним предиктором виникнення смерті в таких пацієнтів; своєю чергою, розвиток СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу значно підвищує смертність порівняно з пацієнтами із ЦД без СН [4, 15, 17].

За сучасними уявленнями, більш несприятливий клінічний перебіг ХСН при її поєднанні з ЦД 2-го типу пов'язаний, зокрема, із взаємодією низки спільних патофізіологічних механізмів, до яких належать системні оксидантний стрес та імунізапальна відповідь, ендотеліальна дисфункція, порушення енергетичного обміну й ремоделювання міокарда [8, 10, 18].

Можна припустити, що клініко-інструментальні та лабораторні маркери зазначених патофізіологічних чинників можуть виступати предикторами клінічного прогнозу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, з'ясування яких вбачається важливим, насамперед, з точки зору індивідуального прогнозування перебігу зазначеної поєднаної патології. У доступній літературі бракує даних щодо порівняння спектра предикторів клінічного перебігу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу та без ЦД.

Мета роботи – визначити предиктори 5-річного виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за НУНА, фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 40\%$, віком 40–80

років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ішемічною хворобою серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ішемічною хворобою серця – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок.

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років; ФВЛШ $> 40\%$; з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 6 міс; набутими органічними та вродженими вадами серця; запальними та рестриктивними (такими як амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз) ураженнями міокарда; вираженою нирковою та печінковою недостатністю; бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV стадії; з клінічними ознаками або підтвердженим діагнозом онкологічних та інфекційних захворювань; ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу, які потребували інсулінотерапії або приймали блокатори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, а також хворих із ЦД 2-го типу з недостатньо контрольованим рівнем глікемії. Кінцевою точкою в дослідженні було настання смерті пацієнта із серцево-судинної причини впродовж періоду спостереження.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [16]. Усі пацієнти були проконсультовані ендокринологом. Діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [7].

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою EPI) та визначали показники оксидантного стресу (2,4-динітрофенілгідазин, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД)), визначали рівень глікованого гемоглобіну. Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Лікування хворих здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської

асоціації кардіологів України [6]. Як правило, воно передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. ЦД 2-го типу лікували відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [7].

Для встановлення значення незалежних предикторів розраховували величину відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) [3]. Для визначення референтних значень показників-предикторів смертності/виживання досліджуваних хворих спочатку встановлювали пороги порівняння та заповнювали таблиці формату «2×2» абсолютними значеннями частот відповідно до значення порогу, далі для кожної з таблиць формату «2×2» обчислювали критерій χ^2 (з поправкою Йейтса, якщо значення в комірках таблиці спряженості дорівнювали або були менше 5). Додатково обчислювали низку статистичних оцінок: оцінку відмінності частот між групами, ВШ, ДІ для ВШ, коефіцієнт зв'язку спряжених якісних ознак – тетрагоричний коефіцієнт кореляції Пірсона r , для всіх обчислених характеристик визначали ймовірність помилки першого роду p . У результаті було сформовано підсумкову таблицю показників-предикторів смертності/виживання хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД, до якої увійшли показники-предиктори смертності/виживання цих хворих, для яких за критерієм χ^2 можна прийняти гіпотезу про існування статистичної залежності між смертністю/виживанням і досліджуваним показником (відповідна ймовірність помилки першого роду $p < 0,05$). Зазначимо, що обраний підхід до аналізу даних не спирається на властивості розподілу щільності ймовірності значень досліджуваних показників, не потребує визначення параметрів розподілу, тобто є непараметричним та однофакторним.

РЕЗУЛЬТАТИ

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

Групи статистично значуще не відрізнялися за віком, етіологічним чинником СН, наявністю ГХ, співвідношенням статей, частотою перенесеного інфаркту міокарда та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. Також не виявлено статистично значущої різниці між групами за такими гемодинамічними показниками, як частота скорочень серця (ЧСС) (зокрема середньодобова ЧСС за даними холтерівського моніторингу ЕКГ), систолічний

Таблиця 1

Структура лікування пацієнтів досліджуваних груп

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
ІАПФ/БРА	310 (92 %)	137 (90 %)
Бета-адреноблокатори	273 (81 %)	120 (79 %)
АМР	301 (89 %)	140 (92 %)
Петльові діуретики	328 (97 %)	145 (98 %)

ІАПФ/БРА – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Різниця для всіх показників між групами статистично незначуща ($p \geq 0,05$).

та діастолічний артеріальний тиск), а також за ФК за NYHA, частотою виявлення супутнього хронічного обструктивного захворювання легень та тривалістю існування ознак ХСН. Водночас зафіксовано статистично значуще меншу частку пацієнтів з фібриляцією передсердь у II групі, ніж у I, – відповідно 44,7 і 62,1 % ($p = 0,034$).

При аналізі структури лікування ХСН у досліджуваних групах не було виявлено статистичних розбіжностей щодо частоти прийому препаратів, які модулюють прогноз (табл. 1).

На першому етапі роботи були проаналізовані потенційні фактори, які можуть впливати на тривалість життя пацієнтів, залежно від величини медіани кожного з них за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз). У групі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ переважна кількість показників (при розподілі їх відносно медіани) мала вплив на тривалість життя цієї когорти пацієнтів. За аналогією був проведений і аналіз за всіма показниками в групі пацієнтів із ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу. За цими результатами ми не отримали статистично значущих показників (окрім величини ФВЛШ, індексу кінцевосистолічного об'єму, відносного вмісту лімфоцитів у крові, глюкози та інсуліну), які впливали на тривалість життя цих пацієнтів.

Враховуючи те, що нами не було визначено статистично значущого впливу на тривалість життя пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ при супутньому ЦД 2-го типу більшості показників, наступним етапом роботи стало встановлення граничних значень клініко-інструментальних та лабораторних показників, найбільшою мірою поєднаних зі впливом на тривалість життя в цієї категорії хворих.

Для визначення референтних значень показників-предикторів смертності/виживання хворих виконано низку відомих статистичних процедур у такій послідовності:

Таблиця 2

Фактори, асоційовані з прогнозом виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету

Показник	Значення	ВШ	95 % ДІ	р
ЧССсер за 1 хв	< 73	0,19	0,06–0,67	0,008
ПШ, см	> 3,6	2,08	1,35–3,21	0,001
ЛП, см	> 4,9	2,21	1,43–3,41	0,0004
ІКДО, мл/м ²	> 89,72	1,63	1,07–2,01	0,03
ІКСО, мл/м ²	> 63,55	1,98	1,28–3,03	0,002
ІММЛШ, г/м ²	> 136,02	1,79	1,17–2,75	0,009
ФВЛШ, %	> 30	0,36	0,23–0,56	0,000003
С-РБ, мг/л	< 2,0	0,24	0,11–0,55	0,0004
N сечовини, мг/дл	< 1,93	0,19	0,11–0,35	0,00001
Сечова кислота, мкмоль/л	< 446	0,33	0,17–0,68	0,003
Добова МАУ, мг/24 год	< 93	0,29	0,14–0,61	0,0009
ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	> 81	0,32	0,17–0,59	0,0002
NT-proBNP, нг/дл	< 395,28	0,47	0,24–0,94	0,04
Цитрулін, мкмоль/л	< 49	0,21	0,12–0,37	0,00001
Мієлопероксидаза, нг/мл	< 0,0033	0,18	0,08–0,45	0,00001
СОД, Од/л	< 1362	0,29	0,14–0,61	0,00001
ХСЛПВЩ, ммоль/л	> 1,3	0,24	0,09–0,57	0,001
ПЗВД, %	> 6,45	0,48	0,28–0,85	0,01
Інсулін, мкОд/мл	< 12,42	0,19	0,08–0,45	0,00001
Лімфоцити, %	< 22	1,4	0,89–2,18	0,02

ЧССсер – середньодобова частота скорочень серця; ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ІКСО – індекс кінцевосistolічного об'єму; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; N сечовини – азот сечовини; ПЗВД – потокозалежна вазодилатація плечової артерії.

– сформовано з дотриманням правил статистичної підготовки та обробки даних прямокутну таблицю (базу даних), полями (стовпчиками) якої є: ідентифікатор хворого (випадку) – прізвище, ім'я, по батькові; термін спостереження хворого (місяці); значення стану виживання на кінець терміну спостереження (0 – померлі, 1 – живі); назви показників (змінних у статистичних обчисленнях) – відповідно до кількості взятих до обліку показників;

– для кожного з кількісних показників виконувалося сортування таблиці;

– між усіма значеннями окремого показника встановлювали пороги порівняння та заповнювали таблиці формату «2×2» абсолютними значеннями частот відповідно до значення порогоу;

– для кожної таблиці формату «2×2» обчислювали критерій χ^2 (з поправкою Йейтса, якщо значення в комірках таблиці спряженості дорівнювали або були менше 5) та відповідне значення ймовірності. Додатково обчислювали низку статистичних оцінок: значення відношення шансів (odds ratio) для цієї вибірки, величину стандартної похибки ВШ, межі ДІ, в якому із заданою надійною ймовірністю перебуває істинне значення ВШ генеральної сукупності, ДІ для ВШ з ймовірністю помилки першого роду $p=0,05$, а також ДІ для ВШ для логіт-перетворення;

– переконалися, що визначальним для твердження про наявність статистичного зв'язку в таблицях формату «2×2» є перевищення розрахованим значенням критерію χ^2 числової величини

Таблиця 3

Фактори, асоційовані з прогнозом виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2-го типу

Показник	Значення	ВШ	95 %	p
ПШ, см	> 3,6	2,34	1,18–4,67	0,02
ЛП, см	> 4,95	2,12	1,08–4,14	0,04
ІКДО, мл/м ²	> 113,9	12,64	2,82–56,12	0,0001
ІКСО, мл/м ²	> 77,55	4,34	1,72–10,91	0,002
ІММЛШ, г/м ²	> 153,27	2,68	0,08–6,62	0,04
ФВЛШ, %	> 31	0,26	0,12–0,53	0,0003
С-РБ, мг/л	< 4,18	0,23	0,06–0,85	0,04
Добова МАУ, мг/24 год	< 78	0,32	0,13–0,77	0,014
СОД, Од/л	> 833	0,35	0,16–0,81	0,01
ХСЛПВЩ, ммоль/л	> 0,97	0,31	0,11–0,77	0,02
Інсулін, мкОд/мл	< 14,77	0,28	0,09–0,85	0,03
Лімфоцити, %	< 25	2,91	1,43–5,91	0,004

3,84 (відповідне табличне значення помилки першого роду $p < 0,05$ та ступеня свободи 1), а кількісно оцінка міри статистичного зв'язку в таблицях формату «2 × 2» може даватися за величинами ВШ;

– сформовано та наведено далі підсумкову таблицю показників-предикторів смертності/виживання хворих [5]

Встановлено значення для кожного з вище оцінених показників, при яких вони б набували статистичної значущості. У *табл. 1 та 2* наведені тільки ті фактори, в яких можливо було встановити значення показника, при котрому він набував статистичної значущості щодо тривалості життя в обстежених групах.

Для пацієнтів без ЦД 2-го типу виявлено доволі широкий спектр показників та їх чисельних значень статистично значуще поєднаних із прогнозом їх довготривалого виживання. До них належать гемодинамічні показники (ЧСС, розмір лівого передсердя (ЛП), індекс кінцеводіастолічного та індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ), індекс маси міокарда ЛШ, розмір правого шлуночка (ПШ) та ФВЛШ), параметри функціонального стану нирок (величина мікроальбумінурії (МАУ), ШКФ, азот сечовини), маркер системного запалення (С-реактивний білок (С-РБ)), прямі або дотичні маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота) та антиоксидантного захисту (СОД), а також N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), пото-

козалежна вазодилататорна відповідь, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), інсулін та відносний вміст лімфоцитів у крові (*див. табл. 2*).

Водночас у пацієнтів із ЦД 2-го типу спектр відповідних предикторів виявився значно вужчим: окрім параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та ремоделювання серця, іншими значущими предикторами неживання впродовж 5 років подібно до пацієнтів без ЦД 2-го типу були величини добової МАУ, рівень С-РБ, СОД, ХСЛПВЩ, інсулін та відносний вміст лімфоцитів у крові (*табл. 3*).

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні встановлені граничні кількісні значення тих інструментальних та лабораторних показників, які статистично значуще поєднуються з прогнозом виживання впродовж 5 років у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД. З'ясування зазначених предикторів вбачається корисним з огляду на доцільність їх використання як бази для подальшого створення прогностичних моделей і алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу ХСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без ЦД.

Встановлена подібність більшості вивчених параметрів як маркерів прогнозу для обох груп (показники ремоделювання серця, ФВЛШ, добова

МАУ, СОД, ХСЛПВЩ, відносний вміст лімфоцитів у крові). Цікаво, що серед спільних для обох груп маркерів виявився циркулюючий інсулін, нижчий рівень якого асоційований з кращим прогнозом виживання, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без ЦД. Зазначений результат можна пояснити, якщо брати до уваги результати попередніх досліджень, котрі продемонстрували наявність феномена інсулінорезистентності у значній кількості пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ без ЦД 2-го типу, в основі чого розглядається роль зниження можливостей регуляції периферичного кровоплину, ендотеліальної дисфункції, погіршення функціонування внутрішньоклітинного транспортера глюкози в умовах перевантаження міоцитів неодоокисненими жирними кислотами, системним запаленням [9, 11, 14].

На відміну від пацієнтів із ЦД 2-го типу, у хворих без ЦД маркерами гіршого прогнозу були показники азотовидільної функції нирок (ШКФ, азот сечовини), що, можливо, пов'язано з гіршими значеннями названих показників у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу. Потребує додаткового аналізу відсутність достатньої предиктивної інформативності показників системного оксидантного стресу, ендотеліозалежної вазодилаторної відповіді та NT-проBNP у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу. Певним обмеженням дослідження можна вважати меншу частку пацієнтів із ЦД 2-го типу, ніж хворих без ЦД (31 % проти 69 %) серед обстежених.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 94–108; 165–192.
2. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
3. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) // Навчальний посібник. – Київ: Вістка, 2018. – 208 с.
4. Литаева Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург. – 2011. – 26 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). – Київ, 2017. – 68 с.
7. ADA 2018. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (Suppl. 1). doi: 10.2337/dc18-S015.
8. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes – A review of the Epidemiology and Outcomes // Card. Fail. Rev. – 2015. – Vol. (1). – P. 8–10. doi: 10.15420/cfr. 2015.01.01.
9. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 914–922. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00856-8.
10. Jin Joo Park. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes // Diabetes Metab J. – 2021. – Vol. 45 (2). – P. 146–157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.

ВИСНОВКИ

1. Кількісними предикторами несприятливого прогнозу виживання впродовж 5 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету є параметри ремоделювання серця, систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду), рівень мікроальбумінурії, маркер антиоксидантного стресу (супероксиддисмутаза), рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, вміст лімфоцитів крові та рівень циркулюючого інсуліну.

2. Порівняно з пацієнтами із цукровим діабетом 2-го типу, хворі без цукрового діабету мають ширший спектр предикторів несприятливого прогнозу довготривалого виживання, до яких, зокрема, належать показники азотовидільної функції нирок, маркери системного оксидантного стресу (мієлопероксидаза, цитрулін, сечова кислота), потокозалежна вазодилатаційна відповідь та рівень циркулюючого N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

3. Визначені кількісні предиктори можуть бути використані при побудові алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, які з урахуванням зазначених вище відмінностей доцільно створювати окремо для пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та без цукрового діабету.

11. Kosiborod M., Inzucchi S., Spertus J. et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation*.– 2009.– Vol. 119 (14).– P. 1899–1907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843.
12. Lee D., Austin P., Rouleau J. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model // *JAMA*.– 2003.– Vol. 290 (19).– P. 2581–2587. doi: 10.1001/jama.290.19.2581.
13. Lehrke M., Marx N. Diabetes mellitus and heart failure // *Am. J. Med.*– 2017.– Vol. 130 (6S).– P. 40–50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
14. Levelt E., Rodgers C.T., Clarke W.T. et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 3461–3469. doi: 10.1093/eurheartj/ehv442.
15. Maisch B., Alter P., Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? // *Herz*.– 2011.– Vol. 36.– P. 102–115.
16. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 128. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Targher G., Dauriz M., Laroche C. et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19.– P. 54–65. doi: 10.1002/ejhf.679.
18. Tousoulis D., Oikonomou E., Siasos G., Stefanadis C. Diabetes mellitus and heart failure // *Eur. Cardiol.*– 2014.– Vol. 9 (1).– P. 37–42. doi: 10.15420/ecr.2014.9.1.37.

Предикторы 5-летней выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия у них сахарного диабета 2-го типа

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

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

Цель работы – определить предикторы 5-летней выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в зависимости от наличия у них сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 490 историй болезней пациентов, наблюдавшихся в отделе сердечной недостаточности в период с 2011 по 2018 г., с ХСН II–IV функционального класса по NYHA, ФВЛЖ $\leq 40\%$, в возрасте 40–80 лет (медиана (квартили) – 64 (56,00; 69,00) года). Для анализа данных всех пациентов разделили на две группы: в I группу вошли 338 (69 %) больных без СД, II группу составили 152 (31 %) пациента с диагностированным СД 2-го типа. Предметом исследования были таблицы формата «2 × 2», где первым фактором учета является смертность/выживание, а вторым фактором – ряд исследуемых показателей, зафиксированных ретроспективно до фиксации первого фактора. Исследуемые показатели как данные обследования больных могли принимать значения количественных, ранговых, номинальных, дихотомических и тому подобное. Но в таблицу формата «2 × 2» в качестве второго фактора исследуемые показатели всегда включались после соответствующего приведения их к дихотомическому, альтернативному виду.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлена идентичность большинства изученных параметров в качестве маркеров прогноза для обеих групп (показатели ремоделирования сердца, ФВЛЖ, суточная микроальбуминурия (МАУ), супероксиддисмутаза (СОД), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), относительное содержание лимфоцитов в крови). Общим для обеих групп маркером был циркулирующий инсулин, низкий уровень которого ассоциировался с лучшим прогнозом выживания, как у пациентов с СД 2-го типа, так и без СД. Маркерами худшего прогноза у пациентов без СД 2-го типа были параметры азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации, азот мочевины). Не имели достаточной предиктивной информативности показатели системного окислительного стресса, эндотелийзависимой вазодилаторной функции и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в группе пациентов с СД 2-го типа.

Выводы. Количественными предикторами неблагоприятного прогноза выживания в течение 5 лет у пациентов обеих групп были параметры ремоделирования сердца, систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ), уровень МАУ, маркер антиоксидантного стресса (СОД), уровень ХСЛПВП, содержание лимфоцитов крови и уровень циркулирующего инсулина. По сравнению с пациентами с СД 2-го типа, пациенты без СД характеризуются более широким спектром предикторов неблагоприятного прогноза долгосрочного выживания, к которым в частности относятся показатели азотовыделительной функции почек, маркеры системного оксидантного стресса, потокозависимый вазодилатирующий ответ и уровень циркулирующего NT-proBNP. Выявленные количественные предикторы могут быть использованы при построении алгоритмов индивидуального прогнозирования течения ХСН со сниженной ФВЛЖ, которые, целесообразно создавать отдельно для пациентов с сопутствующим СД 2-го типа и без СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, предикторы выживаемости.

Predictors of 5-year survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

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

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

The aim – to determine the predictors of 5-year survival of patients with CHF and reduced LV EF depending on the presence of type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. 490 case histories of patients in the period from 2011 to 2018 with CHF, 40–80 years of age (median – 64 years), II–IV NYHA functional class, LVEF \leq 40 % were analyzed. For the analysis of all patients with CHF and reduced LV EF were divided into two groups: Group I included 338 (69 %) patients without diabetes mellitus type 2, group II consisted of 152 (31 %) patients diagnosed with diabetes mellitus type 2. To measure the values of the independent predictors, we calculated the value of the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval. To determine predictors of mortality/survival of the studied patients, was calculated the Xi-square criterion. Additionally, we calculated the estimate of the frequency difference between the groups, the odds ratio, the confidence interval for the odds ratio, the Pearson correlation coefficient r , for all the calculated characteristics we determined the probability of error of the first kind p . As a result, we formed a final table of indicators-predictors of mortality/survival of patients with CHF with reduced LV EF with and without diabetes mellitus type 2 for which there is a statistical relationship between mortality / survival and the studied indicator.

