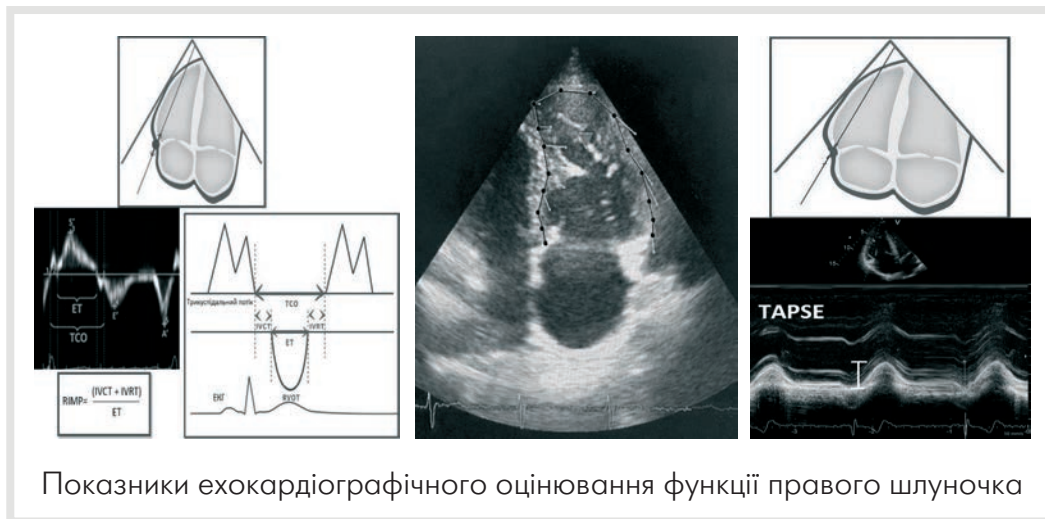


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- Показники кумулятивного виживання пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST, яким перкутанні коронарні втручання проводили в різні терміни від початку захворювання
- Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією
- Суправентрикулярні тахікардії: механізми формування та вибір тактики лікування



Показники ехокардіографічного оцінювання функції правого шлуночка



Джардінс®
(емпагліфлозин)

МОЖЛИВОСТІ СТВОРЕНІ ДЛЯ ВАС

В Україні зареєстровано показання для дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНЗнФВ)*1

Примітки

*Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (клас NYHA II, III або IV) та зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$)

Література. 1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, січень 2022. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced® results and the publication's Supplementary Appendix).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®.

Склад. Діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів.

Показання. Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

Спосіб застосування та дози.*

Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30- 60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину.

Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу.

Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи

водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Побічні реакції.* Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020.

*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenlheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenlheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні:

04073, м. Київ,
пр-т Степана Бандери, 28А, 3 поверх;
тел.: +38 (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**

КВЕРТИН КОРВІТИН®

Кверцетин у двох лікарських формах

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ – РЯТУЄ ЖИТТЯ

жувальні таблетки



- максимальна біодоступність завдяки вмісту пектину¹
- чинить імунomodуючу дію^{4,5}
- має потужну антиоксидантну та капіляростабілізуючу дію^{1,2}

ліофілізат для розчину для ін'єкцій



- ПОЛІПШУЄ ПЕРЕБІГ ПНЕВМОНІЇ ПРИ COVID-19⁵

- чинить кардіопротективну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця²
- нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях³
- зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті³

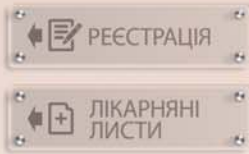
1. М. Арефьева. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска. Практична ангіологія. 7-8 (56-57) 2012. 2. А. Н. Пархоменко. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 3. С. М. Виничук. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33)2010. 4. Зупанець І.А., Голубовська О.А. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. УМЧ. 2(1) (136) – III/IV 2020 5. Голубовська О.А., Зупанець І.А., Кочка В.С. Відкрите, багаточентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії. 2021.

Скорочена інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках; реперфузійного синдрому. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018.

Скорочена інформація про лікарський засіб КВЕРТИН. Склад: 1 таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 40 мг. Лікарська форма. Таблетки жувальні. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х. Показання. У складі комплексного лікування: ішемічної хвороби серця; стенокардії напруження II-III функціонального класу; в ранньому відновлювальному періоді після перенесеного ішемічного інсульту головного мозку у дорослих; пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих; нейроциркуляторної дистонії. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати всередину за 30 хвилин до прийому їжі. Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в паці. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П.МОЗ України UA/0119/02/01 від 26.04.2018.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.





для
ПАЦІЄНТІВ
з ГКС
ПЕРЕВАГА*
БРИЛІНТИ
НАД КЛОПІДОГРЕЛЕМ
МОЖЕ МАТИ
ЗНАЧЕННЯ



Розширює межі можливостей анти тромбоцитарної терапії при ГКС

ГКС – гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогреєм через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.)

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 60 мг. Фармакотерапевтична група: Анти тромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки важкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СУР3А4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу. Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки препарату Брилінта при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого анти тромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задихка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Рестраційне посвідчення** № UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України № 2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг. Фармакотерапевтична група: Анти тромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки важкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СУР3А4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати із разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 р/добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг 2 р/добу. Лікування з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату, яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 год. після застосування останньої дози іншого анти тромботичного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше) після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задихка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Рестраційне посвідчення** № UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, рекомендованих для медичних установ та спеціалістів охорони здоров'я. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть тему та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залпиту, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

© AstraZeneca 2017-2021

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.