Results and discussion. In patients without diabetes, many indicators are associated with the prognosis of long-term survival. These include hemodynamic parameters (heart rate, the left atrium size (LV) and indexed left ventricular (LV) volumes, LV myocardial mass index, right ventricular size (RV) and LV ejection fraction, renal function parameters (microalbuminuria (U/A), glomerular filtration rate (GFR), urea nitrogen), systemic inflammatory marker (C-reactive protein (CRP)), markers of systemic oxidative stress (myeloperoxidase, citrulline, uric acid) and antioxidant defence – SOD, as well as the N-terminal fragment of the precursor of natriuretic peptide (NT-proBNP), flow-dependent vasodilatory response (FDVR), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), insulin and the relative content of lymphocytes in the blood. Patients with diabetes had significantly fewer such predictors: in addition to parameters of intracardiac hemodynamics and heart modeling, other significant predictors of 5-year survival were daily U/A level, CRP, SOD, HDL, insulin and the lymphocyte level.

Conclusions. Quantitative predictors of poor 5-year survival prognosis among patients with CHF and reduced LV EF with and without concomitant diabetes mellitus type 2 are parameters of heart remodeling, LV systolic function-EF, U/A level, antioxidant stress marker (SOD), HDL level, blood lymphocytes and the level of circulating insulin. Patients without diabetes are characterized by a wider range of poor long-term survival predictors, which include indicators of renal nitrogen function, markers of systemic oxidative stress (myeloperoxidase, citrulline, uric acid), flow-dependent vasodilatory response and circulating NT-proBNP. The determined quantitative predictors can be used in algorithms of individual prediction of the course of CHF and reduced LV EF, which should be created separately for patients with and without concomitant diabetes mellitus type 2.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, predictors of survival.

Клініко-лабораторні та генетичні паралелі у хворих з гетеро- та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями в Україні

О.І. Мітченко¹, В.Ю. Романов¹, І.П. Вакалюк², А.С. Ісаєва³,
Л.В. Руденко⁴, Н.М. Чулаєвська¹, К.О. Тімохова¹, І.В. Чулаєвська¹

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

² Івано-Франківський національний медичний університет

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

⁴ КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»

Мета роботи – надати клініко-лабораторну та генетичну характеристику хворих із гетеро- та гомозиготними формами сімейної гіперхолестеринемії (СГ), які увійшли до Українського реєстру хворих із СГ, з урахуванням статі.

Матеріали і методи. До Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 пацієнта із СГ, з них 8 дітей (до 18 років) та 223 дорослих (197 осіб з гетерозиготною СГ, 26 – з гомозиготною СГ, верифікованою згідно з критеріями DLCN). Проводили загальноклінічні, лабораторні, інструментальні обстеження та генетичне тестування.

Результати та обговорення. У хворих з гетерозиготною СГ на тлі ранньої маніфестації атеросклерозу в чоловіків відзначено більшу частоту виявлення ішемічної хвороби серця (ІХС) та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники бальної оцінки за DLCN проти зростання частоти виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії в жінок із гетерозиготною СГ на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN. У когорті хворих з гомозиготною СГ, незважаючи на залучення до реєстру осіб жіночої статі переважно репродуктивного віку, саме в жінок зареєстровані найтяжчі варіанти СГ з переважанням частоти виявлення ІХС, інфаркту міокарда (ІМ), ксантоматозу, потреби в реваскуляризації міокарда та протезуванні клапанів серця на тлі вищої бальної оцінки за DLCN, вищих рівнів загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) та зростання величин ароВ до $(1,7 \pm 0,2)$ г/л та Lp(a) до $(119,5 \pm 31,4)$ нмоль/л. У хворих з гомозиготною СГ і найтяжчим варіантом клінічного перебігу, які мали рівні «статин-наївного» ЗХС та ХСЛПНЩ вище 20 ммоль/л, виявлено більш значуще зростання цих показників: ароВ у середньому до $(3,2 \pm 1,1)$ г/л (максимально – 4,72 г/л) та Lp(a) до $(121,5 \pm 41,5)$ нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л) та зниження рівня ароА1 до $(0,9 \pm 0,1)$ г/л.

Висновки. У хворих з гетерозиготною СГ зберігається залежність від статі факторів ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України з переважанням виявлення ІХС, периферичного атеросклерозу та ксантоматозу на тлі вищої бальної оцінки за DLCN у чоловіків. У пацієнтів з гомозиготною СГ виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок – переважання частоти виявлення ІХС, ІМ, ксантоматозу та потреби реваскуляризації на тлі вищої бальної оцінки за DLCN. У когорті жінок з гомозиготною СГ виявлені найтяжчі випадки СГ з рівнем ХСЛПНЩ > 20 ммоль/л, що супроводжувалося у 100 % випадків раннім розвитком ІХС та потребою в реваскуляризації, незважаючи на молодий вік ($(36,5 \pm 3,9)$ року) та збереження репродуктивної функції. За даними генетичного тестування, у хворих з гомозиготною СГ виявлено патогенетичні мутації у 72,3 % жінок та у 55,5 % чоловіків (92,3 % мутацію в рецепторах до ліпопротеїнів низької щільності та в 7,7 % – в ароВ). У когорті найтяжчих хворих з гомозиготною СГ та ХСЛПНЩ > 20 ммоль/л генетичні мутації виявлені в 100 %.

Ключові слова: сімейна гіперхолестеринемія, гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія, стать, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – це спадкове захворювання, що виникає внаслідок генетичних порушень, які призводять до раннього та довічного підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) і ризику передчасного виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань за відсутності ефективного лікування. Найтяжчою формою СГ є гомозиготна СГ, до якої останнім часом відносять як прості гомозиготні, так і складні та подвійні гетерозиготні випадки [4].

Поширеність гомозиготної СГ, проти очікуваної раніше – 1 випадок на 1 мільйон населення, останнім часом визначається як 1 випадок на 160 000–300 000 осіб у всьому світі, з більшою поширеністю серед груп з «ефектом засновника», до яких відносять Нідерланди та Квебек (Канада) [3, 4, 10]. Рівень ХСЛПНЩ у плазмі може перевищувати 20 ммоль/л залежно від наявних варіантів. Величина та тривалість впливу високих рівнів ХСЛПНЩ значною мірою визначають прогноз. Комбінована ліпідознижувальна терапія (статини в поєднанні з езетимібом) часто є недостатньою для контролю рівня ХСЛПНЩ. Нещодавно з'явилися нові препарати – інгібітори пропротеїн-конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9), які ефективно знижують рівень ХСЛПНЩ, але їх використання обмежується вартістю та доступністю [5, 7–9].

Пацієнти з гомозиготною СГ мають дуже високий ризик передчасного виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (з 10–12 років) та надклапанного і клапанного аортального стенозу, що пов'язують з дією надзвичайно високого рівня ХСЛПНЩ. Часто трапляються ознаки відкладення холестерину в шкірі та сухожиллях (ксантоми). Гомозиготну СГ діагностують клінічно згідно з критеріями DLCN у пацієнтів з некоригованим рівнем ХСЛПНЩ > 13 ммоль/л (500 мг/дл) або ХСЛПНЩ ≥ 8 ммоль/л (300 мг/дл) на тлі стандартної ліпідознижувальної терапії, в поєднанні з появою ксантом у віці до 10 років або в поєднанні з рівнем ХСЛПНЩ, що свідчить про гетерозиготну СГ у обох батьків. Однак фенотип гомозиготної СГ має значну різноманітність, тому збільшення кількості генетичних тестувань привело до ідентифікації багатьох пацієнтів з менш важкими фенотипами.

Гетерозиготна форма СГ також корелює з порівняно молодим віком до настання першої серцево-судинної події (приблизно з 35 років) та зростанням серцево-судинної смертності на тлі ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л. Проте її поширеність також зростає із попередньо окресленої як 1 випадок на 500 осіб до 1 випадку на 200–250 осіб.

У цій статті надається аналіз клініко-лабораторних характеристик Українського реєстру хворих із СГ залежно від тяжкості генетичних порушень: гетерозиготна чи гомозиготна форми СГ, а також надана порівняльна характеристика їх відмінностей залежно від статі, які до цього практично не вивчалися.

Мета роботи – надати клініко-лабораторну та генетичну характеристику хворих із гетеро- та гомозиготними формами сімейної гіперхолестеринемії, які 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 чотирьох лікувально-діагностичних центрів: ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Івано-Франківський національний медичний університет, 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 пацієнта, 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 (≥ 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. Окремо аналізували когорти хворих з дуже високим ХСЛПНЩ > 20 ммоль/л. Завищений відсоток гомозиготних хворих у реєстрі зумовлений тим, що цей контингент сформований за даними чотирьох 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): $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. 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 загального холестерину (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 ≥ 13 ммоль/л було проведено діагностичне генетичне типування, за результатом якого виявляли мутації в рецепторах до ліпопротеїнів низької щільності, апоВ, PCSK9. Аналізи проводили в сертифікованих Американським коледжем патофізіологів 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 здійснювали за критеріями Голландської

мережі ліпідних клінік (DLCN), у дітей – за критеріями Саймона Брум (Simon-Broome) [7]. 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

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 з гетерозиготною СГ та близько 160 осіб з гомозиготною СГ [2, 7].

В Україні детальне вивчення та створення реєстру СГ розпочали з 2017 р. З огляду на той факт, що СГ обумовлює формування високого серцево-судинного ризику та у відповідь на звернення Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Українського товариства з атеросклерозу і Пацієнтської організації хворих із сімейною гіперхолестеринемією 24.12.2019 р. був підписаний Наказ № 2664 МОЗ України, відповідно до якого найтяжчий варіант СГ – гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія – було внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань.

Відмінності серцево-судинного ризику залежно від статі хворих передусім ґрунтуються на осо-

бливостях спектра факторів ризику, що залежать від статі. В українській популяції, відповідно до проведеного у 2009–2013 рр. епідеміологічного дослідження виявлені певні особливості формування серцево-судинного ризику, що залежать від статі [1]. Так, у чоловічій когорті реєструється вища частота виявлення куріння, порушення толерантності до глюкози та гіперурикемії, тоді як у жіночій популяції, а особливо в постменопаузальному віці, статистично значуще переважає частота виявлення артеріальної гіпертензії (АГ), абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності та тиреопатій, що поєднується зі статистично значуще вищим показником поширеності гіперхолестеринемії за ЗХС та ХСЛПНЦ [1]. Як відомо, кількість та ступінь вияву перерахованих факторів ризику зумовлюють формування загального і фатального серцево-судинних ризиків, як у осіб без маніфестації серцево-судинного захворювання, так і за наявності ІХС, призводячи до його зростання, при тому, що дані відносно відмінностей залежно від статі саме у хворих із СГ до теперішнього часу залишаються досить суперечливими.

Наступним етапом дослідження, після проведення загального аналізу реєстру хворих із СГ було деталізоване зіставлення відмінностей залежно від статі серед хворих із гетерозиготними та гомозиготними СГ. Під час аналізу проведено порівняння характеристик як загальних об'єднаних груп пацієнтів із більш чисельною та менш загрозливою в прогностичному значенні гетерозиготною формою та менш чисельною, проте більш прогностично несприятливою гомозиготною формою СГ, а також особливості залежно від статі в кожній групі. Окремо виділено і проаналізовано 4 пацієнти, ними стали лише жінки, з особливо прогностично загрозливим варіантом СГ при вихідних рівнях ЗХС і ХСЛПНЦ вище 20 ммоль/л (табл. 1).

Серед гетерозигот, так само як і в загальній групі в чоловіків частіше виявляли ІХС (51,7 проти 48,9 %), ранній розвиток ІХС (46,6 проти 43,9 %), церебральний та периферичний атеросклероз (56,9 проти 49,6 %) та інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі (6,9 проти 5,8 %) на тлі більшої частоти виявлення в чоловіків ксантом (8,6 проти 7,2 % у жінок), ЦД (22,4 проти 14,4 %) та гіпертригліцеридемії (63,4 проти 40,3 %), а в жінок частіше виявляли АГ (69,8 проти 67,2 %) та ожиріння (37,4 проти 27,6 %). Слід зазначити, що, за даними популяційного дослідження, в українській популяції жінок переважають АГ (52,8 проти 37,6 %) та ожиріння (77,3 проти 62,3 %), а в чоловіків – куріння (36,8 проти 13,1 %) та гіпертригліцеридемія (35,6 проти 26,2 %), ЦД визначався практично з однаковою частотою: 7,9 % у чоловіків та 8,1 % у жінок [1].

Таким чином, у гетерозигот зберігаються відмінності залежно від статі, характерні для загальної популяції, окрім ЦД.

Чоловіки з гетерозиготною СГ мають вищий рівень тригліцеридів порівняно з жінками-гетерозиготами репродуктивного віку, що можна пояснити більшою частотою виявлення дисфункції підшлункової залози та панкреатитів у чоловіків з гетерозиготною СГ, у той час як статеві гормони можуть зберігати кардіопротективний ефект у жінок-гетерозигот. У чоловіків із гомозиготною СГ порівняно з жінками вища частота виявлення ксантом (80 проти 62,5 %), раннього розвитку ІХС (70 проти 68,8 %), проте в жінок порівняно з чоловіками переважали ІМ (18,75 проти 10 %), АГ (68,8 проти 60 %) та, на відміну від гетерозигот, – ЦД (12,5 проти 10 %) (див. табл. 1).

Аналогічна картина спостерігається і згідно з даними загального Європейського реєстру 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 реєстрували куріння (28,4 проти 20,4 %), ІХС (21,5 проти 12,4 %), передчасну 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 в жінок переважала тільки АГ (19,1 проти 17,2 %, $p < 0,001$) [11, 12].

При порівнянні загальних груп пацієнтів з гетеро- та гомозиготними формами СГ привертає увагу пізнє встановлення діагнозу як у гетерозигот ((44,8±0,84) року), так і у гомозигот ((45,4±2,8) року). При цьому загальна група гомозиготної СГ характеризувалася вищою частотою виявлення ксантом (69,2 проти 7,6 %), раннім розвитком серцево-судинних захворювань (61,5 проти 43,7 %) та перенесеного ІМ (15,4 проти 6,1 %), тоді як куріння зареєстровано лише серед гетерозигот (17,25 проти 0 %).

Проте після порівняння частоти виявлення ІХС у гетеро- і гомозигот привертає увагу не лише її зростання в загальній групі гомозигот незалежно від статі до 76,9 % проти 49,7 % у гетерозигот, а й поява зворотного переважання частоти виявлення ІХС у жіночій когорті гомозигот – 81,3 %, а в тяжких варіантах гомозиготної СГ – 100 % проти 70 % у чоловіків-гомозигот, та ІМ – загалом 18,8 % у жінок-гомозигот, а в тяжких варіантах гомозиготної СГ – 25 % проти 10 % у чоловіків-гомозигот (див. табл. 1), в той час як у гетерозиготній групі превалювання ІХС та гострих форм ІХС в анамнезі зберігалася в чоловічій когорті аналогічно до тенденцій загальної популяції України. Тобто, відповідно до клініко-анамнестичних даних гетеро- і гомозигот зареєстровано відсутність захисного ефекту збереженого естрогенового фону на перебіг

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні характеристики хворих з гетерозиготними та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями залежно від статі

Показник	Гетерозиготна СГ			Гомозиготна СГ			
	Загалом (n=197)	Чоловіки (n=58)	Жінки (n=139)	Загалом (n=26)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=16)	
						Уся група (n=16)	Тяжкі варіанти СГ (n=4)
Вік, роки	44,8±0,8	42,7±1,4	45,7±1,04	45,4±2,78	47,7±3,3	43,9±4,1	36,5±3,9
ІХС, %	49,7	51,7	48,9	76,9	70	81,3	100
Ранній розвиток ІХС, %	43,7	46,6	43,9	61,5	70	68,8	100
Церебральний та периферичний атеросклероз, %	51,8	56,9	49,6	100	100	100	100
ІМ, %	6,1	6,9	5,8	15,4	10	18,8	25
Ксантоми, %	7,6	8,6	7,2	73,1	80	68,8	100
ІХС у родичів, %	97,9	98,3	97,8	100	100	100	100
Ранній розвиток ІХС у родичів 1-ї лінії, %	79,18	70,1	82,7	80,7	80	81,3	100
Гіперхолестеринемія в родичів, %	89,3	87,9	89,9	92,3	100	87,5	75
Бали за критеріями DLCN	6,9±0,2	7,5±0,4	6,6±0,2*	18,7±1,3	19,8±2,0	18,0±1,7	25,5±2,1
АГ, %	69,0	67,2	69,8*	65,4	60	68,8	75
ЦД, %	16,75	22,4	14,4	11,5	10 (n=1)	12,5 (n=2)	0
Гіпотиреоз, %	1,0	1,7	0,7	3,8	0	6,25 (n=1)	25 (n=1)
Куріння, %	17,25	34,5	10,1	0	0	0	0
Ожиріння, %	34,5	27,6	37,4	–	0	18,8	25 (n=1)
Гіпертригліцеридемія, ммоль/л	47,2	63,4	40,3*	53,8	60	50	25 (n=1)

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

клінічної картини навіть у хворих із загальної групи жінок із гомозиготною СГ, а особливо з тяжкими варіантами СГ, оскільки жінки залучалися до Українського реєстру хворих із СГ переважно репродуктивного віку. Лише за відсотком реєстрації ксантом переважала група чоловіків – 80 % проти 68 % у жінок, хоча і цей показник зростав у жінок із тяжкими формами СГ до 100 %. Тим не менше, згідно із бальною оцінкою за DLCN, поряд зі зростанням середнього показника в групі гомозигот до (18,7±1,3) бала проти (6,9±0,2) бала в гетерозигот, зберігалася переважання цієї характеристики серед чоловіків-гомозигот ((19,8±2,0) бала) проти (18,0±1,7) бала загалом у жінок-гомо-

зигот за винятком тяжких форм СГ, де цей показник зростав до (25,5±2,1) бала і де знову спостерігалася зворотне переважання жінок-гомозигот.

Аналіз осіб з гомозиготною СГ залежно від статі виявив значне превалювання кількості зареєстрованих осіб жіночої статі в усіх вікових когортах, за винятком групи віком 50–60 років (рис. 1). Пізніше залучення гомозигот до реєстру СГ пояснюється відносною новизною СГ як в Україні, так і у світі, малою обізнаністю щодо цієї хвороби, навіть серед лікарів [2, 8].

Наступним фрагментом аналізу було зіставлення клініко-лабораторних даних у обстежених осіб українського реєстру із СГ.

Хворі з гомозиготною СГ мали значно вищі, практично вдвічі, рівні максимального ХСЛПНЩ ((12,0±2,0) ммоль/л у чоловіків та (13,4± 4,5) ммоль/л у жінок проти (6,8±1,3) та (6,5±1,6) ммоль/л у гетерозигот відповідно) (рис. 2).