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.)

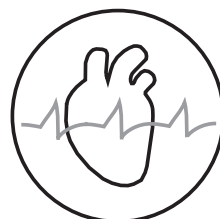
Журнал зареєстровано в наукометричній базі Google Scholar та системі CrossRef

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»

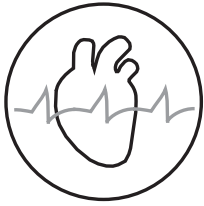
Том
29

Номер
1-2 2022



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2022



Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступники головного редактора: Л. Г. Воронков, М. Ю. Соколов

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. Tchiburidze (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Засновник:

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

Адреса редакції:

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

вул. Народного Ополчення, 5

м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 409а
м. Київ, Україна, 03039

Тел.: (44) 221-13-82

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

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підписано до друку 30.06.2022 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 2

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Особливості зміни показників кумулятивного виживання пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST, яким перкутанні коронарні втручання проводили в різні терміни від початку захворювання

М.Ю. Соколов, Ю.В. Кашуба, С.О. Чайчук

7 Features of changes in cumulative survival of patients with acute coronary syndrome presenting without elevation of ST segment, who underwent percutaneous coronary interventions at various periods from the onset of symptoms

M.Yu. Sokolov, Yu.V. Kashuba, S.O. Chaychuk

Роль біомаркерів NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням

О.Є. Лабінська, О.Ю. Барнетт, М.П. Галькевич, Ю.Г. Кияк

22 Biomarkers NT-PROBNP and ST2 in risk stratification of patients with acute myocardial infarction and obesity

O.Ye. Labinska, O.Yu. Barnett, M.P. Halkevych, Yu.H. Kyyak

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією

Ю.А. Боцюк, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко

33 Evaluation of speckle-tracking echocardiography indicators in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

Yu.A. Botsiuk, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko

Серцева недостатність / Heart failure

Зв'язок алельних поліморфізмів T(-786)C та G894T гена ендотеліальної NO-синтази зі станом вазодилататорної функції ендотелію та довготерміновим клінічним прогнозом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, І.Д. Мазур, Н.Г. Горovenko

40 The link of T(-786)C and G894T polymorphisms of the endothelial NO-synthase gene with endothelial vasodilatory function and long-term clinical prognosis in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

L.G. Voronkov, I.D. Mazur, N.G. Gorovenko

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори трирічного виживання в госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь

**А.В. Акер, У.П. Черняга-Ройко,
М.С. Сороківський, І.М. Тумак, Ю.А. Іванів,
О.Й. Жарінов**

50 Predictors of three-year survival in hospitalized patients with atrial flutter

**A.V. Aker, U.P. Chernyaga-Royko,
M.S. Sorokivskyy, I.M. Tumak, Yu.A. Ivaniv,
O.J. Zharinov**

Огляди / Reviews

Суправентрикулярні тахікардії: механізми формування та вибір тактики лікування

**О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалева,
С.В. Лизогуб**

57 Supraventricular tachycardias: the underlying mechanisms and the choice of treatment options

**O.S. Sychov, G.M. Solovyan,
T.V. Mikhaliieva, S.V. Lyzogub**

Лекції / Lectures

Нова парадигма кардіогематологічного моніторингу у хворих на хронічну міелоїдну лейкемію, які приймають інгібітори тирозинкінази

**Н.А. Лопіна, І.С. Дягіль, І.В. Дмитренко,
Д.С. Гамов, Д.О. Лопін**

72 A new paradigm of cardiohematological monitoring in patients with chronic myeloid leukemia taking tyrosine kinase inhibitors

**N.A. Lopina, I.S. Dyagil, I.V. Dmitrenko,
D.S. Hamov, D.O. Lopin**

Некролог / Obituary

Пам'яті Валентини Костянтинівни Серкової (1931–2021)

87 In memory of Valentyna Kostiantynivna Sierkova (1931–2021)

Інформація / Information

До відома авторів

89 Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

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

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

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 вебсайті 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 УКРАЇНИ»**



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.



УДК 616.127-005.8-036.11-036.8-089

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.721>

Особливості зміни показників кумулятивного виживання пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST, яким перкутанні коронарні втручання проводили в різні терміни від початку захворювання

М.Ю. Соколов, Ю.В. Кашуба, С.О. Чайчук

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

Мета роботи – оцінити вплив реваскуляризації міокарда, яка була виконана хворим з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST у різні терміни від початку симптомів, на ультразвукові показники скорочувальної функції лівого шлуночка та на функціональний клас стенокардії через 12 місяців спостереження.

Матеріали і методи. Пацієнти з гострим інфарктом міокарда без стійкої елевації сегмента ST (NSTEMI), які увійшли в дослідження (n=128), були поділені на групи за часом проведення реваскуляризації (ургентна або планова реваскуляризація), а також за способом реваскуляризації (коронарне стентування або шунтування) на 5 груп, у тому числі групу хворих з NSTEMI, яким стентування не проводили. 1-шу групу (n=28) становили пацієнти, яким були виконані ургентні коронарографія та стентування ad hoc у перші 72 год від початку симптомів. У 2-гу групу (n=61) увійшли пацієнти, яким коронарографію і стентування проводили планово через 72 год і більше до кількох місяців від початку розвитку симптоматики. У 3-тю групу (n=12) увійшли пацієнти, яким у плановому порядку виконували коронарне шунтування. 4-та група (n=27) складалася з пацієнтів, яким після коронарографії реваскуляризацію не проводили («контрольна група»). 5-ту групу (n=101) склали пацієнти вищезначених груп, яким була проведена будь-яка реваскуляризація.