Новим фрагментом дослідження у хворих з гомозиготною СГ стало вивчення сучасних лабо-

раторних характеристик: apoA1, apoB, Lp(a) та С-реактивного білка (С-РБ) (табл. 2). У цілому по групі відзначено зростання величин apoB до (1,7±0,2) г/л та Lp(a) до (119,5±31,4) нмоль/л, проте більш значуще зростання цих показників (apoB до (3,2±1,1) г/л та Lp(a) до (121,5±41,5) нмоль/л) спостерігалось у хворих з тяжким пере-

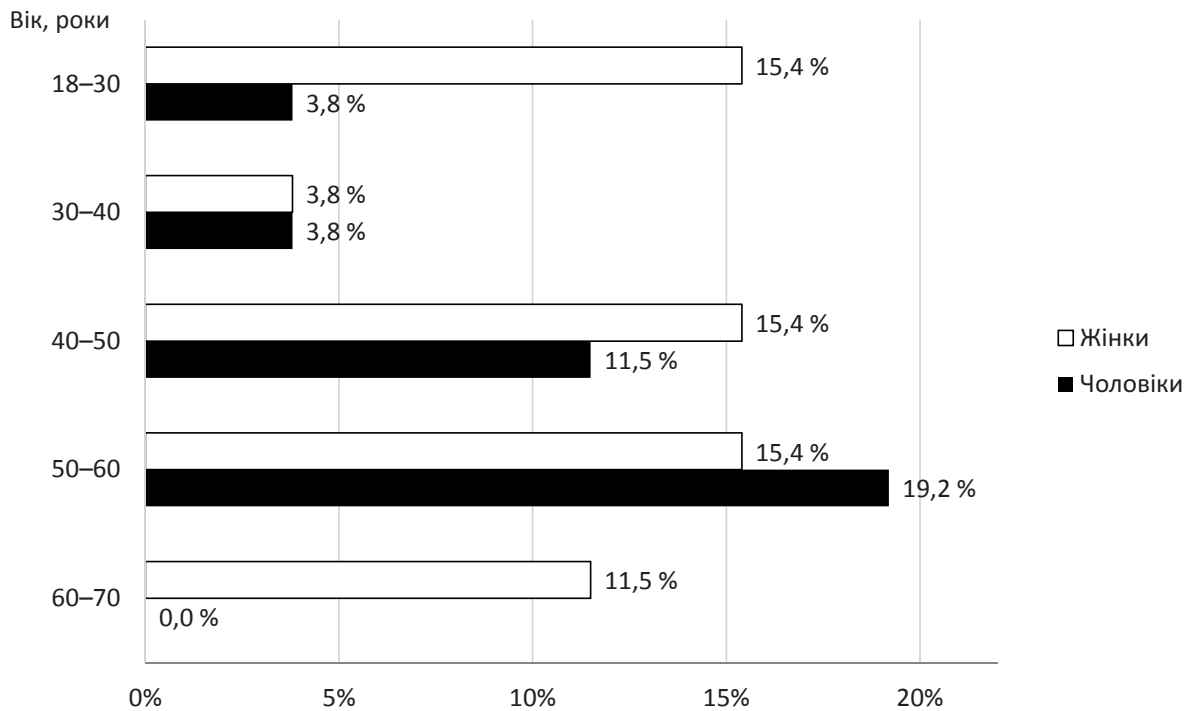


Рис. 1. Розподіл за статтю хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією в різних вікових групах при залученні до реєстру (частка осіб відповідного віку до загальної кількості гомозигот, n=26).

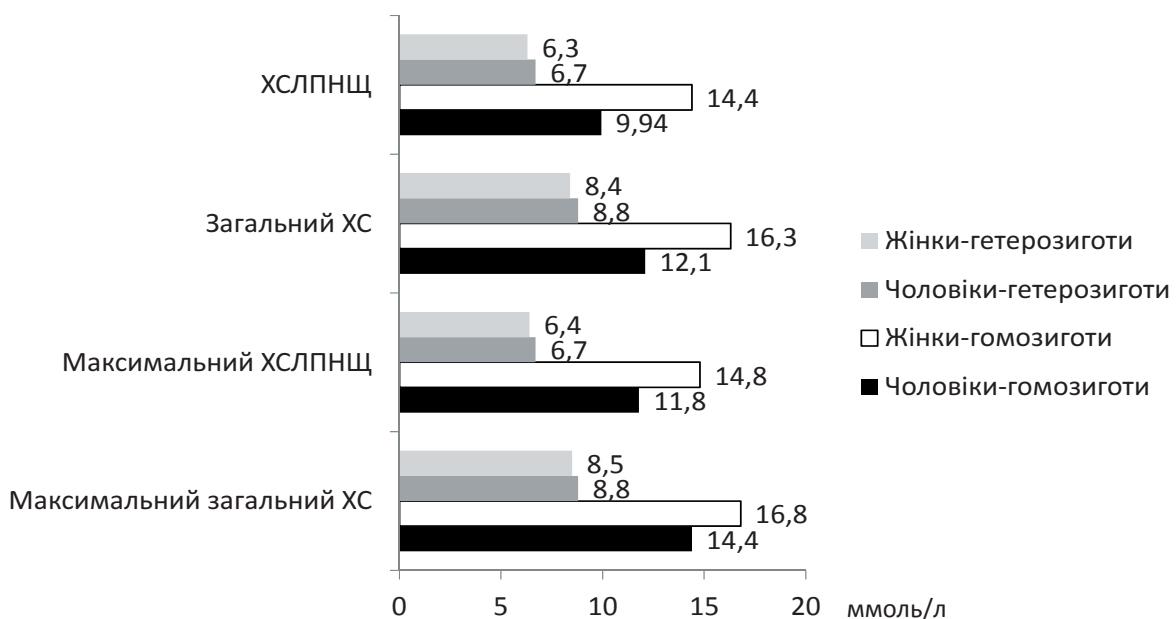


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності в гомозигот та гетеризогот з урахуванням статі.

Таблиця 2

Клініко-лабораторні характеристики хворих з гетерозиготними та гомозиготними сімейними гіперхолестеринеміями Українського реєстру залежно від статі

Показник	Гетерозиготна СГ			Гомозиготна СГ			
	Загалом (n=197)	Чоловіки (n=58)	Жінки (n=139)	Загалом (n=26)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=16)	
						Уся група (n=16)	Тяжкі варіанти СГ (n=4)
ІМТ, кг/м ²	27,8±0,36	27,6±0,5	27,9±0,46	27,4±0,7	27,3±0,58	27,5±1,1	25,5±2,6
ОТ, см	86,4±0,4	89,7 ±1,5	85,0±1,1*	89,7±1,8	90,5±1,3	89,2±2,8	87,5±4,8
САТ, мм рт. ст.	136,6±1,3	138,5±2,4	135,8±1,6	132,4±2,3	131,2±2,6	133,1±3,5	130,0±10,8
ДАТ, мм рт. ст.	85,6±0,9	87,6±1,6	84,7±1,1	78,6±1,8	78,1±1,7	78,9±2,8	70,0±4,1
ЧСС за 1 хв	73,5±0,7	73,2±1,4	73,7±0,8	72,0±1,9	69,2±1,4	73,8±2,9	84,0±8,9
Максимальний ХС, ммоль/л	8,9±0,15	9,0±0,25	8,8±0,2	14,8±0,8	14,3±0,4	15,1±1,3	19,1±3,5
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,6±0,11	6,8±0,19	6,5±0,14*	12,9±0,7	12,0±0,6	13,4±1,1	17,4±3,4
ЗХС, ммоль/л	8,7±0,14	9,0±0,25	8,6±0,17	13,6±0,85	12,6±0,95	14,1±1,15	18,2±3,1
ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,4±0,1	6,7±0,2	6,3±0,12	11,6±0,9	10,2±0,8	12,4±1,2	16,5±3,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,38±0,04	1,4±0,11	1,36±0,03	1,3±0,09	1,4±0,18	1,29±0,1	0,9±0,1
ТГ, ммоль/л	1,95±0,13	2,2±0,17	1,84±0,17*	1,99±0,19	2,3±0,3	1,86±0,24	1,8±0,3
Глюкоза натще, ммоль/л	5,65±0,11	5,8±0,21	5,58±0,13	5,58±0,19	5,55±0,47	5,6±0,2	5,3±0,3
ТКІМ, мм	0,85±0,05	0,98±0,11	0,99±0,06	1,25±0,2	1,4	1,2±0,26	–
ТТГ, Мод/мл	1,72±0,08	1,75±0,17	1,71±0,09	2,28±0,4	2,02±0,3	2,5±0,66	3,9
ароА1, г/л (1–2,05)				1,5±0,1			0,9±0,1
ароВ, г/л (0,55–1,05)				1,7±0,2			3,2±1,1
Lp(a), нмоль/л (5– 75)				119,5±31,4			121,5±41,5
С-РБ, мг/л (0–3,0)				3,2±0,9			4,1±0,5

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі чоловіків (p<0,05). ЧСС – частота скорочень серця; ТГ – тригліцериди; ТКІМ – товщина комплексу інтима – медія; ТТГ – тиреотропний гормон.

бігом гомозиготної СГ. У цій же групі відзначено унікальну особливість – зниження рівня ароА1 до (0,9±0,1) г/л. Найвищі показники ароВ та Lp(a) спостерігалися в пацієнок з максимальними рівнями (більше 20 ммоль/л) ЗХС та ХСЛПНЩ (див. табл. 2).

При порівнянні рівнів ЗХС та ХСЛПНЩ дещо вищі показники були виявлені серед гетерозигот у чоловіків, а серед гомозигот саме в жінок виявлялися статистично значуще вищі рівні ЗХС

((14,1±1,15) проти (12,6±0,95) ммоль/л) та ХСЛПНЩ ((12,4±1,2) проти (10,2±0,8) ммоль/л) (див. рис. 2), проте вони сягали до 27 ммоль/л ЗХС та 24,7 ммоль/л ХСЛПНЩ у пацієнок з тяжкими варіантами СГ, тобто найтяжчі варіанти клінічного перебігу гомозиготної СГ зареєстровані саме у 4 жінок (табл. 3). Таким чином, у гетерозигот Українського національного реєстру СГ, порівняно з міською популяцією України за результатами дослідження 2009–2013 рр. та

Таблиця 3

Клініко-лабораторні характеристики чотирьох хворих з тяжкими варіантами сімейної гіперхолестеринемії

Показник	Жінки з гомозиготною СГ (n=4)			
	1	2	3	4
Вік	42	25	40	39
Бал DLCN	20	26	25	30
Ксантоми	+	+	+	+
Максимальний ЗХС, ммоль/л	13,1*	27,0	13,1*	23,15
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	11,6*	24,7	11,67*	21,8
ЗХС, ммоль/л	13,1	24,5	12,5	22,8
ХСЛПНЩ, ммоль/л	11,6	23,23	10,26	20,8
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,0	0,52	0,98	1,11
ТГ, ммоль/л	1,1	1,56	2,71	1,83
apoA1, г/л (1–2,05)	–	0,8	1	1,01
apoB, г/л (0,55–1,05)	–	4,72	1,09	3,73
Lp(a), нмоль/л (5–75)	–	80	н/в	163
С-РБ, мг/л (0–3,0)	–	4,6	н/в	3,6
Ранній розвиток ІХС	+	+	+	+
ІМ	+	–	–	–
Аортокоронарне шунтування	+	+	+	+
Протезування клапанів	–	Аортальний	–	Аортальний, мітральний
Генні мутації	LDL-R	LDL-R	LDL-R	LDL-R

* Рівні ліпідів на тлі статинотерапії. LDL-R – low density lipoprotein receptor, рецептор до ліпопротеїнів низької щільності.

Європейським реєстром СГ, зберігаються основні популяційні риси відмінностей розподілу факторів серцево-судинного ризику залежно від статі [1, 6, 12].

Що ж стосується гомозигот, то, враховуючи дані ліпідного профілю (див. табл. 2) та індивідуального анамнезу серцево-судинних захворювань (див. табл. 1), слід зазначити, що при виражених генетичних порушеннях захисний ефект уже, на жаль, не спрацьовує. Жінки-гомозиготи Українського реєстру СГ мали дуже високий серцево-судинний ризик, попри те, що вони були переважно репродуктивного віку. Цю тезу проілюстровано на прикладі чотирьох тяжких варіантів гомозиготної СГ у жінок, трьом з яких проведено аортокоронарне шунтування у віці до 42 років, і одній у 25-річному віці здійснено протезування кальцінованого аортального клапана (див. табл. 3).

Особливістю цього контингенту найтяжчих хворих з гомозиготною СГ було не тільки критич-

не зростання рівнів ЗХС до 23–27 ммоль/л і ХСЛПНЩ до 21,8–24,7 ммоль/л (див. табл. 3) до призначення статинотерапії, а й унікальна схильність для хворих до зниження рівня ХСЛПВЩ, яке спостерігається в українській популяції досить рідко, в 18,3 % респондентів проти ~ 70 % гіперхолестеринемії за ЗХС та ХСЛПНЩ, і виявляється лише у хворих з метаболічним синдромом і ЦД. У цій підгрупі найтяжчих хворих з гомозиготною СГ рівень ХСЛПВЩ становить у середньому (0,9±0,1) ммоль/л і сягає навіть 0,52 ммоль/л на тлі найвищих показників ЗХС 27 ммоль/л та ХСЛПНЩ 24,7 ммоль/л. Тобто у всіх цих пацієнток виявлені дуже глибокі зміни в ліпідному обміні.

Серед цього контингенту в 100 % виявлено ознаки ІХС з ангіографічно верифікованим атеросклерозом коронарних судин, в 100 % ранньої маніфестації ІХС, 100 % атеросклероз периферичних судин, в 100 % ксантоматоз, в 100 % обтяжений

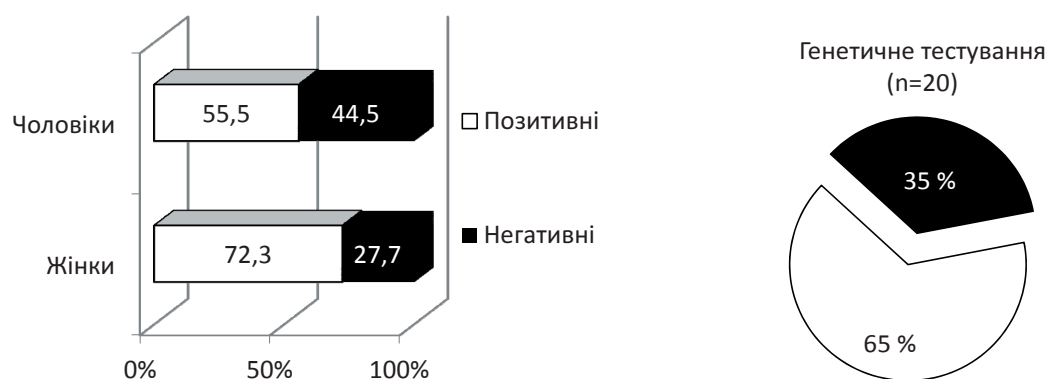


Рис. 3. Результати генетичного тестування хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією залежно від статі та в загальній когорті протестованих.

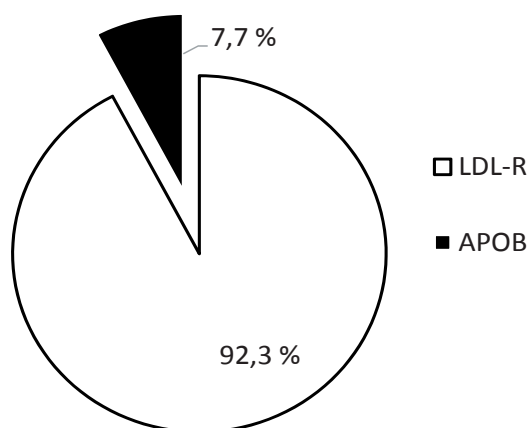


Рис. 4. Виявлення мутацій LDL-R та apoB за результатами генетичного тестування хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

сімейний анамнез зі смертю від ІХС 1-ї лінії (рідних сестер) у підлітковому віці. У всіх у 100 % зареєстровані гомозиготні мутації рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (LDL-R).

Усі ці зміни знайшли своє відображення в найвищих показниках середньої бальної оцінки за DLCN у групі ((25,5±2,1) бали (від 20 до 30 балів)), що підтверджує у них найтяжчий перебіг захворювання та найгірший прогноз. Усі хворі з гомозиготною СГ були залучені до міжнародних програм з лікування та наразі отримують безкоштовне лікування інгібіторами PCSK9. У групі гомозигот проводили генетичне тестування в незалежній референтній лабораторії Медрасе (США) (20 пацієнтам із 26): генні мутації були виявлені в 72,3 % випадків серед жінок та в 55,5 % серед чоловіків, що загалом становило 65 % генетично підтвердженої СГ (рис. 3). Серед позитивних генетичних тестувань у 92,3 % (n=12) було

виявлено генетичну мутацію в рецепторі LDL-R та в 7,7 % (n=1) – дефект в apoB (рис. 4).

Таким чином, у хворих із гетерозиготною СГ зберігається залежність від статі профілю факторів ризику, властива всій популяції, тобто в осіб віком у середньому (44,8±0,8) року серед чоловіків переважають частота виявлення ІХС та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники балів за DLCN, проте в когорті гомозиготних СГ зівставного віку ((45,4±2,78) року), незважаючи на залучення до реєстру осіб переважно репродуктивного віку, виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок зареєстровані найтяжчі варіанти СГ із переважанням частоти виявлення ІХС, ІМ, ксантоматозу, потреби в ревазуляризації, що підтверджувалося статистично значущим зростанням прогностично значущої бальної оцінки за DLCN. Дані сучасних лабораторних досліджень та генотипування підтвердили в цих пацієнтів глибокі порушення ліпідного обміну.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією зберігається залежність від статі профілю факторів ризику, що характерні для всієї популяції дорослого населення України. У пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і віком у середньому (44,8±0,8) року серед чоловіків переважають частота виявлення ішемічної хвороби серця та периферичного атеросклерозу, ксантоматоз та вищі показники балів за DLCN проти зростання частоти виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії серед жінок з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN.

2. У когорті гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії зівставного віку ((45,4±2,78) року),

незважаючи на залучення до реєстру осіб жіночої статі переважно репродуктивного віку, виявлена зворотна тенденція, а саме серед жінок зареєстровані найтяжчі варіанти сімейної гіперхолестеринемії з переважанням частоти виявлення ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, ксантома тозу, потреби в ревазуляризації та протезуванні клапанів серця, що підтверджувалося статистично значущим зростанням прогностично значущої бальної оцінки за DLCN на тлі зростання не тільки рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а й показників ароВ до $(1,7 \pm 0,2)$ г/л та Lp(a) до $(119,5 \pm 31,4)$ нмоль/л.

3. У хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією та найтяжчим варіантом клінічного перебігу, які мали рівні «статин-наївного» загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів

низької щільності вище 20 ммоль/л, виявлено більше зростання таких показників: ароВ (у середньому $(3,2 \pm 1,1)$ г/л (максимально – 4,72 г/л)) та Lp(a) (до $(121,5 \pm 41,5)$ нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л)). У цій же групі спостерігали зниження рівня ароА1 до $(0,9 \pm 0,1)$ г/л.

4. За даними генетичного обстеження хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією в 65 % отримано генетичне підтвердження діагнозу: у 72,3 % у жінок та у 55,5 % у чоловіків. Серед позитивних генетичних тестувань у 92,3 % було виявлено генетичну мутацію в рецепторі ліпопротеїнів низької щільності та в 7,7 % – дефект в ароВ. У когорті найтяжчих хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією та холестерином ліпопротеїнів низької щільності > 20 ммоль/л у 100 % отримані позитивні результати генетичного тестування (LDL-R).

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Митченко Е.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В., Деев А.Д. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 4. 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. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Meta-Analyses of 11 Million Subjects // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2020.– Vol. 75 (20).– P. 2553–2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
4. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (32).– P. 2146–2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
5. Cuchel M., Meagher E.A., Theron H.D.T. et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A single-arm, open-label, phase 3 study // Lancet.– 2013.– Vol. 381 (9860).– P. 40–46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
6. Doi T., Kataoka Y., Asaumi 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, ehx 501.– P. 631. doi: 10.1093/eurheartj/ehx501.P631.
7. 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.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolemia 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, 1.– P. 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
9. Raal F.J., Rosenson R.S., Reeskamp L.F. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 383 (8).– P. 711–720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
10. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (9).– P. 560–565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.
11. Sharifi M., Syngal N., Jain A. et al. Gender differences in characteristics of the patients with familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis.– 2019.– Vol. 287.– P. E 217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.660.
12. 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.

Клинико-лабораторные и генетические параллели у больных с гетеро- и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в Украине

Е.И. Митченко¹, В.Ю. Романов¹, И.П. Вакалюк², А.С. Исаева³, Л.В. Руденко⁴, Н.Н. Чулаевская¹, К.А. Тимохова¹, И.В. Чулаевская¹

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

² Ивано-Франковский национальный медицинский университет

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

⁴ КНП «Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Цель работы – предоставить клинико-лабораторную и генетическую характеристику больных с гетеро- и гомозиготной формами семейной гиперхолестеринемии (СГ), включенных в Украинский реестр больных с 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 (197 – с гетерозиготной СГ, 26 – с гомозиготной формой СГ, верифицированной согласно критериям DLCN). Проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные обследования и генетическое тестирование.

Результаты и обсуждение. У больных с гетерозиготной СГ на фоне ранней манифестации атеросклероза у мужчин отмечена более высокая частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС) и периферического атеросклероза, ксантоматоз и более высокие показатели балльной оценки по DLCN по сравнению с увеличением частоты выявления ожирения и артериальной гипертензии у женщин с гетерозиготной СГ на фоне статистически значимо более низких показателей по DLCN. В когорте больных с гомозиготной СГ, несмотря на включение в реестр лиц женского пола преимущественно репродуктивного возраста, именно среди женщин зарегистрированы самые тяжелые варианты СГ с преобладанием частоты выявления ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), ксантоматоза, потребности в реваскуляризации и протезировании клапанов сердца на фоне более высокой балльной оценки по DLCN, более высоких уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и увеличения показателей ароВ до $(1,7 \pm 0,2)$ г/л и Lp(a) до $(119,5 \pm 31,4)$ нмоль/л. У больных с гомозиготной СГ и тяжелым вариантом клинического течения, которые имели уровень «статин-наивного» ОХС и ХСЛПНП выше 20 ммоль/л, выявлен более значимый рост этих показателей: ароВ в среднем $(3,2 \pm 1,1)$ г/л (максимально – 4,72 г/л) и Lp(a) до $(121,5 \pm 41,5)$ нмоль/л (максимально – 163 нмоль/л) и снижение уровня ароА1 до $(0,9 \pm 0,1)$ г/л.

Выводы. У больных с гетерозиготной СГ сохраняется зависимость от пола, профиля факторов риска, характерная для всей популяции взрослого населения Украины с преобладанием выявления ИБС, периферического атеросклероза и ксантоматоза на фоне высшей балльной оценки по DLCN у мужчин. У пациентов с гомозиготной СГ обнаружена обратная тенденция, а именно среди женщин – преобладание частоты выявления ИБС, ИМ, ксантоматоза и потребности в реваскуляризации на фоне более высокой балльной оценки по DLCN. В когорте женщин с гомозиготной СГ обнаружены тяжелые случаи СГ с уровнем ХСЛПНП > 20 ммоль/л, что сопровождалось в 100 % случаев ранним развитием ИБС и потребностью в реваскуляризации миокарда, несмотря на молодой возраст ($(36,5 \pm 3,9)$ года) и сохранение репродуктивной функции. По данным генетического тестирования у больных с гомозиготной СГ обнаружены патогенетические мутации у 72,3 % женщин и у 55,5 % мужчин (92,3 % – мутация в рецепторах липопротеинов низкой плотности и 7,7 % – в ароВ). В когорте самых тяжелых больных с гомозиготной СГ и ХСЛПНП > 20 ммоль/л генетические мутации обнаружены у 100 %.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, пол, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия.

Clinical, laboratory and genetic parallels in patients with hetero- and homozygous familial hypercholesterolemia in Ukraine

O.I. Mitchenko¹, V.Yu. Romanov¹, I.P. Vakaluk², A.S. Isaieva³, L.V. Rudenko⁴, N.M. Chulaievska¹, K.O. Timokhova¹, I.V. Chulaievska¹

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

² Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

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

⁴ Kyiv City Clinical Ambulance Hospital, Kyiv, Ukraine

The aim – clinical, laboratory and genetic parallels of patients with hetero- and homozygous familial hypercholesterolemia (FH) in Ukraine.

Materials and methods. 231 FH patients were included in the Ukrainian FH Registry: 8 children (under 18 years of age) and 223 adult patients (197 heterozygous FH (HeFH) patients, 26 homozygous FH (HoFH) patients, verified according to DLCN criteria). The patients underwent general clinical, laboratory, instrumental examinations and genetic testing.

Results and discussion. Among HeFH patients against the background of early manifestation of atherosclerosis, the male patients were more likely to have coronary heart disease and peripheral atherosclerosis, xanthomatosis and higher DLCN scores against an increase in % obesity and hypertension among HeFH women on the background of significantly lower DLCN. In the HoFH patients despite the inclusion of mostly reproductive aged females in the Registry, it is among women the most severe variants of FH were registered. They were characterized by a predominance of coronary heart disease, MI, xanthomatosis, the need for myocardial revascularization and prosthetic heart valves on the background of higher DLCN scores, cholesterol, LDL-C and ApoB values up to 1.7 ± 0.2 g/L and Lp (a) up to 119.5 ± 31.4 nmol/L. In HoF patients and the most severe variants of the clinical course, who had levels of «statin naive» cholesterol and LDL above 20 mmol/L a more significant increase in these values were found: ApoB average 3.2 ± 1.1 (maximum – 4.72) g/L and Lp (a) to 121.5 ± 41.5 (maximum – 163) nmol/L and reduction of apoA1 level to 0.9 ± 0.1 g/L.

Conclusions. HeFH patients retain gender features of the risk factors profile, which corresponds to the main gender-related trends revealed by the Ukrainian population study with a predominance of coronary heart disease, peripheral atherosclerosis and xanthomatosis on the background of higher scores on DLCN in men. HoFH patients showed a reverse trend, namely among women – the predominance of coronary heart disease, myocardial infarction, xanthomatosis and the need for revascularization on the background of a higher score on DLCN. The cohort of HoFH women revealed the most severe FH cases with LDL-C > 20 mmol/L, which was accompanied in 100 % of cases by early development of coronary heart disease and the need for myocardial revascularization, despite young age (36.5 ± 3.9) and preserved reproductive function. According to HoFH patients genetic testing, pathogenetic mutations were detected in 72.3 % of women and 55.5 % of men (92.3 % in LDLR and 7.7 % in apoB). In the cohort of the most severe patients with LDL and LDL cholesterol > 20 mmol/L, genetic mutations were detected in 100 %.

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

Визначення високого ризику кровотечі в пацієнтів, яким виконують черезшкірне коронарне втручання: Консенсусний документ Академічного дослідного об'єднання щодо високого ризику кровотеч *

P. Urban^{1,2**}, R. Mehran³, R. Colleran⁴, D.J. Angiolillo⁵, R.A. Byrne⁴, D. Capodanno^{6,7}, T. Cuisset⁸, D. Cutlip⁹, P. Eerdmans¹⁰, J. Eikelboom¹¹, A. Farb¹², C.M. Gibson^{13,14}, J. Gregson¹⁵, M. Haude¹⁶, S.K. James¹⁷, Hyo-Soo Kim¹⁸, T. Kimura¹⁹, A. Konishi²⁰, J. Laschinger¹², M.B. Leon^{21,22}, P.F.A. Magee¹², Y. Mitsutake²⁰, D. Mylotte²³, S. Pocock¹⁵, M.J. Price²⁴, S.V. Rao²⁵, E. Spitzer^{26,27}, N. Stockbridge¹², M. Valgimigli²⁸, O. Varenne^{29,30}, U. Windhoevel², R.W. Yeh³¹, M.W. Krucoff^{25,32}, M.-C. Morice²

Виявлення та ведення пацієнтів з високим ризиком кровотечі, яким виконують черезшкірне коронарне втручання, мають велике значення, але відсутність стандартизації у визначенні цієї популяції обмежує дизайн дослідження, інтерпретацію даних та прийняття клінічних рішень. Академічний дослідницький консорціум з високого ризику кровотеч (АДК-ВРК) – це співпраця провідних дослідницьких організацій, регуляторних органів і лікарів-науковців із США, Азії і Європи, що спеціалізується на кровотечах, асоційованих із черезшкірним коронарним втручанням. Дві зустрі-

* European Heart Journal.– 2019.– Vol. 40.– P. 2632–2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372. Скорочений виклад. Повний текст рекомендацій розміщено на сайті «Українського кардіологічного журналу»: www.ucardioj.com.ua

**¹ La Tour Hospital, Женева, Швейцарія; ² Cardiovascular European Research Center, Массі, Франція; ³ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Нью-Йорк, США; ⁴ Deutsches Herzzentrum Munchen, Technische Universität Munchen, Німеччина; ⁵ Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Джексонвілл, США; ⁶ Cardio-Thoracic-Vascular Department, Centro Alte Specialita e Trapianti, Катанія, Італія; ⁷ Azienda Ospedaliero Universitario «Vittorio Emanuele-Policlinico», University of Catania, Італія; ⁸ Departement de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Timone and Inserm, Inra, Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition, Faculte de Medecine, Aix-Marseille Universite, Марсель, Франція; ⁹ Cardiology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Бостон, США; ¹⁰ Head of the Notified Body, DEKRA Certification B.V.; ¹¹ Department of Medicine, McMaster University, Гамільтон, Канада; ¹² US Food and Drug Administration, Сілвер-Спринг, США; ¹³ Harvard Medical School, Бостон, США; ¹⁴ Baim Institute for Clinical Research, Бруклін, США; ¹⁵ London School of Hygiene and Tropical Medicine, Велика Британія; ¹⁶ Stadtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Німеччина; ¹⁷ Department of Medical Sciences and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Швеція; ¹⁸ Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital, Корея; ¹⁹ Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Японія; ²⁰ Office of Medical Devices 1, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Токіо, Японія; ²¹ Columbia University Medical Center, Нью-Йорк, США; ²² Cardiovascular Research Foundation, Нью-Йорк, США; ²³ University Hospital and National University of Ireland, Голвей, Ірландія; ²⁴ Scripps Clinic, Ла Хоя, США; ²⁵ Duke Clinical Research Institute, Дарем, США; ²⁶ Thoraxcenter, Erasmus University Medical Center, Роттердам, Нідерланди; ²⁷ Cardialysis, Clinical Trial Management and Core Laboratories, Роттердам, Нідерланди; ²⁸ Department of Cardiology, Inselspital, University of Bern, Швейцарія; ²⁹ Service de Cardiologie, Hopital Cochin, Assistance publique – hopitaux de Paris, Париж, Франція; ³⁰ Universite Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cite, Франція; ³¹ Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон, США; ³² Duke University Medical Center, Дарем, США.

Стаття надійшла до редакції 18 серпня 2021 р.

© O.I. P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice, 2021

чі консорціуму, що складається з 31 члена, були проведені у Вашингтоні, США, у квітні 2018 р. і в Парижі, Франція, в жовтні 2018 р. Ці зустрічі були організовані Європейським центром серцево-судинних досліджень від імені групи АДК-ВРК, також до них були залучені представники Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США та Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також спостерігачі від фармацевтичної індустрії та індустрії виробів медичного призначення. З огляду на наявні дані було розроблено узгоджене визначення пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Визначення призначене для забезпечення узгодженості у формуванні цієї популяції для клінічних випробувань, а також для доповнення процесу прийняття клінічних рішень і державної експертизи. Пропонований консенсусний документ АДК-ВРК є першим прагматичним підходом до послідовного визначення високого ризику кровотечі в клінічних випробуваннях з оцінювання безпечності та ефективності виробів медичного призначення і схем приймання лікарських засобів для пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання.

Ключові слова: протоколи клінічних випробувань, крововилив, черезшкірне коронарне втручання.

Розвиток методики черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) за останні 40 років polegшив лікування груп пацієнтів із усе складнішими виявами захворювань. Одна з цих популяцій – це пацієнти з високим ризиком кровотечі (ВРК). У ранніх дослідженнях стентів з лікарським покриттям (СЛП) першого покоління рекомендована протоколом тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) становила від 3 до 6 місяців, але через побоювання з приводу пізніх тромботичних подій вона була збільшена до 12 місяців у дослідженнях, розпочатих після 2006 р. [1]. Водночас із цим зсувом пацієнти з ВРК були або вилучені, або недостатньо представлені в клінічних випробуваннях. Загальноприйнятою практикою в таких пацієнтів була імплантація непокритих металевих стентів (НМС), враховуючи, що на той час ПАТТ протягом 1 місяця вважалася достатньою. Донедавна навіть більш інклюзивні дослідження сучасних СЛП продовжували вилучати пацієнтів, для яких рекомендована протоколом ПАТТ вважалася невідповідною [2, 3].

Нещодавно було проведено три рандомізованих дослідження, в яких порівнювали СЛП та НМС з ПАТТ упродовж 1 місяця в пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі.

У цих дослідженнях продемонстровано чудову безпечність та ефективність СЛП [4–6]. Ці звіти швидко привернули загальну увагу як до важливої проблеми суспільної охорони здоров'я, враховуючи, що ще у 2014 р. НМС використовували у 20 % процедур коронарного стентування в пацієнтів віком ≥ 65 років у США, причому 18,2 % реципієнтів НМС мали прогнозований ризик кровотечі ≥ 5 % на рік [7].

До проблем у визначенні оптимального ведення пацієнтів, які перенесли ЧКВ при ВРК, належать брак відповідних клінічних даних та використання неоднорідних визначень ВРК, які обмежують інтерпретацію, узагальнення та об'єднання опублікованих даних. У 2006 р. перший Академічний дослідницький консорціум (АДК) надав

стандартизовані визначення кінцевих точок ішемії для випробувань коронарного стента, а у 2011 р. АДК з кровотеч (АДКК) надав визначення кінцевих точок кровотечі, обидва з яких отримали широке визнання в дизайні клінічних досліджень, демонструючи цінність визначень на основі консенсусу щодо ЧКВ [89].

З огляду на це, ціль ініціативи АДК-ВРК полягає у визначенні ВРК у пацієнтів, яким виконують ЧКВ, на основі огляду літератури та клінічного консенсусу з основною метою поліпшення послідовності та якості збору даних і звітності, тим самим підтримуючи організації, яким доручено надавати поради з клінічної практики або нормативних рішень [10]. З цією метою Європейський центр серцево-судинних досліджень (м. Массі, Франція) організував два засідання групи АДК-ВРК: у квітні 2018 р. у Вашингтоні, США, та у жовтні 2018 р. у Парижі, Франція. Учасники: міжнародні наукові експерти; представники Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США, Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення та Європейського органу технічної експертизи (DEKRA, Арнем, Нідерланди); а також спостерігачі з галузі приладобудування та фармацевтичної промисловості.

Сучасні клінічні випробування коронарних стентів і антитромбоцитарної терапії: не поширюється на пацієнтів з високим ризиком кровотечі

Процеси регуляторного затвердження виробів медичного призначення відрізняються залежно від юрисдикції [11]. Наприклад, у США завершені опорні рандомізовані випробування досліджуваного СЛП, представленого на розгляд Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США, були перспективними багаточетривими дослідженнями з високою внутрішньою

валідністю, але набір був обмежений ретельно відібраними пацієнтами та ураженнями [12–18].

Пацієнти, які не відповідали критеріям тривалості ПАТТ згідно з протоколом, були вилучені. Хоча останні випробування СЛП мали більш вільні критерії залучення, чи за протоколом, чи *de facto*, в них також не залучали пацієнтів з прогресуванням ниркової недостатності, попередньою кровотечею, попереднім інсультом та гематологічними порушеннями (табл. I в онлайн-доповненні до даних ¹) [16–18].

До багатьох ініційованих дослідниками «всєбічних» рандомізованих досліджень залучали деяких пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі [2, 19–24]. Однак у дослідження залучають меншу кількість пацієнтів, ніж виявляють, середній вік пацієнтів аналогічний до віку в більш ранніх дослідженнях, а пацієнтів, що не підходять для довгострокової ПАТТ, як і раніше систематично вилучають, а дані про частку пацієнтів, що приймають оральні антикоагулянти (ОАК) або мають інші фактори ризику кровотечі, не завжди повідомляють [2, 19–24]. Таким чином, незважаючи на ширші критерії залучення, пацієнти з ВРК все ще недостатньо представлені в сучасних дослідженнях.

Клінічні випробування стратегій ПАТТ після стентування також вилучали пацієнтів з ВРК, причому повідомлялося про те, що кількість великих кровотеч через 1 рік варіювала від 0,3 % до 2,8 % (табл. 1) [25–34].

Сучасні клінічні випробування за участю пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі

Три рандомізованих дослідження, присвячених короткотривалій ПАТТ, за участю пацієнтів, які перенесли ЧКВ та, як вважається, мають підвищений ризик кровотечі, були завершені [4–6], і багато випробувань наразі тривають (табл. II в онлайн-доповненні до даних). Критерії залучення в ці дослідження значною мірою відображають критерії незалучення в попередніх дослідженнях СЛП за участю пацієнтів без ВРК, які отримували ПАТТ різної тривалості, але існує значна неоднорідність щодо залучених популяцій пацієнтів.

Серед завершених досліджень – LEADERS FREE (Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk; n=2466). Це випробування охоплювало здебільшого пацієнтів з ВРК із середнім значенням 1,7 критерію ризику кровотечі на пацієнта [4]. У дослідження ZEUS (Zotarolimus-Eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates; n=1606) були залучені непевні кандидати на СЛП на підставі критеріїв високого ризику

розвитку тромботичних захворювань, рестенозу або кровотечі [35] з попередньо визначеним аналізом у підгрупах пацієнтів, які відповідали критеріям ВРК (ZEUS-HBR; n=828) [5].

У випробування SENIOR (Стенти з лікарським покриттям у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця: рандомізоване просте сліпе випробування; n=1200) були залучені пацієнти похилого віку без інших визначених критеріїв залучення, пов'язаних з підвищеним ризиком кровотечі [6]. Найчастішим критерієм, пов'язаним із підвищеним ризиком кровотечі, у всіх трьох випробуваннях був похилий вік (у 64 %, 51 % та 100 % пацієнтів у LEADERS FREE, ZEUS-HBR та SENIOR відповідно), хоча нижня межа для віку відрізнялася між дослідженнями (> 80 років у ZEUS-HBR порівняно з ≥ 75 років у LEADERS FREE та SENIOR). Другою найчастішою характеристикою було показання до ОАК у 36 %, 38 % та 18 % пацієнтів відповідно. Хоча ниркова недостатність була третім за частотою критерієм залучення у LEADERS FREE (19 %), це не було заздалегідь визначеним критерієм статусу ВРК у ZEUS-HBR. Раннє планове хірургічне втручання було критерієм залучення пацієнтів з ризиком кровотечі в дослідженні LEADERS FREE (виконано у 16 % пацієнтів), але з досліджень ZEUS-HBR та SENIOR такі пацієнти були вилучені. Перенесений геморагічний інсульт також був критерієм залучення у LEADERS FREE, але критерієм незалучення у SENIOR, і хоча не був критерієм незалучення у ZEUS-HBR, інформація про його поширеність не надається. Частота кровотеч відповідно до критеріїв залучення в LEADERS FREE наведена в табл. III в онлайн-доповненні до даних.

Відмінності в критеріях залучення та популяціях пацієнтів, залучених до завершених випробувань, відображаються в різниці показника частоти кровотеч. У LEADERS FREE та ZEUS-HBR, 1-річна частота кровотеч (3–5-ї стадії за АДКК) у пацієнтів, які отримували ПАТТ протягом 1 міс після ЧКВ, становила 7,3 % та 4,2 % відповідно, а у випробуванні SENIOR 1-річна частота кровотеч (3–5-ї стадії за АДКК) у пацієнтів, які отримували ПАТТ упродовж від 1 до 6 місяців після ЧКВ, становила ~3,5 %. Такі відмінності підкреслюють необхідність стандартизованого визначення ВРК.