Результати та обговорення. Ефективність лікування і частота виникнення серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з NSTEMI статистично значуще залежить від наявності в стратегії лікування перкутанних і хірургічних методик реваскуляризації. Доповнення процедури реваскуляризації статистично значуще поліпшує прогноз, статистично значуще знижує комбінований показник MACE (major adverse cardiac events, серйозні кардіоваскулярні події) у період спостереження за пацієнтами (до 48 міс) порівняно з групою контролю (p=0,000001). При прямому порівнянні групи ургентного коронарного стентування (протягом 72 год від початку симптомів) пацієнтів з NSTEMI з GRACE Score >140 балів виявлено статистично значущу розбіжність за кількістю серйозних кардіоваскулярних подій за 48 міс спостереження (p<0,05) порівняно з групою контролю GRACE Score > 140.

Висновки. Віддалені результати стентування пацієнтів з NSTEMI з високим ризиком ускладнень (група ургентного стентування) не мали переваг перед результатами лікування стабільних пацієнтів з NSTEMI (група планового стентування) після їх ефективною стабілізації на тлі оптимальної медикаментозної терапії. При порівнянні частоти MACE у цих двох групах перевагу зі слабким ступенем статистичної значущості (p<0,05) було виявлено в групі стабілізованих пацієнтів, що повністю підтверджує стратегію стратифікації хворих з нестабільним коронарним кровоплином на групи ризику ускладнень. Однак ургентні втручання абсолютно показані пацієнтам з високим ризиком ускладнень у перші дні від початку симптомів дестабілізації.

Ключові слова: гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, коронарографія, коронарне стентування, кумулятивне виживання, GRACE Score.

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., проф.,
завідувач відділу інтервенційної кардіології
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 квітня 2022 р.

У всьому світі ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найпоширеніших причин смерті, і її частота зростає, проте в Європі існує загальна тенденція до зниження смертності від ІХС протягом останніх трьох десятиліть. ІХС зараз призводить до майже 1,8 млн річних смертей або 20 % усіх смертей в Європі, хоча і з великою різницею в показниках між країнами [17].

Відносна частота випадків інфаркту міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST (STEMI) зменшується, а інфаркту міокарда без стійкої елевації сегмента ST (NSTEMI) – збільшується [12, 21]. Напевно, найповніший європейський реєстр STEMI існує у Швеції, де рівень захворюваності на STEMI становив 58 випадків на 100 000 осіб на рік у 2015 р. [8]. У інших європейських країнах рівень захворюваності становив від 43 до 144 випадків на 100 000 осіб на рік [28]. Подібним чином рівень зареєстрованих випадків захворюваності у США знизився зі 133 на 100 000 осіб у 1999 р. до 50 випадків на 100 000 осіб у 2008 р., тоді як частота NSTEMI залишалася незмінною або дещо підвищувалася [16]. Існує закономірність для STEMI бути відносно більш поширеним у молодших пацієнтів, ніж в осіб похилого віку, і більш поширеним у чоловіків, ніж у жінок [8, 9].

На смертність у пацієнтів зі STEMI впливають численні фактори, серед яких похилий вік, клас за шкалою Killip, затримка в часі до лікування, наявність «Регіональних реперфузійних мереж», в яких найважливішу інтегральну функцію виконує налагоджена система транспортування на базі екстреної медичної допомоги, стратегія лікування, інфаркт міокарда, цукровий діабет та/або ниркова недостатність в анамнезі, кількість коронарних артерій (КА), уражених захворюванням, та фракція викиду лівого шлуночка.

Кілька нещодавніх досліджень вказали на зниження гострої та довготермінової смертності після STEMI паралельно з ширшим використанням реперфузійної терапії, первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ), сучасної антитромбоцитарної терапії та вторинної профілактики [6, 19, 25]. Проте смертність залишається значною. Смертність у госпітальних умовах серед неселективних пацієнтів зі STEMI в національних реєстрах країн Європейського товариства кардіологів варіює від 4 до 12 % [5, 10, 18].

Клінічні прояви гострих коронарних синдромів (ГКС) досить широкі. Вони охоплюють діапазон від серцевого нападу, електричної або гемодинамічної нестабільності з кардіогенним шоком унаслідок тривалої ішемії або механічних ускладнень, як-от тяжка мітральна регургітація, до стану, коли на момент звернення пацієнта по допомогу біль уже минув [20]. Основним симптомом, який

ініціює каскад діагностики та лікування, в пацієнтів із підозрою на ГКС є гострий дискомфорт у грудях, який описують як біль, тиск, відчуття стискання та печіння. До симптомів, еквівалентних до болю в грудях, можуть належати задишка, біль в епігастральній ділянці та біль у лівій руці. За результатами електрокардіографії можна виділити дві групи пацієнтів:

– пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою (> 20 хв) елевацією сегмента ST. Цей стан називається ГКС з елевацією сегмента ST та, як правило, свідчить про гостре тотальне або субтотальне звуження у великій епікардіальній артерії серця. У більшості пацієнтів надалі розвивається STEMI. У таких пацієнтів основним методом лікування є негайна реперфузія шляхом первинного перкутанного коронарного втручання або, якщо його неможливо провести вчасно, реперфузійна терапія починається з фібринолітичних препаратів, а завершується перкутанною процедурою вже в мінімально відстрочений період [7];

– пацієнти з гострим дискомфортом у грудях, але без стійкої елевації сегмента ST (NSTEMI) мають на ЕКГ зміни, такі як транзиторна елевація сегмента ST, стійка або транзиторна депресія сегмента ST, інверсія Т-хвилі, плоскі Т-хвилі або псевдонормалізація Т-хвиль, або ж показники ЕКГ можуть бути в нормі [4].