Доступні шкали оцінки ризику кровотечі

Розроблено не менше 6 шкал, що дозволяють прогнозувати довгостроковий ризик кровотечі у хворих, які отримують антитромбоцитарну терапію [32, 36–39]. Настанова Європейського това-

¹ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/31/2632/5492739#supplementary-data>

Таблиця 1

Річна частота кровотеч у випробуваннях антитромбоцитарної терапії після коронарного стентування

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Тип пацієнтів	Залучення перипроцедурної кровотечі	Загальні кровотечі, %	Використовуване визначення кровотечі	Розгляд випадків кровотечі
RESET (2012) [25]	2117	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,7	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
EXCELLENT (2012) [26]	1443	Обраний низький ризик кровотечі	Так	1	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
ARCTIC (2012) [27]	2440	Усі охочі	Так	2,8	Велика кровотеча за результатом STEEPLE-аналізу	Розглянуто CEC
PRODIGY (2012) [28]	1970	Усі охочі	Ні (перші 30 днів вилучено)	2,0 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
OPTIMIZE (2013) [29]	3119	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,5	Визначено протоколом	Розглянуто CEC
DAPT* (2014) [30]	22866	Обраний низький ризик кровотечі	Так	2,7	Помірна або тяжка кровотеча за шкалою GUSTO	Розглянуто CEC
SECURITY (2014) [31]	1399	Обраний низький ризик кровотечі	Так	0,9	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
PRECISE-DAPT (2017) [32]	14 963	Обраний низький ризик кровотечі	Ні (перші 7 днів вилучено)	1,5	Велика або мала кровотеча при TIMI	Розглянуто CEC
SMART-DATE (2018) [34]	2712	ГКС	Так	0,3 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Розглянуто CEC
GLOBAL LEADERS (2018) [33]	15 968	Усі охочі	Так	1,9 [†]	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Повідомлено центром

Визначення кровотечі наведені в Додатку в онлайн-доповненні до даних: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/31/2632/5492739#supplementary-data>. ГКС – гострий коронарний синдром; ARCTIC – приліжковий моніторинг для коригування антитромбоцитарної терапії при стентуванні коронарних артерій; АДКК – Академічний дослідницький консорціум з кровотеч; CEC – Комітет з оцінки клінічних явищ (Clinical Events Committee); DAPT – випробування подвійної антитромбоцитарної терапії; EXCELLENT – Ефективність Xience / Promus порівняно з Cypher для зменшення кількості пізніх втрат після стентування; GLOBAL LEADERS – Тикагрелор у комбінації з аспірином протягом 1 місяця з подальшою монотерапією тикагрелором протягом 23 місяців порівняно з аспірином у комбінації з клопідогрелем або тикагрелором протягом 12 місяців з подальшою монотерапією аспірином протягом 12 місяців після імплантації стента з лікарським покриттям: багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження переваги; GUSTO – Глобальне використання стрептокінази і TPA для закупорених коронарних артерій; OPTIMIZE – Оптимізована тривалість терапії клопідогрелем після лікування Індеваром; PRECISE-DAPT – Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну антитромбоцитарну терапію; PRODIGY – Дослідження продовження подвійної антитромбоцитарної терапії після оцінки гіперплазії інтими, індукованої стентом; RESET – Реальна безпека та ефективність тримісячної подвійної антитромбоцитарної терапії після імплантації стента Endeavour з покриттям, що виділяє зотаролімум; SECURITY – Імплантація стентів з лікарським покриттям другого покоління з подальшою 6-місячною подвійною антитромбоцитарною терапією порівняно з 12-місячною терапією; SMART-DATE – Безпечність 6-місячної тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії після гострого коронарного синдрому; STEEPLE – Безпечність та ефективність еноксапарину в пацієнтів з ЧКВ, міжнародна рандомізована оцінка; TIMI – Тромболізис при інфаркті міокарда.

* Перший рік після залучення в дослідження, до рандомізації. † Річна частота кровотеч була отримана з особистих повідомлень головних дослідників цих трьох випробувань.

риства кардіологів 2017 р. щодо ПАТТ при ішемічній хворобі серця (ІХС) рекомендує (рекомендація класу Іb, рівень доказів А) для проведення антитромбоцитарної терапії після ЧКВ використовувати такі шкали оцінки ризику, як PRECISE-DAPT (Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну антитромбоцитарну терапію) та DAPT [40].

Основні характеристики чинних шкал коротко викладені в *табл. 2*, а змінні в кожній шкалі показані в *табл. IV* в онлайн-доповненні до даних [32, 36–39, 41]. Похилий вік є єдиною змінною, спільною для всіх шкал, але вікові межі щодо збільшення ризику кровотечі та їх відносна значущість коливаються між шкалами оцінки ризику. Крім того, хоча вихідна анемія визнана одним із найпотужніших незалежних предикторів кровотеч, оцінених у PARIS (Моделі недотримання схеми приймання антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів зі стентуванням), VleeMACS (Ускладнення кровотечі в багатоцентровому реєстрі пацієнтів, виписаних з діагнозом гострого коронарного синдрому), Голландській шкалі ризику застосування аспірину та PRECISE-DAPT [32, 36–38], її не оцінювали при розробленні шкали REACH (Зниження ризику атеротромбозу для підтримки здоров'я) або DAPT [39, 41]. Більше того, визначення анемії відрізнялися між дослідженнями.

П'ять факторів (попереднє злоякісне новоутворення, застійна серцева недостатність, індекс маси тіла < 25 або ≥ 35 кг/м², гіперхолестеринемія та підвищена кількість лейкоцитів) присутні тільки в одній шкалі. Крім того, до жодної зі шкал не входять деякі важливі чинники, що пов'язані з ВРК, через їхню незначну поширеність серед пацієнтів з ІХС або тих, кому виконується ЧКВ (наприклад, тяжке захворювання печінки, геморагічні діатези або тромбоцитопенія), тому що вони рідко реєструвалися в базах даних (наприклад, рак або попередня кровотеча в анамнезі, застосування нестероїдних протизапальних препаратів [НПЗП] або планове хірургічне втручання) або тому, що колінеарність з іншими обраними предикторами могла приховати їхню значущість.

Такі відмінності в шкалах прогнозування ризику відображають неоднорідність досліджуваних популяцій пацієнтів, оцінюваних факторів (та їхніх визначень) і визначень кровотеч, які використовуються в проектних когортах. У кращому випадку ці шкали мають помірну точність для прогнозування кровотеч, а С-індекс у проектних когортах варіює від 0,64 до 0,73 (*див. табл. 2*). Більше того, жодна з цих шкал не була валідована в популяціях пацієнтів з ВРК, що підкреслює необхідність стандартизації критеріїв ВРК для оцінки таких пацієнтів.

Визначення критеріїв високого ризику кровотечі

ВРК визначається як ризик кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК ≥ 4 % через 1 рік або ризик внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК) ≥ 1 % через 1 рік. Таким чином, основний критерій АДК-ВРК визначається як будь-який критерій, який вважається пов'язаним з ризиком кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК ≥ 4 % через 1 рік, або будь-який критерій, який вважається пов'язаним з ризиком ВЧК ≥ 1 % через 1 рік. Другорядний критерій АДК-ВРК визначається як будь-який критерій, який, як вважається, стає причиною підвищеного ризику кровотечі, з частотою кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК < 4 % протягом 1 року.

Граничне значення 4 % для кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК було засновано на консенсусі учасників, беручи до уваги, що річна частота серйозних кровотеч у випробуваннях ПАТТ після ЧКВ, які значною мірою вилучали пацієнтів з ВРК, становила < 3 % (*див. табл. 1*) і що в випробуваннях СЛП, в яких брали участь пацієнти з ВРК, частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК протягом 1 року була вищою (7,2 % в LEADERS FREE [з 1,7 критеріями ВРК на пацієнта] та 4,2 % в ZEUS-HBR, незважаючи на лише 1 місяць ПАТТ після ЧКВ) і 3,5 % у дослідженні SENIOR (в якому єдиним критерієм залучення був вік ≥ 75 років).

Запропоноване визначення високого ризику кровотечі

На основі консенсусу, підтвердженого опублікованими доказами, 20 клінічних критеріїв були визначені як основні або другорядні (*табл. 3, рисунок*). Вважається, що пацієнти мають ВРК, якщо в них є хоча б один основний або два другорядних критерії. Таким чином, визначення є бінарним. Хоча визнано, що співіснування більшої кількості факторів ризику кровотеч пов'язано з поступовим збільшенням ризику кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК [5], наразі немає достатніх даних для створення шкали на основі балів, яка враховувала б відносну вагу кожного критерію ВРК. Проте зростання кількості основних або другорядних критеріїв у будь-якого пацієнта додатково збільшує ризик кровотечі, і це можна враховувати при прийнятті клінічних рішень та аналізі клінічних випробувань. У запропонованому визначенні, заснованому на консенсусі, враховані наявні докази для пацієнтів з ВРК, яким проведено ЧКВ, та є прагматичним для застосування в клінічних випробуваннях, що підтримують рекомендації клінічної практики та регуляторний огляд.

Таблиця 2

Шкали, за якими оцінюється довгостроковий ризик кровотечі в пацієнтів, які отримують антитромбоцитарну терапію

	REACH [39]	Голландська шкала ASA [37]	DAPT [41]*	PARIS [38]	PRECISE-DAPT [32]	BleeMACS [36]
Рік публікації	2010	2014	2016	2016	2017	2018
Набір даних про розробку	Реєстр REACH	Голландський реєстр ASA	Рандомізоване випробування DAPT	Реєстр PARIS	Об'єднаний аналіз 8 рандомізованих випробувань	Реєстр BleeMACS
Набір даних розвитку, n	56 616	235 531	11 648	4190	14 963	15 401
Популяція пацієнтів	Ризик атеротромбозу	Нові користувачі аспірину в низькій дозі	Пацієнти через 12 міс після ЧКВ, які мають стабільний перебіг захворювання та не зазнавали жодних явищ	Пацієнти, яким виконують ЧКВ і які мають стабільний і нестабільний перебіг захворювання	Пацієнти, яким виконують ЧКВ і які мають стабільний і нестабільний перебіг захворювання	Пацієнти з ГКС, яким виконують ЧКВ
Наслідки кровотечі	Серйозна кровотеча на 2-му році	Кровотеча з верхніх відділів ШКТ при медіані періоду подальшого спостереження 530 днів	Велика кровотеча в період з 12 до 30 міс після ЧКВ	Велика кровотеча на 2-му році	Позалікарняна кровотеча з медіаною подальшого спостереження 552 дні	Серйозна спонтанна кровотеча на 1-му році
Використовуване визначення кровотечі	Визначено протоколом	Перший епізод кровотечі з верхніх відділів ШКТ	Помірна або тяжка кровотеча за шкалою GUSTO	3-го або 5-го класу за шкалою АДКК	Велика або мала кровотеча при TIMI	Визначено протоколом
Частка пацієнтів з ВРК	25 % (бал > 11)	83,1 % (бал ≥ 1)	23,4 % (бал від -2 до 0)	8 % (бал ≥ 8)	25 % (бал ≥ 25)	25 % (бал ≥ 26)
Частота кровотеч у підгрупі ВРК	2,76 % (на 2-му році)	1–35 % для балів від 2 до 13	2,7 % (в період з 13 до 30 міс)	10,7 % (на 2-му році)	1,8–4,2 % (на 1-му році)	8,03 % (на 1-му році)
Також оцінює ризик тромбозу	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Ні
Діапазон балів	Від 0 до 23	Від 0 до 15	Від -2 до 10	Від 0 до 14	Від 0 до 100	Від 0 до 80
Диференціація за розвитком	AUC 0,68	AUC 0,64	AUC 0,68	AUC 0,72	AUC 0,73	AUC 0,71 (0,72 при внутрішній валідації)
Набір даних валідації	CHARISMA	Голландська база даних медичного страхування	PROTECT	ADAPT-DES	PLATO та Бернський реєстр ЧКВ	SWEDENHEART
Набір даних валідації, n	15 603	32 613	8136	8130	8595 та 6172	96 239 (ГКС+ЧКВ); 93 150 (ГКС)
Диференціація за валідацією	AUC 0,64	AUC 0,63	AUC 0,64 (кровотеча)	AUC 0,64	AUC 0,70 та 0,66	AUC 0,65 (ГКС+ЧКВ); AUC 0,63 (ГКС)

Визначення кровотеч наведено в Додатку в онлайн-доповненні до даних. ГКС – гострий коронарний синдром; ADAPT-DES – оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії зі стентами з лікарським покриттям; ASA – аспірин; AUC – площа під кривою; АДКК – Академічне товариство з кровотеч; BleeMACS – Ускладнення кровотеч у багатоцентровому реєстрі пацієнтів, виписаних з діагнозом гострого коронарного синдрому; CHARISMA – Клопідогрель при високому ризику атеротромботичних захворювань і стабілізації, лікування та запобігання ішемії; DAPT – Випробування подвійної антитромбоцитарної терапії; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; GUSTO – Глобальне використання стрептокінази та ТРА для закупорених коронарних артерій; ВРК – високий ризик кровотечі; PARIS – Моделі недотримання схем терапії антитромбоцитарними препаратами у пацієнтів зі стентуванням; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; PLATO – Інгібування тромбоцитів і наслідки для пацієнтів; PRECISE-DAPT – Прогнозування ускладнень кровотеч у пацієнтів, які перенесли імплантацію стента та подальшу подвійну терапію антитромбоцитарними препаратами; PROTECT – Пов'язані з пацієнтами результати у випробуванні стентування Endeavour порівняно з Sურher; REACH – Реєстр зниження ризику атеротромбозу для підтримки здоров'я; TIMI – тромболізіс при інфаркті міокарда. * ПАТТ – показник, який більше використовується не для визначення ризику кровотечі, а для прогнозування користі та шкоди від тривалої подвійної антитромбоцитарної терапії (понад 1 рік) у пацієнтів після ЧКВ. Таким чином, воно об'єднує коваріати, незалежно пов'язані з ризиком кровотечі (але не ішемічним), та навики. ^ Ризик атеротромбозу у випробуванні REACH визначався як серцево-судинне захворювання, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичної артерії або ≥ 3 фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Таблиця 3

Основні та другорядні критерії високого ризику кровотечі під час черезшкірного коронарного втручання

Основні	Другорядні
	Вік ≥ 75 років
Очікуване тривале застосування пероральних антикоагулянтів *	
Тяжка або термінальна ХНН (рШКФ < 30 мл/хв)	Помірна ХНН (рШКФ 30–59 мл/хв)
Гемоглобін < 11 г/дл	Гемоглобін 11–12,9 г/дл для чоловіків та 11–11,9 г/дл для жінок
Спонтанна кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 6 місяців або в будь-який час у разі рецидиву	Спонтанна кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 12 місяців, яка не відповідає основному критерію
Помірна або тяжка вихідна тромбоцитопенія [†] (кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9$ /л)	
Хронічний геморагічний діатез	
Цироз печінки з портальною гіпертензією	Тривале застосування пероральних НПЗП або стероїдів
Активне злоякісне новоутворення [‡] (за винятком немеланомного раку шкіри) протягом останніх 12 місяців	
Попередня спонтанна ВЧК (у будь-який час) Попередня травматична ВЧК у минулому	Будь-який ішемічний інсульт у будь-який час, який не відповідає основному критерію
Наявність АВММ протягом 12 місяців Помірний або тяжкий ішемічний інсульт [§] протягом останніх 6 місяців	
Невідкладне велике хірургічне втручання під час ПАТТ	
Нещодавнє попереднє велике хірургічне втручання або велика травма протягом 30 днів до ЧКВ	

АВММ – артеріовенозна мальформація мозку; ХНН – хронічна хвороба нирок; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ВРК – високий ризик кровотечі; ВЧК – внутрішньочерепна кровотеча; НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

* За винятком дози для захисту судин [42]. [†] Вихідна тромбоцитопенія визначається як тромбоцитопенія до ЧКВ. [‡] Активне злоякісне новоутворення визначається як діагноз, встановлений протягом 12 місяців та(або) поточна потреба в лікуванні (зокрема хірургічне втручання, хіміотерапія або променева терапія). [§] Бал за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США ≥ 5 .

Нижче обговорюються критерії, що складають визначення. За наявності вказано пов'язану частоту масивних (переважно 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК) кровотеч або частоту ВЧК через 1 рік. Також обговорюються чинники, які були враховані, але не визнані критеріями ВРК.

Вік

Вік ≥ 75 років вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Хоча пацієнти похилого віку є підгрупою пацієнтів з ЧКВ, яка чисельно збільшується швидше за всі [43, 44], вони, як правило, недостатньо представлені в рандомізованих дослідженнях СЛП і ПАТТ. У випробуванні SENIOR за участю пацієнтів віком понад 75 років (у середньому (81,4 \pm 4,2) року), які отримували ПАТТ упродовж 1 або 6 місяців після коронарного стентування (СЛП

проти НМС), річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила $\approx 3,5$ %. Дійсно, в пацієнтів похилого віку, що перенесли ЧКВ, як правило, більше супутніх захворювань і супутніх факторів ризику кровотеч порівняно з молодшими пацієнтами [45]. Додаткове дослідження пацієнтів похилого віку (> 75 років), залучених у дослідження LEADERS FREE (n=1564), показало, що хворі, які відповідали критеріям залучення тільки на підставі віку (n=562), мали нижчу частоту кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК порівняно з популяцією похилого віку в цілому (3,2 % порівняно з 7,8 % відповідно) [46]. Тим не менше, у проєктних когортах з оцінки ризику кровотечі серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, похилий вік, як правило, зберігався як незалежний предиктор кровотечі після коригування супутніх факторів ризику кровотечі [32, 38, 41, 47–51].

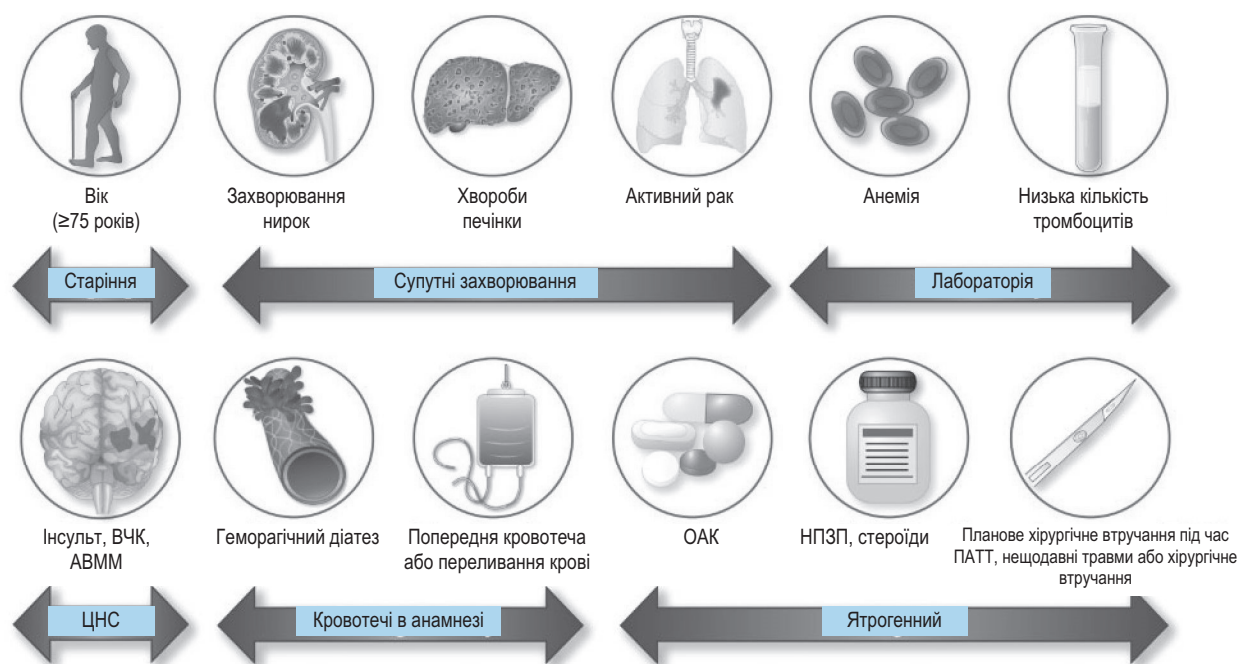


Рисунок. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі після черезшкірного коронарного втручання. АВММ – артеріовенозна мальформація мозку; ЦНС – центральна нервова система; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія; ВЧК – внутрішньочерепний крововилив; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ОАК – оральні антикоагулянти.