ГКС без підйому сегмента ST трапляється частіше, ніж ГКС з підйомом сегмента ST (за результатами реєстрів). Щорічна захворюваність становить приблизно 3 на 1000 осіб населення, хоча вона відрізняється в різних країнах [3]. Госпітальна смертність у пацієнтів зі STEMI вища, ніж у хворих з NSTEMI (відповідно 7 та 3–5 %), однак через 6 місяців смертність порівнянна при двох станах (відповідно 12 та 13 %) [3].

У віддалений період смертність у пацієнтів з NSTEMI перевищувала таку в пацієнтів зі STEMI: наприклад, через 4 роки вона була вдвічі вищою [3]. Відмінності природного перебігу варіантів ГКС можуть відображати особливості пацієнтів: зокрема, пацієнти з NSTEMI зазвичай старші, у них частіше виникають супутні захворювання, особливо цукровий діабет та ниркова недостатність [3]. Однак у багатьох випадках менш інтенсивне лікування пояснюється «уявною» стабільністю клінічної ситуації і, як результат, менш активні дії з реваскуляризації пацієнтів, що часто призводить до повторних госпіталізацій з важкими наслідками через деякий час.

Одним з ефективних втручань у пацієнтів з NSTEMI можна розглядати ПКВ. Для відновлення адекватної перфузії міокарда необхідно виконати коронарне стентування. Основною метою стентування КА є відновлення просвіту КА за допомогою

механічних засобів, спрямоване як на створення умов для ліквідації коронарного тромбу (з обтурацією і без обтурації), так і на усунення впливу атеросклеротичної бляшки на коронарний кровоплин. Відновлені коронарна гемодинаміка та міокардіальна перфузія приводять до стабілізації клінічних симптомів, а часто і до їхнього повного усунення. Прохідність епікардіальних артерій сприяє зниженню частоти виникнення STEMI, аневризм лівого шлуночка (ЛШ), небезпечних для життя порушень серцевого ритму та раптової серцевої смерті.

Відомо, що патоморфологічним субстратом гострого інфаркту міокарда є зруйнована атеросклеротична бляшка зі сформованим внутрішньокоронарним тромбом, який або частково, або повністю закриває просвіт КА [13, 22, 23]. До руйнації схильні так звані уразливі бляшки, які мають відносно великий, порівняно зі сполучнотканинними білками, вміст ліпідів [2]. Найбільш уразливими є такі атеросклеротичні бляшки, в яких «ліпідні озера» (накопичення позаклітинних ліпідів) розташовуються безпосередньо біля ендотеліальної капсули, коли тільки вона відділяє субстрат бляшки від внутрішньокоронарного плинину крові [1, 14, 15]. Механічне та/або запальне руйнування капсули призводить до контакту крові з субінтимальними компонентами, такими як колаген, фактор фон Віллебранда і фібронектин, які є стимуляторами тромбоцитарної агрегації [17]. Якщо руйнування капсули великі та через дисекцію інтими викликають тромбоутворення всередині бляшки, виникає різке збільшення об'єму бляшки, що викликає пропорційне зменшення просвіту КА та подальше утворення тромбу, вже позабляшкового, внутрішньопросвітнього. Це призводить до швидкої тотальної оклюзії просвіту ураженої судини. Розвиток цих подій, порівняно зі стабільним ростом атеросклеротичної бляшки під час хронічної хвороби серця, є досить драматичним, тому що в деяких випадках механізми компенсації «кров'яної асфіксії» міокарда повністю відсутні, що викликає швидко загибель останнього.

У дослідженні нашим завданням було вивчення умов, які можуть поліпшити результати лікування хворих з NSTEMI за допомогою ПКВ, та визначення ознак, завдяки яким можна було б прогнозувати результати втручань.

Багато публікацій вказують на те, що важливим фактором, який впливає на стан хворих після ПКВ, є час, який проходить від перших симптомів гострого інфаркту міокарда до моменту відновлення повноцінного коронарного кровоплину [6, 24]. Результат втручання буде тим більш сприятливим, чим повніше відновиться кровоплин у епікардіальних артеріях. Повнота відновлення епікардіального кровоплину визначається за шка-

лою TIMI [11]. Механічне розширення просвіту інфарктозалежної КА в ураженому сегменті, на відміну від фармакологічної реперфузії, дозволяє досягти максимальної перфузії в кожному окремому випадку. Максимальне відновлення просвіту артерії після механічного втручання залежить від морфологічного стану субстрату (атеросклеротична бляшка плюс сформований тромб), який викликав розвиток NSTEMI. Це і щільність тканин, з яких складається зруйнована бляшка, і морфологічний склад тромбу, який з часом стає твердішим. Звісно, більший термін хвороби зменшує можливість відновити епікардіальний кровоплин, у тому числі, за допомогою механічної реперфузії. Більше того, фактор часу зменшує можливість відновлення міокардіальної перфузії, порушення якої починається відразу після припинення епікардіального кровоплину. Відомо, що за відсутності перфузії в епікардіальних артеріях інтрамуральна частина КА (переважно мікроциркуляторна частина) реагує на ішемію набряком ендотелію, міжклітинного матриксу, кардіоміоцитів тощо [27].