Результати метааналізу 6 рандомізованих випробувань на рівні пацієнта ($n=11\,473$), в яких порівнювалися менша (< 6 місяців) та більша (12 місяців) тривалість ПАТТ після ЧКВ, показали, що при короткій ПАТТ частота масивних кровотеч, визначених протоколом, удвічі зменшилася через 1 рік у пацієнтів віком понад 65 років (0,5 % порівняно з 1,1 %; відношення ризиків [ВР], 0,46 [95 % ДІ 0,24–0,88]; $p=0,02$), без збільшення частоти ішемічних подій (2,4 % порівняно з 3,0 %; ВР 0,84 [95 % ДІ 0,60–1,16]; $p=0,2856$). На відміну від цього, в молодших пацієнтів коротка ПАТТ не змогла зменшити частоту кровотеч (0,3 % порівняно з 0,5 %; ВР 0,59 [95 % ДІ 0,261,34]; $p=0,21$), але частота ішемічних подій значно збільшилася (2,4 % порівняно з 1,4 %; ВР 1,67 [95 % ДІ 1,14–2,44]; $p=0,0082$), що свідчить про диференційовані профілі ризику кровотечі-ішемії в пацієнтів похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами після ЧКВ [52].

Таким чином, ризик кровотечі збільшується з віком за рахунок ускладнень, що виникають через супутні захворювання, які, як правило, акумулюються в пацієнтів похилого віку. З огляду на це, слід визнати, що біологічний та хронологічний вік можуть відрізнятися. Хоча зв'язок між віком і ризиком кровотечі, здається, є безперервним, було прийнято прагматичне рішення використовувати бінарну змінну в поточному визначенні.

Оральні антикоагулянти

Очікуване тривале застосування ОАК (антагоністів вітаміну К [АВК] або не-вітамін К ОАК) після ЧКВ вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Найчастішим показанням до ОАК у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, є супутня фібриляція передсердь (ФП). При лікуванні таких пацієнтів лікарі повинні збалансувати ризик тромбоемболії при ФП, ризик тромбозу стента та інфаркту міокарда після ЧКВ та ризик кровотечі при комбінованій антитромботичній терапії [53]. Ризик кровотечі збільшується при застосуванні потрібної антитромботичної терапії (ОАК у комбінації з ПАТТ) [54].

У випробуванні WOEST (Що таке оптимальна антитромбоцитарна та антикоагулянтна терапія в пацієнтів з оральною антикоагуляцією та коронарним стентуванням; $n=573$) у пацієнтів, які отримували АВК, після ЧКВ річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила відповідно 6,5 % та 12,7 % у пацієнтів у групі подвійної (АВК та клопідогрель) та потрібної (АВК, ацетилсаліцилова кислота (АСК) та клопідогрель) терапії (ВР 0,49 [95 % ДІ 0,28–0,86]; $p=0,011$) [55]. У випробуванні ISAR-TRIPLE (Внутрішньокоронарне стентування та тестування 6-тижневої схеми антитромботичної терапії порівняно з 6-місячною схемою терапії клопідогрелем у

пацієнтів з одночасною терапією АСК та оральними антикоагулянтами після встановлення стента з лікарським покриттям; n=614) пацієнти, що приймають АВК, які перенесли ЧКВ, були рандомізовані для лікування потрійною терапією протягом 6 тижнів порівняно з 6 місяцями, з продовженням терапії АВК та АСК після цього [56]. Через 9 місяців частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила $\approx 11,1$ % та 10,4 % відповідно, із порівнянними показниками кровотеч між групами лікування.

У випробуванні PIONEER AF-PCI (Відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження з вивчення двох стратегій лікування ривароксабаном і стратегії лікування пероральним антагоністом вітаміну К зі скоригованою дозою в пацієнтів з ФП, яким проводять черезшкірне коронарне втручання) та випробуванні RE-DUAL PCI (Оцінка подвійної терапії дабігатраном порівняно з потрійною терапією варфарином у пацієнтів з ФП, які перенесли ЧКВ зі стентуванням) пацієнтам з ФП, які перенесли ЧКВ, призначали подвійну терапію, що складалася з ОАК без вітаміну К та з інгібітора P2Y₁₂, або потрійну терапію, що складалася з АВК, інгібітора P2Y₁₂ та АСК. Хоча частота кровотеч була нижчою в пацієнтів, які отримували подвійну терапію, незрозуміло, наскільки це пов'язано з пропуском АСК, на відміну від використання ОАК без вітаміну К замість АВК [57, 58]. У випробуванні PIONEER AF-PCI (n=2124) річна частота кровотеч 3–5-го ступеня за шкалою АДКК становила 4,1 % при подвійній терапії, зокрема низькі дози ривароксабану (15 мг на добу), 4,4 % – при потрійній терапії, зокрема дуже низькі дози ривароксабану (2,5 мг двічі на добу), та 7,9 % – при потрійній терапії, зокрема АВК. У випробуванні RE-DUAL PCI (n=2725) відповідна частота великих/малих кровотеч при ТІМІ (тромболізис при інфаркті міокарда) через 14 місяців становила 3,0 % порівняно з 7,0 % у пацієнтів, які отримували подвійну терапію дабігатраном 110 мг двічі на добу порівняно з потрійною терапією варфарином (ВР 0,41 [95 % ДІ 0,26–0,63]; p<0,001), та 3,5 % порівняно з 6,3 % у пацієнтів, які отримували подвійну терапію, зокрема дабігатран 150 мг двічі на добу, порівняно з потрійною терапією, яка містила варфарин (ВР 0,53 [95 % ДІ 0,33–0,85]; p=0,009). В обох випробуваннях частота кровотеч у групах, які отримували потрійну терапію з АВК, була помітно нижчою, ніж у випробуваннях WOEST та ISAR-TRIPLE, що вказує на загальний нижчий профіль ризику кровотеч у залучених популяціях, що можливо пояснюється суворішими критеріями відбору пацієнтів у випробуваннях PIONEER AF-PCI та RE-DUAL PCI.

Хоча ризик кровотечі може відрізнитися між ОАК з АВК та новими антикоагулянтами та між окремими новими антикоагулянтами (табл. V в онлайн-додатку до даних) та різними дозами, час експозиції та зміни функції нирок можуть спричинити різний ризик кровотечі. Визначення відносного ризику кровотечі за допомогою різних схем приймання ОАК виходить за межі цього дослідження.

Хронічна хвороба нирок

Тяжка або термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл/хв) вважається основним критерієм АДК-ВРК, а помірна ХХН (рШКФ, 30–59 мл/хв) – другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Приблизно 30 % пацієнтів, яким виконують ЧКВ, мають рШКФ < 60 мл/хв [59], але пацієнти з тяжкою ХХН загалом були вилучені з рандомізованих випробувань. Навіть легка ХХН є незалежним фактором ризику кровотечі після ЧКВ [60, 61], і ризик поступово зростає зі зростанням тяжкості ХХН (табл. 4) [60–64]. Одним із механізмів цього може бути зниження кліренсу деяких антитромботичних препаратів. У шкалі ризику кровотеч PRECISE-DAPT [32] рШКФ < 30 мл/хв ізолювано відносно пацієнтів у найвищій квартилі за ризиком кровотеч, тоді як легша форма ХХН пов'язана з незначним або помірно підвищеним ризиком кровотечі.

Підвищений ризик кровотечі при ХХН слід розглядати в контексті пропорційно збільшеного ризику ішемічних подій (див. табл. 4), що робить цей баланс більш чутливим у пацієнтів з ХХН порівняно з більшістю інших критеріїв ВРК. У шкалі ПАТТ, інструменті клінічного прийняття рішень для виявлення пацієнтів, які, як очікується, отримають більше користі, ніж шкоди від тривалої ПАТТ після ЧКВ, ХХН не є фактором, оскільки пов'язаний ризик кровотечі збалансовано майже ідентичним ризиком ішемії [41].

З огляду на представлені дані узгоджене рішення полягало в тому, щоб використовувати стадії ХХН, а не рШКФ як безперервну змінну у визначенні ризику (див. табл. 4).

Анемія

Рівень гемоглобіну < 11 г/дл вважається основним критерієм АДК-ВРК. Рівень гемоглобіну 11–12,9 г/дл для чоловіків і 11–11,9 г/дл для жінок вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Анемія, визначена критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (рівень гемоглобіну < 13 г/дл у чоловіків та < 12 г/дл у жінок),

Таблиця 4

Вплив хронічної хвороби нирок на клінічні наслідки після черезшкірного коронарного втручання

Дослідження	КК, мл/хв	Велика кровотеча			Ішемічні події		
		Кінцева точка(-и) та тривалість подальшого спостереження	Частота явищ, %	p	Кінцева точка(-и) та тривалість подальшого спостереження	Частота явищ, %	p
EVENT [62] (n=4791)	> 75 (n=2827; 59 %)	TIMI у лікарні, велика або мала кровотеча, великі судинні ускладнення, або переливання/TIMI	3,3/0,2	<0,0001/ 0,56	IM у лікарні/1 рік	5,7/7,2	<0,001/ 0,0007
	50–75 (n=1253; 26 %)		5,0/0,3			7,3/9,2	
	30–49 (n=571; 12 %)		8,8/1,2			8,2/10,7	
	< 30 (n=140; 3 %)		14,3/0,0			10,0/11,4	
ACUITY [60] (n=13 819)	> 60 (n=11 350; 80,9 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY на 30-й день	3,6	<0,0001	3 летальним наслідком з будь-якої причини, IM або позапланова реваскуляризація при ішемії 30 днів/1 рік	7,0/14,4	<0,0001/ 0,001
	< 60 (n=2469; 19,1 %)		9,2			10,8/21,6	
HORIZON-AMI [61] (n=3397)	> 60 (n=2843; 83,7 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY на 30-й день/рік 1/рік 2	5,7/6,0/6,7	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001	Смерть, повторний інфаркт, РЦС або інсульт на 30-й день/рік 1/рік 2	4,3/10,1/19,8	<0,0001/ <0,0001/ <0,0001
	30–60 (n=506; 14,9 %)		12,1/14,3/16,9			9,9/18,5/30,0	
	< 30 (n=48; 1,4 %)		45,2/45,2/45,2			29,2/49,3/70,0	
PARIS [63] (n=4584)	> 60 (n=3745; 82,0 %)	Кровотеча 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК рік 2	3,04	Н/П	Серцева смерть, вірогідний/визначений ТС або клінічно показана РЦС на 2-му році	10,20	Н/П
< 60 (n=839; 18,0 %)		8,94			16,81		
ADAPT-DES [64] (n=8410)	> 60 (n=7043; 83,7 %)	Велика кровотеча за шкалою ACUITY рік 2	7,5	<0,001	Серцева смерть, IM, або викликана ішемією РЦУ на рік 2	9,9	<0,001
	< 60 (n=1367; 16,3 %)		13,9			15,3	

Визначення кровотечі наведені в Додатку в онлайн-доповненні до даних. ACUITY – Стратегія гострої катетеризації та термінового втручання; ADAPT-DES – Оцінка подвійної антитромбоцитарної терапії стентами з лікарським покриттям; АДКК – Академічний дослідницький консорціум з кровотеч; ХХН – хронічна хвороба нирок; КК – кліренс креатиніну; EVENT – Оцінка стентів з лікарським покриттям та ішемічних подій; HORIZON-AMI – Гармонізація наслідків реваскуляризації та стентування при гострому інфаркті міокарда; IM – інфаркт міокарда; Н/П – не повідомлено; PARIS – Моделі недотримання схем терапії антитромбоцитарними препаратами в пацієнтів зі стентуванням; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; ТС – тромбоз стента; TIMI – тромболізис при інфаркті міокарда; РЦУ – реваскуляризація в цільовому ураженні; РЦС – реваскуляризація в цільовій судині.

часто трапляється в пацієнтів, яким виконують ЧКВ, із зареєстрованою поширеністю 21,6 % у Бернському реєстрі СЛП [65]. У пацієнтів, яким виконують ЧКВ, анемія корелює з ризиком виникнення кровотечі. У реєстрі RENAMI (реєстр застосування нових антиагрегантів у пацієнтів з інфарктом міокарда; n=4424) річний ризик кровотечі 3-го

або 5-го ступеня за шкалою АДКК у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), які перенесли ЧКВ, з подальшим застосуванням прасугрелу або тикагрелору, був значно вищим у пацієнтів з анемією, яка відповідає визначенню ВООЗ, порівняно з пацієнтами без анемії (5,4 % порівняно з 1,5 % відповідно; p=0,001) [66]. У метааналізі 44

досліджень, що охопили понад 230 000 пацієнтів, яким виконано ЧКВ, анемія (визначена за критеріями ВООЗ у більшості досліджень) була присутня у 16 % пацієнтів та асоціювалася з подвійним ризиком подальшої кровотечі (як визначено в окремих дослідженнях; скориговане ВР 2,31 [95 % ДІ 1,44–3,71]), а також з підвищеним ризиком ішемічних подій та смертності [67]. Крім того, ризик кровотечі збільшується зі збільшенням тяжкості анемії.

Виявлено, що вихідна анемія також є важливим предиктором кровотеч у проектних когортах низки шкал оцінки ризику кровотеч. У випробуванні PARIS вихідна анемія (гемоглобін < 12 г/дл у чоловіків та < 11 г/дл у жінок) була потужним предиктором 2-річної кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК (9,5 % порівняно з 2,7 % без анемії; скориговане ВР 2,72 [95 % ДІ 1,83–4,04]; $p < 0,0001$) [38]. У випробуванні VleeMACS рівень гемоглобіну < 11 г/дл був найсильнішим предиктором серйозної спонтанної кровотечі (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 1-му році (скориговане ВР 2,41 [95 % ДІ 1,29–4,50]; $p < 0,001$), а рівень гемоглобіну 11,0–13,9 г/дл також був пов'язаний зі значним збільшенням ризику кровотечі (скориговане ВР 1,59 [95 % ДІ 1,14–2,21]; $p = 0,006$) порівняно з рівнем > 14 г/дл [36]. У Голландській шкалі оцінки ризику у хворих, які приймали АСК, анемія (визначена за групами, складеними за діагнозом) також виявилася одним із найважливіших предикторів першої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту під час терапії АСК (скориговане ВР 2,3 [95 % ДІ 1,9–2,8]; $p < 0,01$) [37]. У випробуванні PRECISE-DAPT кожне збільшення рівня гемоглобіну на 1 г/дл у діапазоні від 10 до 12 г/дл незалежно асоціювалося зі зменшенням ризику великих/малих кровотеч при ТІМІ через 1 рік (скориговане ВР 0,67 [95 % ДІ 0,53–0,84]; $p = 0,001$) [32].

Попередня кровотеча та переливання

Спонтанна (не внутрішньочерепна) кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові протягом останніх 6 місяців (або в будь-який час у разі рецидиву), вважається основним критерієм АДК-ВРК, а перша спонтанна (не внутрішньочерепна) кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання крові в період від 6 до 12 місяців до ЧКВ, вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Інформації про ризик подальшої кровотечі у пацієнтів з попередньою кровотечею, які перенесли ЧКВ, дуже мало. Тим не менше, за шкалою PRECISE-DAPT попередня спонтанна кровотеча в будь-який час виявилася важливим предиктором майбутньої кровотечі та, ізольовано, відносить пацієнтів у найвищий кuartиль щодо ризику кро-

вотечі [32]. У пацієнтів ($n = 320$) з виразковою кровотечею при монотерапії АСК, рандомізованих для лікування клопидогрелем порівняно з АСК та езомепразолом після підтвердженого загоєння виразки, відповідна частота повторної виразкової кровотечі протягом року (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) становила 8,6 % порівняно з 0,7 % (різниця 7,9 % [95 % ДІ 3,4–12,4]; $p = 0,001$) [68]. В іншому рандомізованому випробуванні за участю пацієнтів ($n = 153$) з гострою виразковою кровотечею при монотерапії АСК повторна виразкова кровотеча (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 30-й день виникла у 10,3 % порівняно з 5,4 % пацієнтів, розподілених у групу лікування АСК плюс пантопразолом порівняно з припиненням терапії АСК (ВР 1,9 [95 % ДІ 0,6–6,0]; $p = 0,25$) [69].

Даних про зв'язок між попереднім переливанням крові та подальшим ризиком кровотечі у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, небагато. В одному рандомізованому випробуванні стратегії переливання крові в пацієнтів без ЧКВ з гострою кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту пацієнтам ($n = 921$) призначили обмежувальну (для підтримання гемоглобіну > 7 г/дл) або вільну (для підтримання гемоглобіну > 9 г/дл) стратегію переливання. Частота подальших внутрішньолікарняних кровотеч (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) була значно нижчою в пацієнтів, розподілених до обмежувальної стратегії (10 % порівняно з 16 %; скоригований ВР 0,68 [95 % ДІ 0,47–0,98]; $p = 0,03$) [70]. Найвищі показники повторних кровотеч спостерігалися на тлі гострого переливання крові, що свідчить про те, що час переливання крові є важливим фактором, який визначає ризик кровотечі. Про частоту кровотеч впродовж 1-го року не повідомлялося.

Тромбоцитопенія

Помірна або тяжка вихідна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < $100 \cdot 10^9/\text{л}$) вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Вихідна тромбоцитопенія належить до тромбоцитопенії, яка існувала до ЧКВ. Вона відрізняється від набутої тромбоцитопенії після ЧКВ, яка є результатом післяпроцедурного зниження кількості тромбоцитів у пацієнта без вихідної тромбоцитопенії. Тромбоцитопенія класифікується як легка ($100\text{--}149 \cdot 10^9/\text{л}$), помірна ($50\text{--}99 \cdot 10^9/\text{л}$) або тяжка ($< 50 \cdot 10^9/\text{л}$) [71]. Повідомлювана поширеність вихідної тромбоцитопенії серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, становить $\approx 2,5$ % у США та 1,5 % в Японії [72, 73]. Пацієнти з тромбоцитопенією недостатньо представлені в рандомізованих дослідженнях СЛП та ПАТТ, а ті, хто був залучений, як правило, мають не більше ніж легку тромбоцито-

пенію, оскільки кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ є загальним критерієм вилучення.

Тромбоцитопенія є фактором ризику як кровотечі, так і ішемічних ускладнень. В аналізі з Національної бази даних госпіталізацій США (NIS) 32 565 пацієнтів з хронічною тромбоцитопенією на момент ЧКВ були зіставлені за показником схильності з пацієнтами без тромбоцитопенії [72]. Ризики внутрішньолікарняної післяпроцедурної кровотечі, визначені кодами міжнародної класифікації хвороб для внутрішньолікарняних ускладнень (10,9 % порівняно з 4,9 %; відношення шансів [ВШ] 2,40 [95 % ДІ 2,05–2,72]; $p < 0,0001$), та смертність (6,5 % порівняно з 2,9 %; ВШ 2,30 [95 % ДІ 1,90–2,70]; $p < 0,0001$) були значно вищими в пацієнтів з тромбоцитопенією [72]. Апостеріорний аналіз пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, які перенесли ЧКВ у рамках випробування HORIZONS-AMI (Гармонізація результатів з ревазуляризацією та стентуванням при гострому інфаркті міокарда; $n=3476$), показав вищу 30-денну частоту гострої кровотечі за шкалою ACUITY (Стратегія гострої катетеризації та термінового втручання) – HORIZONS (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) у 146 пацієнтів з вихідною легкою тромбоцитопенією порівняно з пацієнтами без тромбоцитопенії (15,4 % порівняно з 9,1 %; $p=0,01$) [74].