Мета роботи – оцінити вплив реваскуляризації міокарда, яка була виконана хворим з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST у різні терміни від початку симптомів, на ультразвукові показники скорочувальної функції лівого шлуночка та на функціональний клас стенокардії через 12 місяців спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження увійшли 128 хворих з діагнозом NSTEMI, яким була виконана коронарографія. Окрім коронарографії, на різних етапах дослідження, всім хворим були проведені лабораторні аналізи, тести з дозованим фізичним навантаженням (ургентним пацієнтам ці тести не проводили) та трансторакальне ехокардіографічне дослідження з визначенням скоротливої функції міокарда й об'ємних показників ЛШ.

Для аналізу ефективності коронарного стентування пацієнти, залучені в дослідження, були розділені на групи (*табл. 1*):

1-ша група (n=28) – пацієнти з NSTEMI, госпіталізовані в клініку в ургентному порядку, у яких за даними коронарографії виявлено стенозуювальне (або оклюзійне) ураження однієї або кількох КА та було виконано коронарне стентування (ургентне стентування ad hoc під час проведення ангіографії в перші 72 години від початку розвитку симптомів ГКС) одним або кількома стентами. Цю групу в подальшому будемо називати «група ургентного стентування»;

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Група контролю (4-та група, n=27)	Ургентні (1-ша група, n=28)	Планові (3-тя група, n=73)	P _{1,4}	P _{1,3}
Чоловіки	20 (74 %)	19 (68 %)	50 (68 %)	>0,05	>0,05
Жінки	7 (26 %)	9 (32 %)	23 (32 %)	>0,05	>0,05
Вік, роки	65±0,9	62±0,7	59,9±0,6	>0,05	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,8±0,4	26,8±0,3	29,6±0,4	>0,05	>0,05
Гіпертонічна хвороба в анамнезі	27 (100 %)	27 (98 %)	65 (89 %)	>0,05	>0,05
Цукровий діабет в анамнезі	4 (14 %)	1 (4 %)	18 (25 %)	>0,05	>0,05
ІХС в анамнезі	20 (74 %)	10 (36 %)	43 (59 %)	>0,05	>0,05
Гострий інфаркт міокарда в анамнезі	8 (30 %)	2 (7 %)	8 (11 %)	>0,05	0,06
ГПМК в анамнезі	3 (11 %)	1 (4 %)	6 (8 %)	>0,05	>0,05
Ступінь ГСН за Killip (для 1-ї і 4-ї груп) / Функціональний клас стенокардії (для 3-ї групи)					
I / I ФК	0	0	0	>0,05	–
II / II ФК	12 (44 %)	10 (36 %)	41 (56 %)	>0,05	–
III / III ФК	15 (55 %)	18 (64 %)	28 (39 %)	>0,05	–
IV / IV ФК	0	0	4 (5 %)	>0,05	–
Ступінь ризику (GRACE Score, для 1-ї і 4-ї груп)					
Дуже високий (> 170 балів)	10 (37 %)	9 (32 %)	–	>0,05	–
Високий (140–170 балів)	5 (19 %)	3 (11 %)	–	>0,05	–
Середній (109–140 балів)	10 (37 %)	15 (54 %)	–	>0,05	–
Низький (< 11 балів)	2 (7 %)	1 (3 %)	–	>0,05	–

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як М±SD. ГСН – гостра серцева недостатність. p_{1,4} – статистична значущість різниці показників групи контролю (надійшли ургентно, проведена коронарографія, але не проводилося стентування) та групи ургентних пацієнтів (надійшли ургентно, але після коронарографії проведено стентування); p_{1,3} – статистична значущість різниці показників групи контролю (надійшли ургентно, проведена коронарографія, але не проводилося стентування) та групи «планових» пацієнтів (надійшли в клініку планово, але перенесли нещодавно NSTEMI, яким після коронарографії проведено стентування).

2-га група (n=61) – пацієнти з NSTEMI, госпіталізовані в клініку в плановому порядку, у яких за даними коронарографії виявлено ураження КА. Пацієнтам цієї групи було проведено планове стентування через 3 доби і більше від розвитку симптоматики. Цю групу в подальшому будемо називати «групою планового стентування»;

3-тя група (n=12) – пацієнти з NSTEMI з ангіографічно дуже складним ураженням КА, які були скеровані в спеціалізовану клініку для проведення планового хірургічного лікування, – «група коронарного шунтування»;

4-та група (n=27) – пацієнти з NSTEMI, госпіталізовані в клініку в ургентному порядку, яким після коронарографії коронарне стентування не проводилося. Представлена група найбільш цікава й абсолютно зрозуміла, тому що це ті пацієнти, які

госпіталізовані ургентно з різних причин, у цій групі не виконували стентування, але проводили коронарографію (причини: відмова пацієнта від ПКВ, тимчасова відсутність у клініці стентів для ургентних пацієнтів та подібні причини). Ця група довго збиралася і саме вона надає дослідженню новизну, тому що таку контрольну групу неможливо набрати в рандомізованих багаточентрових дослідженнях з етичних та економічних причин. Ця група отримала назву «контрольна група»;

5-та група (n=101) – загальна група ревазуляризації, яка складається з пацієнтів усіх груп, яким була проведена ревазуляризація міокарда в будь-який спосіб, – «група ревазуляризації».

Усі групи за клінічними показниками були зіставні і, отже, можуть порівнюватися при аналізі (див. табл. 1).