Схоже, що ризик кровотечі пропорційний до ступеня тромбоцитопенії. Об'єднаний аналіз трьох японських досліджень, що охоплювали пацієнтів, які перенесли ЧКВ ($n=19353$), показав підвищену частоту середньої/тяжкої кровотечі за шкалою GUSTO (глобальне використання стрептокінази та тканинного активатора плазміногену для закупорених коронарних артерій) (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) на 3-му році в пацієнтів з вихідною легкою тромбоцитопенією (9,9 % порівняно з 6,9 %; скориговане ВР 1,20 [95 % ДІ 1,03–1,40]; $p=0,02$) та помірною/тяжкою тромбоцитопенією (23,1 % порівняно з 6,9 %; скориговане ВР 2,35 [95 % ДІ 1,80–3,08]; $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами без тромбоцитопенії [73].

Хронічний геморагічний діатез

Наявність клінічно значущого хронічного геморагічного діатезу вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Хронічний геморагічний діатез охоплює спадкові або набуті захворювання, які, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі, такі як дисфункція тромбоцитів, хвороба фон Віллебранда (поширеність 1–2 % у загальній популяції), спадкові або набуті дефіцити факторів зсідання крові (зокрема фактори VII, VIII [гемофілія А], IX [гемофілія В] і XI), або, серед іншого, набуті антитіла до факторів

зсідання [75–77]. Для цілей поточного визначення ВРК тромбоцитопенія обговорюється окремо.

Даних про частоту кровотеч після ЧКВ у пацієнтів з геморагічним діатезом небагато, оскільки такі пацієнти зазвичай вилучаються з досліджень СЛП і ПАТТ. У випробуванні ZEUS-HBR гематологічні порушення або будь-які відомі кровотечі, пов'язані з коагулопатією (зокрема попередня або поточна тромбоцитопенія, що визначається як кількість тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), були критерієм надання статусу ВРК у 95 (11,5 %) пацієнтів [5].

Серед 796 пацієнтів з хворобою фон Віллебранда, які проходили спостереження протягом 1 року, 75 (9,4 %) потребували замісної терапії факторами зсідання крові при 232 кровотечах [75]. У серії з 54 пацієнтів з гемофілією А або В, які перенесли коронарну ангиографію або ЧКВ, велика перипроцедурна кровотеча сталася у 3 (6 %) хворих, а в 11 (20 %) осіб кровотеча виникла протягом 1 року (переважно легкого ступеня) [78]. Найбільш важливим і надійним предиктором кровотеч у пацієнтів з геморагічними діатезами є особистий анамнез кровотеч, який можна оцінити за допомогою опитувальника з кровотеч [79]. Однак з огляду на відсутність даних та низьку поширеність таких станів у пацієнтів, яким виконують ЧКВ, спроби оцінити ризик кровотечі з різними геморагічними діатезами та їх ступенями тяжкості виходять за межі поточного визначення.

Цироз печінки з портальною гіпертензією

Наявність цирозу з портальною гіпертензією вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Повідомлювана поширеність цирозу серед пацієнтів, яким виконують ЧКВ у США, становить 1,2 % [80]. Ризик кровотечі при хронічному захворюванні печінки може бути пов'язаний з порушенням гемостазу (внаслідок дефіциту фактора зсідання крові, тромбоцитопенії, дисфункції тромбоцитів або збільшення фібринолізу) [81] або з варикозом стравоходу за наявності портальної гіпертензії. Ускладнення кровотеч при антитромботичній терапії в таких пацієнтів потенційно катастрофічні [82].

Як правило, з випробувань СЛП та ПАТТ вилучають пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки. У випробуванні LEADERS FREE, хоча тяжка хронічна хвороба печінки була критерієм залучення для ВРК, < 1 % залучених пацієнтів відповідали цьому критерію [4]. Виявлення обструктивної ІХС під час обстеження пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки перед трансплантацією стає все більш поширеним результатом. Одноцентрове дослідження пацієнтів ($n=1221$), які протягом 10-річного періоду перене-

сли ортотопічну трансплантацію печінки у США, повідомило, що в 38,6 % пацієнтів виконали коронарну ангіографію, а 4,7 % – перенесли ЧКВ до трансплантації, причому частота обох зростає з часом [83].

Дані з реєстру NIS (n=4 376 950) показали, що захворювання печінки було незалежним предиктором внутрішньолікарняної шлунково-кишкової кровотечі в пацієнтів, які перенесли ЧКВ (ВШ 2,59 [95 % ДІ 2,22–3,02]; $p < 0,001$) [84]. В іншому ретроспективному дослідженні процедур ЧКВ (n=1051252) у NIS 26,0 % пацієнтів з цирозом мали вихідну коагулопатію, 20,5 % – анемію, а 3,9 % – гематологічне або онкологічне злоякісне новоутворення [80]. Рівень летальності протягом періоду дослідження (3,6 %) був вищим порівняно з історичними дослідженнями бази даних NIS (0,5–1,1 %), а найпоширенішими післяпроцедурними ускладненнями були кровотечі (6,6 % пацієнтів) і потреба в переливанні (11,3 % пацієнтів). У ретроспективному дослідженні пацієнтів з цирозом печінки та ІХС (n=148), яких лікували або коронарним стентуванням за ПАТТ, або медикаментозною терапією – монотерапією АСК, частота шлунково-кишкових кровотеч через 1 рік становила 22 % порівняно з 5 % відповідно ($p = 0,003$) [85]. Обсерваційне дослідження пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В (n=1674) показало значно вищі показники кровотечі (визначеної як велика або клінічно значуща незначна кровотеча згідно з класифікацією Міжнародного товариства з тромбозів і гемостазу) [86, 87] у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарну терапію порівняно з тими, хто не отримував антитромбоцитарну терапію (9,5 % порівняно з 1,8 %; ВР 3,28 [95 % ДІ 1,98–5,42]; $p < 0,001$) [88]. Хоча критерії термінальної стадії хвороби печінки за Чайлд–П'ю та Майо використовуються як критерії незалучення в деяких випробуваннях СЛП та ПАТТ, такі оцінки були перевірені для прогнозування смертності при термінальній стадії захворювання печінки, але не для прогнозування ризику кровотечі [89–91].

Рак

Активне злоякісне новоутворення (за винятком немеланомного раку шкіри) вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3). Активне злоякісне новоутворення визначається як діагноз, встановлений протягом останніх 12 місяців, або активне лікування раку (хірургічне втручання, променева терапія, хіміотерапія або імунотерапія). Рак на стадії повної ремісії або який вимагає тільки підтримувальної терапії (наприклад, тамоксифен при раку молочної залози), не вважається активним.

Поширеність активного або попереднього раку серед пацієнтів, які перенесли ЧКВ, у базі

даних NIS США зростає з 6,3 % у 2004 р. до 9,5 % у 2014 р. [92]. Із 6 571 034 пацієнтів, які перенесли ЧКВ, 1,8 % мали поточний діагноз раку, а 5,8 % – попередній рак. Поточний рак був пов'язаний з вищими показниками внутрішньолікарняної кровотечі (визначено за Міжнародною класифікацією хвороб, дев'ята редакція, кодами клінічних модифікацій, наведених у Додатку в онлайн-доповненні до даних), порівняно з попереднім раком та відсутністю раку в анамнезі (9,7 % порівняно з 4,2 % порівняно з 3,1 %; ВШ [поточне значення порівняно з відсутністю раку] 1,92 [95 % ДІ 1,82–2,04] та ВШ [значення в минулому порівняно з відсутністю раку] 1,08 [95 % ДІ 1,03–1,13]) та варіювали від 4,9 % до 21,2 % залежно від типу, локалізації та поширення злоякісного новоутворення [2]. Кровотеча у хворих на рак може бути спричинена місцевою інвазією, вторинним системним процесом або лікуванням раку (табл. VI в онлайн-додатку до даних).

Випробування LEADERS FREE охопило 239 (9,7 %) пацієнтів з нешкірним раком, діагностованим або пролікованим протягом 3 років до зазначеного ЧКВ [4], з річною частотою кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК 9,6 %. В обсерваційному дослідженні пацієнтів віком понад 65 років, які перенесли ЧКВ (n=22798), про пізню кровотечу (визначену як госпіталізація через кровотечу більше ніж через 1 рік після виписки) повідомлялося у 5,0 % пацієнтів з раком в анамнезі, який був незалежним предиктором пізньої кровотечі (ВР 1,80 [95 % ДІ 1,09–2,96]; $p = 0,02$) [93].

У випробуванні TRILOGY ACS (Цільове інгібування тромбоцитів для з'ясування оптимальної стратегії медичного лікування гострих коронарних синдромів; n=9240), частоту та наслідки раку оцінювали проспективно серед пацієнтів, які отримували ПАТТ (включаючи клопидогрель або прасугрел) після ГКС [94]. Новий діагноз раку був поставлений у 170 (1,8 %) пацієнтів, з яких 53,5 % назавжди припинили ПАТТ, а 59 % потребували хірургічного втручання або хіміотерапії. Тяжкі/небезпечні для життя або помірні кровотечі за шкалою GUSTO виникали значно частіше у хворих на рак порівняно з пацієнтами без раку (11,2 % порівняно з 1,5 %).

Попередній ішемічний інсульт або внутрішньочерепна кровотеча

Наявність артеріовенозної мальформації мозку (АВММ), попередньої ВЧК у будь-який час і помірного або тяжкого ішемічного інсульту (оцінка за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я > 5 при госпіталізації у відділення) за 6 місяців до ЧКВ вважаються основними критеріями АДК-ВРК. Ішемічний інсульт не належить

до основних критеріїв, а вважається другорядним критерієм АДК-ВПК (*див. табл. 3*).

У реєстрі SCAAR (Шведський реєстр коронарної ангиографії та ангиопластики) перенесений інсульт був зареєстрований у 5–6 % пацієнтів [95]. У NCDR (Національний реєстр серцево-судинних даних) Cath-PCI \approx 12 % залучених пацієнтів мали цереброваскулярні захворювання в анамнезі (визначені як попередній інсульт або стеноз сонної артерії) [96]. Однак опорні випробування СЛП вилучали пацієнтів з попереднім інсультом протягом 6 місяців після залучення (табл. І в онлайн-доповненні до даних). У випробуваннях СЛП пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі мали низьку поширеність попереднього інсульту, а показники кровотечі для цієї підгрупи не повідомлялися. У випробуванні LEADERS FREE 1,6 % пацієнтів перенесли ішемічний інсульт протягом попередніх 12 місяців, а 1,3 % мали попередній ВЧК [4]. У випробуванні ZEUS-HBR попередній інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) були зареєстровані у 8 % пацієнтів [5]. У випробуванні SENIOR \approx 8 % залученої популяції мали попередній ішемічний інсульт; попередній ВЧК був критерієм незалучення [6].

Випробування ПАТТ після ГКС вилучали пацієнтів з попереднім ВЧК, але не з попереднім ішемічним інсультом/ТІА [97–99]. У випробуванні TRITON (Випробування для оцінки поліпшення терапевтичних результатів шляхом оптимізації інгібування тромбоцитів за допомогою прасугрелу)-ТІМІ [38] пацієнти з попередньою ТІА або інсультом ($>$ 3 місяці до залучення), які отримували АСК та прасугрел, мали вищі показники ішемічного та геморагічного інсульту через 15 місяців порівняно з пацієнтами без попереднього ТІА/інсульту (будь-який інсульт траплявся у 6,5 % [2,3 % ВЧК] та 0,9 % [0,2 % ВЧК] відповідно), що призводить до протипоказань до застосування прасугрелу в таких пацієнтів [99]. Навпаки, у пацієнтів, які отримували АСК і клопидогрель, частота подальшого інсульту істотно не відрізнялася між пацієнтами з попередньою ТІА/інсультом і без них (1,2 % [0 % ВЧК] та 1,0 % [0,3 % ВЧК] відповідно). У дослідженні PLATO (Інгібування тромбоцитів та результати пацієнтів; $n=18\,624$) пацієнти з попередньою ТІА/інсультом ($n=1152$, 6,2 %), які отримували ПАТТ (зокрема тикагрелор або клопидогрель) після ЧКВ, мали значно вищі річні показники ВЧК порівняно з пацієнтами без попереднього інсульту або ТІА (0,8 % порівняно з 0,2 %; некориговане ВР 3,95 [95 % ДІ 1,82–8,55]; $p=0,0005$), без істотної різниці в показниках ВЧК між групами лікування (0,9 % для тикагрелору порівняно з 0,7 % для клопидогрелю; ВР 1,00 [95 % ДІ 0,25–3,99]) [100]. У дослідженні TRA-2P

[Випробування для оцінки впливу ворапаксару (SCH 530348; МК-5348) у профілактиці серцевого нападу та інсульту в пацієнтів з атеросклерозом]-ТІМІ-50 ($n=26\,449$) пацієнти, які перенесли інсульт у період від 2 тижнів до 1 року до залучення в дослідження ($n=5\,746$ [21,7 %]), мали значно вищу частоту ВЧК через 3 роки при прийманні ворапаксару порівняно з плацебо, доданим до стандартної антиагрегантної терапії (2,4 % порівняно з 0,9 %; ВР 2,55 [95 % ДІ 1,52–4,28]; $p<0,001$ [101]. Частота ВЧК у пацієнтів без попереднього інсульту була помітно нижчою в обох групах лікування (0,6 % [група ворапаксару] та 0,4 % [група плацебо]; ВР 1,55 [95 % ДІ 1,00–2,41]; $p=0,049$).

Частота кровотеч, які не є ВЧК, істотно не відрізняється між пацієнтами, що перенесли ЧКВ з перенесеним інсультом і без нього. У випробуванні PRECISE-DAPT пацієнти з перенесеним інсультом і без нього мали однакові показники великих/малих кровотеч за шкалою ТІМІ (ВР 1,16 [95 % ДІ 0,54–2,48]; $p=0,70$) [32]. У випробуванні PARIS частота кровотеч 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК у пацієнтів з попереднім інсультом та без попереднього інсульту також була однаковою (4,1 % та 3,5 %, відповідно; $p=0,66$) [38].

У 6 великих рандомізованих випробуваннях досліджували потужну антитромбоцитарну терапію для вторинної профілактики інсульту (*табл. 5*). Три випробування охоплювали пацієнтів з гострим малим інсультом або ТІА ($<$ 12–24 год; оцінка за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я $<$ 3–5) і не показали значущої різниці щодо частоти ВЧК між пацієнтами, які отримували ПАТТ або тикагрелор, та пацієнтами, які отримували монотерапію АСК протягом 90 днів [102–104]. Випробування MATCH (Лікування атеротромбозу клопидогрелем у пацієнтів з високим ризиком) та PPROFESS (Профілактична схема для ефективного запобігання повторним інсультам) охоплювали пацієнтів з нещодавно перенесеним інсультом (\leq 90–120 днів). В обох випробуваннях загальна частота кровотеч та первинної ВЧК були вищими при застосуванні ПАТТ порівняно з монотерапією клопидогрелем, без значного зменшення частоти ішемічних подій [105, 106]. У випробуванні SPS3 (Вторинна профілактика малих підкіркових інсультів) пацієнти також продемонстрували значно вищі показники великих кровотеч та відсутність значного зменшення повторного інсульту при застосуванні ПАТТ порівняно з монотерапією АСК у пацієнтів з нещодавно перенесеними симптомами лакунарного інфаркту (\leq 180 днів) [107]. Однак, на відміну від MATCH та PPROFESS, показники ВЧК були порівнянними між групами лікування, але смертність була значно вищою при ПАТТ.

Відповідно до цих висновків, керівні принципи Американської асоціації з вивчення інсульту/Американської асоціації кардіологів стверджують (клас Іа, рівень доказів В-В), що ПАТТ (АСК та клопідогрель), розпочата протягом 24 год, може бути корисною для ранньої вторинної профілактики на період до 90 днів [108], але не рекомендується (клас ІІІ, рівень доказів А) для рутинної довгострокової вторинної профілактики після малого інсульту або ТІА [109].

Не вистачає проспективних даних про ПАТТ і ризик кровотечі в пацієнтів з великими інсультами, попередніми ВЧК та АВММ. Пацієнти з АВММ мають високий довгостроковий ризик розвитку ВЧК [110]. У метааналізі, що охопив 2525 пацієнтів із АВММ, річний ризик виникнення першого та рецидивного ВЧК становив 1,3 % (95 % ДІ 1,0–1,7) та 4,8 % (95 % ДІ 3,9–5,9) відповідно [111]. У рандомізованому дослідженні нерозривних АВММ (n=223) перша річна частота ВЧК без інтервенційної терапії становила 2,0 % [112]. Додатковий ризик виникнення ВЧК у пацієнтів з АВММ, які отримують антитромбоцитарну терапію, невідомий.

Планове велике некардіальне хірургічне втручання після черезшкірного коронарного втручання

Планове невідкладне велике хірургічне втручання під час ПАТТ після ЧКВ вважається основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Протягом 1 року після ЧКВ до 17 % пацієнтів проходять інвазивну діагностичну або терапевтичну процедуру [113, 114]. Підвищений ризик кровотечі в пацієнта, що приймає антитромбоцитарну терапію і переніс велике хірургічне втручання, слід збалансувати з потенційними ризиками припинення застосування ПАТТ у потенційно протромботичних періопераційних умовах [113, 114]. Важливі міркування передбачають (1) тимчасовий взаємозв'язок між ЧКВ та хірургічним втручанням, (2) чи може хірургічне втручання бути відкладено, (3) передбачуваний ризик кровотечі, специфічний для хірургічної процедури, та (4) передбачуваний тромботичний ризик, визначений з огляду на пацієнта, ураження та процедурні характеристики.

У випробуванні POISE-2 (Періопераційна ішемічна оцінка 2; n=10 010) частота великої кровотечі протягом 30 днів (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) після некардіального хірургічного втручання була вищою у групі застосування АСК порівняно з плацебо (4,6 % порівняно з 3,8 %; ВР 1,23 [95 % ДІ 1,01–1,49]; p=0,04) [115]. Хоча керівні принципи клінічної практики містять рекомендації щодо періопераційного застосування антитромботичної терапії,

вони не визначають ризик періопераційної кровотечі при різних хірургічних втручаннях [116, 117]. З цією метою було опубліковано низку національних мультидисциплінарних експертних консенсусних документів для стандартизації періопераційного застосування антитромботичної терапії на основі балансу прогнозованого ішемічного ризику в конкретного пацієнта з очікуваним ризиком кровотечі для конкретної процедури [118–120].

Таким чином, ПАТТ під час або невдовзі після хірургічного втручання збільшує ризик кровотечі. Більшість елективних хірургічних втручань можуть бути відкладені після передбачуваної тривалості ПАТТ, а планові ЧКВ рідко бувають необхідними перед плановим великим хірургічним втручанням. При екстремому або невідкладному хірургічному втручанні ризик тромбозу стента значно більший протягом першого місяця після ЧКВ порівняно з наступними місяцями [121, 122].

Черезшкірне коронарне втручання після нещодавнього великого хірургічного втручання або травми

Велике хірургічне втручання або серйозна травма протягом 30 днів до ЧКВ вважаються основним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

Повідомлювана частота періопераційного інфаркту міокарда після тяжкої некардіальної операції досягає 10 %, залежно від особливостей пацієнта та процедури [123]. Дані про частоту кровотеч, коли потрібне термінове ЧКВ після нещодавнього великого хірургічного втручання або травми, відсутні. Нещодавно було переглянуто ризик кровотечі при різних видах хірургічних втручань (зокрема втручання при травмах) [118].

Тривале пероральне застосування нестероїдних протизапальних препаратів або стероїдів

Тривале застосування стероїдів або пероральних НПЗП (визначене як планове щоденне приймання понад 4 днів на тиждень) вважається другорядним критерієм АДК-ВРК (див. табл. 3).