Основними критеріями вилучення з дослідження були: наявність загострення ерозивного гастриту, виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення або такої, яка ускладнена рецидивною шлунково-кишковою кровотечею. Вилучали також хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) давністю до 1 місяця, з прогресивною нирковою недостатністю та вираженим зниженням швидкості клубочкової фільтрації (нижче $30 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$), з істотним підвищенням кліренсу креатиніну в плазмі крові, з гіперглікемією (понад $12 \text{ ммоль}/\text{л}$) з вираженою анемією, а також з індивідуальною непереносимістю йодовмісних контрастних речовин.

Усім пацієнтам виконана діагностична коронарографія. Коронарографія – інвазивне контрастне дослідження КА та скорочувальної функції ЛШ серця, проведене під рентгенологічним контролем у спеціально обладнаній катетеризаційній лабораторії. Для контрастного дослідження використовують такі рентгеноконтрастні речовини, як ультравіст (370) та йопромід у різних формах. Рутинно застосовують трансфеморальний або трансрадіальний судинний доступи.

Використання методики коронарографії дозволяє підтвердити діагноз ІХС, виконати оцінку стану коронарного русла, визначити кількість, характер, локалізацію, ступінь вираження та поширеність ураження КА, наявність колатерального кровообігу, а головне – дозволяє визначити КА, деструкція якої призвела до інфаркту міокарда (інфарктозалежну артерію), та провести аналіз якісних характеристик цільового ураження КА. Коронарографія дозволяє виявити рентгеноморфологічний симптом «виразкової ніші» в зоні зруйнованої атеросклеротичної бляшки та низку непрямих ознак пошкодження стінки КА, зміненої атеросклерозом, таких як виразкування і нерівність внутрішнього контуру артерії, уповільненість наповнення просвіту артерії контрастною речовиною (за класифікацією TIMI), великий дефект у структурі ендотеліального шару, що важливо для вибору методу лікування. У деяких випадках ангиографічне дослідження артерії доповнюється внутрішньопросвітними технологіями візуалізації стінки артерії (внутрішньосудинне ультразвукове дослідження, IVUS; оптична когерентна томографія, OCT). Часто подібні внутрішньосудинні дослідження допомагають визначити причини тромбоутворення (наприклад, десквамацію ендотелію за відсутності істотних стенозів і атеросклеротичних бляшок) і, що дуже важливо, обґрунтувати тривалу антитромбоцитарну терапію пацієнтам з ГКС для запобігання виникненню нових коронарних подій, причинами яких можуть

бути подібні безсимптомні внутрішньосудинні тромбогенні утворення.

Ехокардіографія. Усім залученим у дослідження пацієнтам проводили ультразвукове визначення скоротливої функції ЛШ серця за стандартною методикою.

Стратифікація ризику ускладнень. Стратифікація ризику за шкалою GRACE заснована на клінічних характеристиках – таких як вік, частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск; ступінь серцевої недостатності за класифікацією Killip; наявність зупинки серця на момент госпіталізації пацієнта, а також на оцінюванні змін ЕКГ та змін біохімічних маркерів: кардіоспецифічних ферментів і рівня креатиніну сироватки крові.

Клінічна характеристика пацієнтів. Клінічна характеристика ургентних і планових пацієнтів наведена в *табл. 1*.

Ургентні пацієнти. Серед пацієнтів, госпіталізованих ургентно, було 19 чоловіків і 9 жінок. Середній вік пацієнтів становив ($62,0 \pm 0,7$) року (від 43 до 84 років).

Для всіх ургентних пацієнтів при госпіталізації було визначено кількість балів за шкалою GRACE. За результатами підрахунку вони були розділені на групи:

- з дуже високим ризиком (більше 170 балів за шкалою GRACE) – 9 (32 %) пацієнтів;
- з високим ризиком, ймовірна госпітальна летальність – понад 3 % (140–170 балів GRACE) – 3 пацієнти;
- із середнім ризиком, ймовірна госпітальна летальність 1–3 % (109–140 балів за шкалою GRACE) – 15 пацієнтів;
- з низьким ризиком, ймовірна госпітальна летальність менше 1 % (менше 109 балів) – 1 пацієнт.

Рецидив ангінозного болю спостерігали у 25 пацієнтів, порушення серцевого ритму – у 8 пацієнтів, серцеву недостатність за класифікацією Killip – у 8 пацієнтів. Фібринолітична терапія проведена 2 хворим. При аналізі ЕКГ нестійку елевацію сегмента ST виявлено в 10 пацієнтів, депресію сегмента ST – у 13 пацієнтів і негативний зубець T – у 6 пацієнтів. Підвищення рівня тропоніну виявлено у 16 пацієнтів. На цукровий діабет страждали 2 пацієнти. Порушення вуглеводного обміну, дисглікемію, було вперше виявлено у 7 хворих.

Усім пацієнтам була виконана коронарорентрикулографія з подальшим кількісним і якісним аналізом. При аналізі коронарограм ургентних пацієнтів виявлено: 10 пацієнтів мали ураження однієї КА, у 8 пацієнтів було уражено дві КА, 11 осіб мали багатосудинне ураження. Ураження стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) виявлено

Таблиця 2

Співвідношення пацієнтів, яким виконали імплантацію стентів з елютинг-покриттям (DES) і стентів без елютинг-покриття (BMS)

Кількість пацієнтів, що перенесли стентування	BMS	DES	Загальна кількість стентів
69	14 (11 %)	57 (89 %)	120 (100 %)

у 4 хворих, ураження передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) – у 24 пацієнтів, ураження обвідної гілки лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА) – у 15 пацієнтів, ураження правої коронарної артерії (ПКА) – у 20 пацієнтів. Коронарне стентування виконано 20 хворим. Стенти з елютинг-покриттям (DES) імплантовані 13 пацієнтам, стенти без лікарського покриття (BMS) – 7 пацієнтам. Трьом хворим після діагностичної коронарографії було рекомендовано виконати аортокоронарне шунтування через складне багатосудинне ураження КА. В одного пацієнта на ангіограмі виявлено граничний стеноз близько 50 % в інфарктозалежній КА. Для уточнення проведено внутрішньосудинне ультразвукове дослід-

дження. Після ретельного аналізу стеноз визначений як гемодинамічно незначний, і реваскуляризація міокарда не проводилася.

Планові пацієнти. Із 72 обстежених планових хворих було 49 чоловіків і 33 жінки. Середній вік пацієнтів становив $(59,4 \pm 20,4)$ року (від 39 до 75 років). Із 72 пацієнтів, обстежених у плановому порядку, 15 пацієнтів перед NSTEMI проходили лікування з приводу нестабільної стенокардії, 51 пацієнт переніс гострий інфаркт міокарда без зубця Q терміном понад 72 години від моменту виникнення симптомів захворювання, з них 19 обстежених пацієнтів страждали на ранню післяінфарктну стенокардію, 33 пацієнти мали стенокардію напруження II ФК, III ФК і стенокардію спокою (на момент госпіталізації для коронарографії у віддалений період).

На цукровий діабет страждали 18 хворих, один з яких отримував інсулін. Дисглікемію було вперше виявлено у 8 пацієнтів.

При аналізі коронарограм планових пацієнтів виявлено 23 пацієнти з ураженням однієї КА, у 22 пацієнтів було уражено дві КА, 21 хворий мав багатосудинне ураження. У 6 хворих ознак коронарного атеросклерозу не виявлено. Ураження стовбура ЛКА виявлено у 6 пацієнтів, ураження ПМШГ

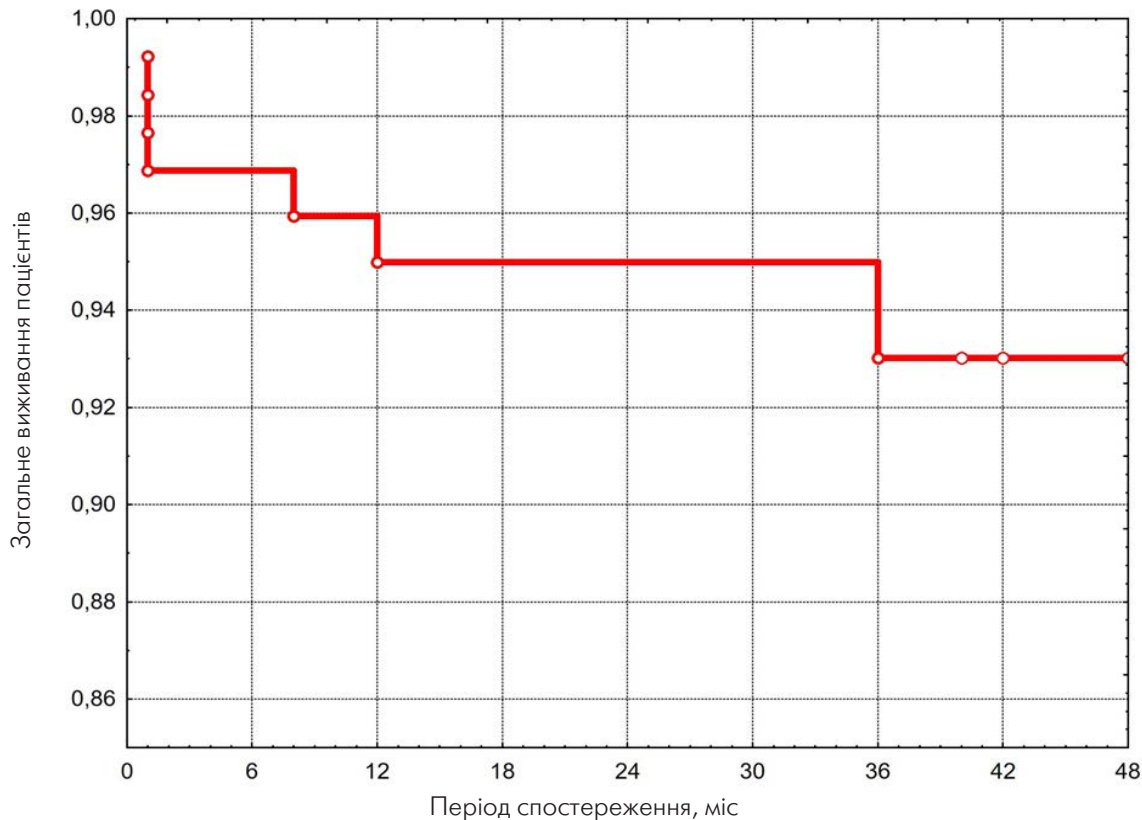


Рис. 1. Показники загального виживання пацієнтів із симптомами NSTEMI (загальна група), які були залучені в дослідження (як мінімум проведено загальноклінічне обстеження та коронаровентрикулографія на етапі залучення в дослідження).