НПЗП є найбільш широко використовуваним класом лікарських засобів у всьому світі [124, 125]. І пероральні НПЗП, і стероїди пов'язані з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч, який залежить від дози та збільшується при тривалому застосуванні [126, 127]. Через недостатню представленість або недостатню кількість повідомлень у рандомізованих дослідженнях існує небагато даних про ризик кровотечі в пацієнтів, які приймають оральні НПЗП або стероїди протягом тривалого часу після ЧКВ. Хоча тривале застосування НПЗП або стероїдів було критерієм залу-

Таблиця 5

Основні рандомізовані випробування антитромбоцитарної терапії при недавньому перенесеному або гострому ішемічному інсульті або транзиторній ішемічній атаці

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Показання	Досліджувана група	Контрольна група	Тривалість лікування та подальшого спостереження	Наслідки ішемії (ефективність)	Наслідки кровотечі (безпека)
Випробування антитромбоцитарної терапії при недавньому інсульті або ТІА							
MATCH (2004) [105]	7599	Нещодавно перенесений ішемічний інсульт або ТА (< 3 міс) + ≥ 1 додатковий судинний фактор ризику (усі пацієнти були на монотерапії клопидогрелем на вихідному рівні)	АСК 75 мг 1 раз на добу + клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	Клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	18 міс	Поснадання ішемічного інсульту, ІМ, повторної госпіталізації або смерті від судинних причин: 15,7 % порівняно з 16,7 % (абсолютне зниження ризику, 1 % [95 % ДІ від -0,6 до 2,7]; $p=0,244$)*	Кровотеча, що становить загрозу для життя: 2,6 % порівняно з 1,3 % (абсолютне підвищення ризику 1,3 % [95 % ДІ 0,6–1,9]; $p<0,0001$) Первинна ВЧК: 1 % порівняно з <1 % (абсолютне підвищення ризику, 0,40 [95 % ДІ 0,04–0,76]; $p=0,029$)
PROFESS (2008) [106]	20 332	Нещодавно перенесений ішемічний інсульт (< 90 днів до рандомізації) + вік понад 50 років або ішемічний інсульт за 90–120 днів до рандомізації + 2 додаткові фактори судинного ризику	АСК 25 мг + дипіридамово пролонгованого вивільнення 200 мг двічі на добу	Клопидогрель 75 мг 1 раз на добу†	30 міс	Інсульт (будь-який): 9,0 % порівняно з 8,8 % (ВР 1,01 [95 % ДІ 0,92 до 1,11])* Ішемічний інсульт: 7,7 % порівняно з 7,9 % (ВР 0,97 [95 % ДІ 0,88 до 1,07]; $p=НЗ$) Поснадання інсульту, ІМ або смерті від судинних причин: 13,1 % в обох групах (ВР 0,99 [95 % ДІ 0,92–1,07])	Велика кровотеча: 4,1 % порівняно з 3,6 % (ВР 1,15 [95 % ДІ 1,00–1,32]) ВЧК: 1,4 % порівняно з 1,0 % (ВР 1,42 [95 % ДІ 1,11–1,83]; $p=0,006$)
SPS3 (2012) [107]	3020	Нещодавно перенесений симптоматичний лакунарний інфаркт (< 180 днів до рандомізації)	АСК 325 мг 1 раз на добу + клопидогрель 75 мг 1 раз на добу	АСК 325 мг 1 раз на добу	Середнє значення, 3,4 року (діапазон, 0–8,2 року)	Інсульт (будь-який): 2,5 %/рік порівняно з 2,7 %/рік (ВР 0,92 [95 % ДІ 0,72–1,16]; $p=0,48$)* Ішемічний інсульт: 2,0 %/рік порівняно з 2,4 %/рік (ВР 0,82 [95 % ДІ 0,63–1,09]; $p=0,13$) Смерть: 2,1 % порівняно з 1,4 % (ВР 1,52 [95 % ДІ 1,14–2,04]; $p=0,004$)	Велика кровотеча: 2,1 %/рік порівняно з 1,1 %/рік (ВР 1,97 [95 % ДІ 1,41–2,71]; $p<0,001$) ВЧК: 0,42 %/рік порівняно з 0,28 %/рік (ВР 1,52 [95 % ДІ 0,79–2,93]; $p=0,21$)

Таблиця 5 (Продовження)

Дослідження (рік публікації)	Пацієнти, n	Показання	Досліджувана група	Контрольна група	Тривалість лікування та подальшого спостереження	Наслідки ішемії (ефективність)	Наслідки кровотечі (безпека)
CHANCE (2014) [102]	5170	Гострий (< 24 год) малий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 3) або ТІА високого ризику	Клопідогрель 75 мг 1 раз на добу + АСК 75 мг 1 раз на добу (протягом перших 21 дня)	АСК 75 мг 1 раз на добу	90 днів	Інсульт (будь-який): 8,2 % порівняно з 11,7 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,58–0,82]; p<0,001)* Ішемічний інсульт: 7,9 % порівняно з 11,4 % (BP 0,67 [95 % ДІ 0,56–0,81]; p<0,001) Поседнання інсульту, ІМ або серцевої смерті: 8,4 % порівняно з 11,9 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,59–0,82]; p<0,001)	Помірно або тяжкі кровотечі (GUSTO): 0,3 % в обох групах (p=0,73) Геморагічний інсульт: 0,3 % в обох групах (BP 1,01 [95 % ДІ 0,38–2,70]; p=0,98)
Випробування антитромбоцитарної терапії при гострому інсульті або ТІА							
SOCRATES (2016) [103]	13 199	Гострий (< 24 год) нетяжкий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 5) або ТІА високого ризику або симптоматичний внутрішньочерепний або позачерепний артеріальний стеноз	Тикагрелор 90 мг 2 рази на добу	АСК 100 мг 1 раз на добу	90 днів	Інсульт, ІМ або смерть: 6,8 % порівняно з 7,5 % (BP 0,89 [95 % ДІ 0,78–1,01]; p=0,07)* Ішемічний інсульт: 5,9 проти 6,6 % (BP 0,87 [95 % ДІ 0,76–1,00] ; p=0,05)	Велика кровотеча (PLATO): 0,5 % порівняно з 0,6 % (BP 0,83 [95 % ДІ 0,52–1,34]; p=0,45) ВЧК: 0,2 % порівняно з 0,3 % (BP 0,68 [95 % ДІ 0,33–1,41]; p=0,30)
POINT (2018) [104]	4881	Гострий (< 12 год) малий ішемічний інсульт (оцінка за шкалою NIHSS < 3) або ТІА високого ризику	АСК 50–325 мг 1 раз на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу	АСК 50–325 мг 1 раз на добу	90 днів	Поседнання ішемічного інсульту, ІМ або смерті від ішемічної судинної події: 5,0 % порівняно з 6,5 % (BP 0,75 [95 % ДІ 0,59–0,95]; p=0,02)* Ішемічний інсульт: 4,6 % порівняно з 6,3 % (BP 0,72 [95 % ДІ 0,56–0,92]; p=0,01)	Велика кровотеча: 0,9 % порівняно з 0,4 % (BP 2,32 [95 % ДІ 1,10–4,87]; p=0,02) Геморагічний інсульт: 0,2 % порівняно з 0,1 % (BP 1,68 [95 % ДІ 0,40–7,03]; p=0,47)

чення як у випробуванні LEADERS FREE, так і у випробуванні ZEUS-HBR, цей критерій був задоволений лише у 72 (2,8 %) та 25 (3 %) пацієнтів відповідно [4, 5]. Крім того, про частоту кровотеч у них не повідомлялося.

Ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту був вищим при монотерапії НПЗП порівняно з монотерапією АСК, а одночасне приймання НПЗП та АСК істотно збільшувало ризик [37, 128]. У випробуванні CONCERN (n=514) пацієнти з артритом та кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які приймали НПЗП та потребували низьких доз АСК, після підтвердженого загоєння виразки були рандомізовані в групу целекоксибу або напроксену (плюс АСК та езомепразол). Частота рецидиву кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (визначені в Додатку в онлайн-доповненні до даних) становила 5,6 % та 12,3 % через 18 міс відповідно (ВР 0,44 [95 % ДІ 0,23–0,82]; $p=0,008$) [129]. У дослідженні CLASS (Дослідження довгострокової безпеки целекоксибу при артриті; n=8059) пацієнти з артритом були рандомізовані до групи целекоксибу або ібупрофену або диклофенаку. У підгрупі пацієнтів, які приймають АСК, частота симптоматичних виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або ускладнень (кровотеча, перфорація та непрохідність) через 6 місяців становила 4,7 % і 6,0 % відповідно ($p=0,49$) [130].

Особливі міркування

Стареча астенія

Стареча астенія не була внесена як критерій через брак даних, що демонструють причинну роль у кровотечах у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, та відсутність єдиної думки про те, як краще оцінити старечу астенію [131]. Ризик кровотечі може збільшитися в умовах слабкості в результаті частіших падінь, неможливості рухатися без сторонньої допомоги або постуральної гіпотензії. Під час оцінки старечої астенії за шкалою функціональних порушень у реєстрі ACTION (Реєстр лікування гострого коронарного синдрому та результатів втручання) було виявлено, що вона корелює з підвищеним ризиком серйозної внутрішньолікарняної кровотечі (визначено в Додатку в онлайн-доповненні до даних) у 112 000 пацієнтів похилого віку з гострим інфарктом міокарда, які перенесли катетеризацію серця. Велика кровотеча сталася у 6,4 %, 10,3 % та 13,6 % пацієнтів без старечої астенії та з легкою і помірною або тяжкою старечою астенією відповідно (ВР з поправкою на легку старечу астенію 1,33 [95 % ДІ 1,23–1,44]; ВР з поправкою на помірну та тяжку старечу астенію 1,40 [95 % ДІ 1,24–1,58] порівня-

но з групою без старечої астенії) [132]. Залучення критеріїв похилого віку та критеріїв АДК-ВРК може певною мірою пояснювати старечу астенію. Заохочуються подальші дослідження впливу старечої астенії на ризик кровотечі.

Етнічна приналежність

Роль етнічної приналежності щодо ризику кровотечі після ЧКВ до кінця не з'ясована. Проте, через більшу небезпеку кровотечі в осіб азіатського походження, їм рекомендуються нижчі дози деяких схем приймання антитромботичних препаратів порівняно з пацієнтами європейського або американського походження [133, 134]. Моделі кровотеч, розроблені для західних популяцій, як правило, недооцінюють ризик кровотеч в азіатських популяціях [135]. У метааналізі на рівні пацієнтів, що об'єднав 7 рандомізованих досліджень (n=16 518; 8605 вихідців зі Східної Азії, 7913 не азіатського походження), великі кровотечі частіше виникали у вихідців зі Східної Азії (0,6 % порівняно з 0,3 %; $p=0,001$), тоді як серйозні побічні явища з боку серця частіше траплялися в осіб не азіатського походження (0,8 % порівняно з 1,8 %; $p<0,001$) [136], що припускає диференційний компроміс між ішемією / кровотечею у вихідців зі Східної Азії та осіб не азіатського походження. Потрібні подальші дослідження в цій галузі.

Гострі коронарні синдроми

Порівняно зі стабільними пацієнтами з ІХС, пацієнти з ГКС мають підвищений ризик тромбозу, що вимагає більш потужної, тривалої антитромбоцитарної терапії. Однак такий підхід неминуче підвищує ризик кровотечі. У метааналізі 3 рандомізованих досліджень пацієнтів з ГКС (n=17 393), які перенесли ЧКВ з бівалірудином або гепарином у комбінації з інгібітором рецепторів глікопротеїну П₂/П₁а, частота великих/малих кровотеч при ТІМІ становила 5,3 % через 30 днів [137]. У відібраних пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та низьким ризиком кровотечі відповідні річні показники великої/малої кровотечі при ТІМІ, не пов'язаної з аортокоронарним шунтуванням, становили 4,0 % і 3,5 % у групах застосування тикагрелору та клопідогрелю у випробуванні PLATO та 5,1 % і 4,7 % у групах застосування прасугрелу та клопідогрелю у випробуванні TRITON-TIMI 38 [138, 139]. Інші випробування пацієнтів з ГКС із суворішими критеріями вилучення повідомляли про 2-річну частоту кровотечі 3–5-го ступеня за шкалою АДКК 0,5–0,8 % [34]. Враховуючи, що підвищений ризик кровотечі в пацієнтів з ГКС пояснюється агресивнішою антитромбоцитарною терапією, а не ГКС як таким, консенсус не вважав ГКС критерієм ВРК.

Недотримання подвійної антитромбоцитарної терапії

Недотримання ПАТТ після ЧКВ добре описане. У дослідженні PARIS, в якому за протоколом було рекомендовано ПАТТ упродовж понад 12 місяців для всіх пацієнтів після стентування, частота її припинення становила 2,6 %, 11,8 % та 19,9 % через 30 днів, 6 місяців та 12 місяців відповідно [140]. Навпаки, у дослідженнях, в яких вивчали короткотривалі схеми приймання ПАТТ, спостерігалось недотримання рекомендованого припинення приймання ПАТТ. Наприклад, у випробуванні LEADERS FREE, незважаючи на рекомендовану тривалість ПАТТ 1 місяць, ~9 % продовжували приймати ПАТТ довше місяця [4]. У випробуванні SENIOR 20 % пацієнтів продовжували приймати ПАТТ через 12 місяців, що значно перевищувало рекомендовану тривалість від 1 до 6 місяців [6]. У випробуванні ZEUS, хоча всім пацієнтам з ВРК призначали ПАТТ тривалістю 30 днів, 38 % продовжували приймати ПАТТ через 2 місяці, а 25 % – через 6 місяців [5, 35]. Хоча недотримання ПАТТ може збільшити ризик тромботичних ускладнень, недотримання рекомендованого припинення може збільшити ризик кровотечі.

Регуляторні аспекти

Дослідження пацієнтів із ВРК мають внутрішню цінність для громадської охорони здоров'я та підтримують місію регуляторних органів. Узгоджені визначення необхідні для підвищення ефективності та передбачуваності дизайну і якості дослідження й можуть допомогти з прийняттям рішень у регуляторних питаннях щодо безпечних і ефективних лікарських засобів та виробів медичного призначення для пацієнтів з ВРК. При розробленні дослідження та інтерпретації його результатів також можуть бути важливими міркування щодо статевих, національних і етнічних відмінностей. Ця стаття відображає однакову думку консорціуму АДК-ВРК та не обов'язково представляє практику, політику, вимоги або рекомендації Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США або Японського агентства з лікарських засобів і виробів медичного призначення. Крім того, рекомендації в цьому документі не є регуляторними вимогами жодного з агентств. Хоча регуляторні органи вважають прийнятним пропонувати та обґрунтовувати альтернативні визначення і критерії ВРК, вони закликають дослідників проспективно обговорити будь-які запропоновані визначення ВРК для

конкретного випробування з відповідними регуляторними органами до початку дослідження.

Обмеження

Необхідно окреслити низку важливих обмежень запропонованого визначення. По-перше, згідно з експертним висновком цієї групи, вибрані граничні значення для річної частоти кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК (4 %) та ВЧК (1 %) є довільними. По-друге, дані про частоту кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК або ВЧК через 1 рік були недоступні для низки критеріїв, і в цьому випадку обґрунтування базується лише на узгодженому рішенні. По-третє, хоча зв'язок між багатьма критеріями та кровотечею є безперервним, двійкові критерії були використані для спрощення визначення та полегшення його використання під час залучення до випробування. Крім того, диференціальні ризики кровотеч, пов'язані з критеріями, які не були зважені, крім серйозного та незначного, через відсутність даних, що підтримують такий підхід. Нарешті, визначення не було підтверджено незалежним набором даних про пацієнтів. З цією метою, в міру появи більшої кількості даних, ми очікуємо підтвердження та повторного калібрування цього початкового набору критеріїв ВРК.

Висновки

Відповідно до попередніх ініціатив АДК, це визначення АДК-ВРК спрямовано на незадоволену потребу, надаючи основу для оцінювання варіантів лікування пацієнтів, яким виконують ЧКВ та які мають підвищений ризик кровотечі. Очікується, що послідовне використання узгоджених визначень поліпшить нашу здатність адаптувати лікування до індивідуальних потреб пацієнтів та стимулювати науковий прогрес, інновації й ініціативи з контролю якості. Тому ми рекомендуємо дослідникам і спонсорам випробувань розглянути можливість використання визначень АДК-ВРК у клінічних дослідженнях та повідомляти про частоту кровотечі 3-го або 5-го ступеня за шкалою АДКК, щоб забезпечити комплексну й послідовну оцінку пацієнтів з ВРК.

Група АДК-ВРК усвідомлює, що визначення ризику кровотечі є першим кроком на шляху до розуміння континууму клінічно значущих ризиків і переваг для пацієнтів з ВРК, яким виконують ЧКВ. Оцінка та управління ризиком великої кровотечі завжди мають бути збалансовані оцінкою тромботичного ризику.

Цей баланс буде розглянуто на наступному етапі ініціативи АДК-ВРК.

Переклад надано компанією Sanofi.

Зі списком літератури та повною версією рекомендацій можна ознайомитися на сайті журналу: www.ucascardioj.com.ua

Определение высокого риска кровотечения у пациентов, которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство: Консенсусный документ Академического исследовательского объединения относительно высокого риска кровотечений

P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

Выявление и ведение пациентов с высоким риском кровотечения, которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство, имеют большое значение, но отсутствие стандартизации в определении этой популяции ограничивает дизайн исследования, интерпретацию данных и принятие клинических решений. Академический исследовательский консорциум по высокому риску кровотечений (АДК-ВРК) – это сотрудничество ведущих исследовательских организаций, регулирующих органов и врачей-ученых из США, Азии и Европы, специализируется на кровотечениях, ассоциированных с чрескожным коронарным вмешательством. Две встречи консорциума, состоящего из 31 члена, были проведены в Вашингтоне, США, в апреле 2018 г. и в Париже, Франция, в октябре 2018 г. Эти встречи были организованы Европейским центром сердечно-сосудистых исследований от имени группы АДК-ВРК, также к ним были привлечены представители Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Японского агентства по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения, а также наблюдатели от фармацевтической индустрии и индустрии изделий медицинского назначения. С учетом имеющихся данных было разработано согласованное определение пациентов с высоким риском кровотечения. Определение предназначено для обеспечения согласованности в формировании этой популяции для клинических испытаний, а также для дополнения процесса принятия клинических решений и государственной экспертизы. Предлагаемый консенсусный документ АДК-ВРК является первым прагматичным подходом к последовательному определению высокого риска кровотечения в клинических испытаниях по оценке безопасности и эффективности изделий медицинского назначения и схем приема лекарственных средств для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые слова: протоколы клинических испытаний, кровоизлияние, чрескожное коронарное вмешательство.

Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

P. Urban, R. Mehran, R. Colleran, D.J. Angiolillo, R.A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C.M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S.K. James, Hyo-Soo Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M.B. Leon, P.F.A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M.J. Price, S.V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R.W. Yeh, M.W. Krucoff, M.-C. Morice

Identification and management of patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention are of major importance, but a lack of standardization in defining this population limits trial design, data interpretation, and clinical decision-making. The Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) is a collaboration among leading research organizations, regulatory authorities, and physician-scientists from the United States, Asia, and Europe focusing on percutaneous coronary intervention-related bleeding. Two meetings of the 31-member consortium were held in Washington, DC, in April 2018 and in Paris, France, in October 2018. These meetings were organized by the Cardiovascular European Research Center on behalf of the ARC-HBR group and included representatives of the US Food and Drug Administration and the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, as well as observers from the pharmaceutical and medical device industries. A consensus definition of patients at high bleeding risk was developed that was based on review of the available evidence. The definition is intended to provide consistency in defining this population for clinical trials and to complement clinical decision-making and regulatory review. The proposed ARC-HBR consensus document represents the first pragmatic approach to a consistent definition of high bleeding risk in clinical trials evaluating the safety and effectiveness of devices and drug regimens for patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Key words: clinical trial protocols as topic, hemorrhage, percutaneous coronary intervention.

До відома авторів

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для статей латиницею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для монографій кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

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