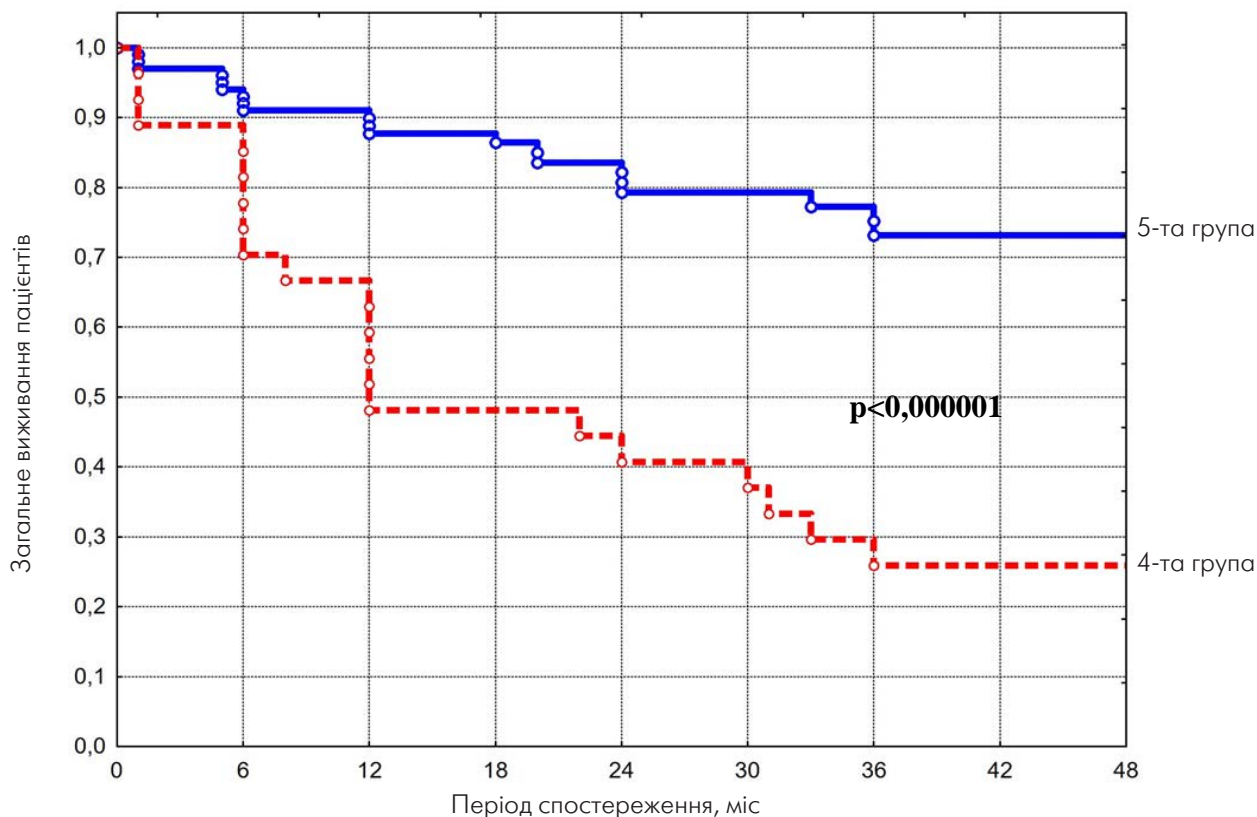


Рис. 2. Показники виживання без серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із симптомами NSTEMI в 4-й (червона пунктирна лінія) та 5-й (синя суцільна лінія) групах. Тут і далі для визначення виживання в 4-й і 5-й групах використовували метод Каплана – Мейєра; для статистичної обробки показників – тест Гехана – Вілкоксона.

ЛКА – у 62 пацієнтів, ураження ОГ ЛКА – у 28 пацієнтів, ураження ПКА – у 38 пацієнтів.

Усього за час дослідження коронарне стентування було виконано 69 ургентним та плановим пацієнтам із NSTEMI. Кількість і моделі коронарних стентів, імплантованих пацієнтам, наведені в *табл. 2*. У 35 пацієнтів відповідно до показань було імплантовано кілька (від 2 до 5) стентів різних моделей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Одним із завдань нашого дослідження було визначити вплив коронарної ревазуляризації (в основному, коронарного стентування) на виживання пацієнтів з NSTEMI порівняно з групою контролю. Для цього ми розділили всіх пацієнтів на кілька груп.

Аналіз виживання почали з визначення загального виживання пацієнтів, які увійшли в дослідження з діагнозом NSTEMI, незалежно від часу госпіталізації (*рис. 1*), методу лікування та інших

вихідних показників. Загальна група охоплювала такі групи: пацієнтів після ургентного ПКВ ($n=28$), пацієнтів, яким стентування було проведено вже після перенесених гострих коронарних подій у різні періоди від початку симптомів ($n=61$), пацієнтів, яким провели пряме хірургічне втручання ($n=12$), пацієнтів, яким з інвазивних процедур проводили тільки коронарографію (група контролю, $n=27$). На початок аналізу ми планували переконатися в тому, що пацієнти, які увійшли в дослідження, справді мають смертність у перший рік (також і в більш пізній період спостереження), порівнянну з такою в пацієнтів із симптомами STEMI у стаціонарі після проведення реперфузійної терапії (*див. рис. 1*). У результаті виявлено, що через рік після проведення інвазивної діагностики та лікування (використовували як ізольовану медикаментозну терапію, так і перкутанні процедури на тлі оптимальної медикаментозної терапії) загальне виживання всіх пацієнтів, залучених у дослідження, становило 95 % у перший рік та 93 % через 4 роки спостереження, іншими словами загальна смертність від моменту госпі-

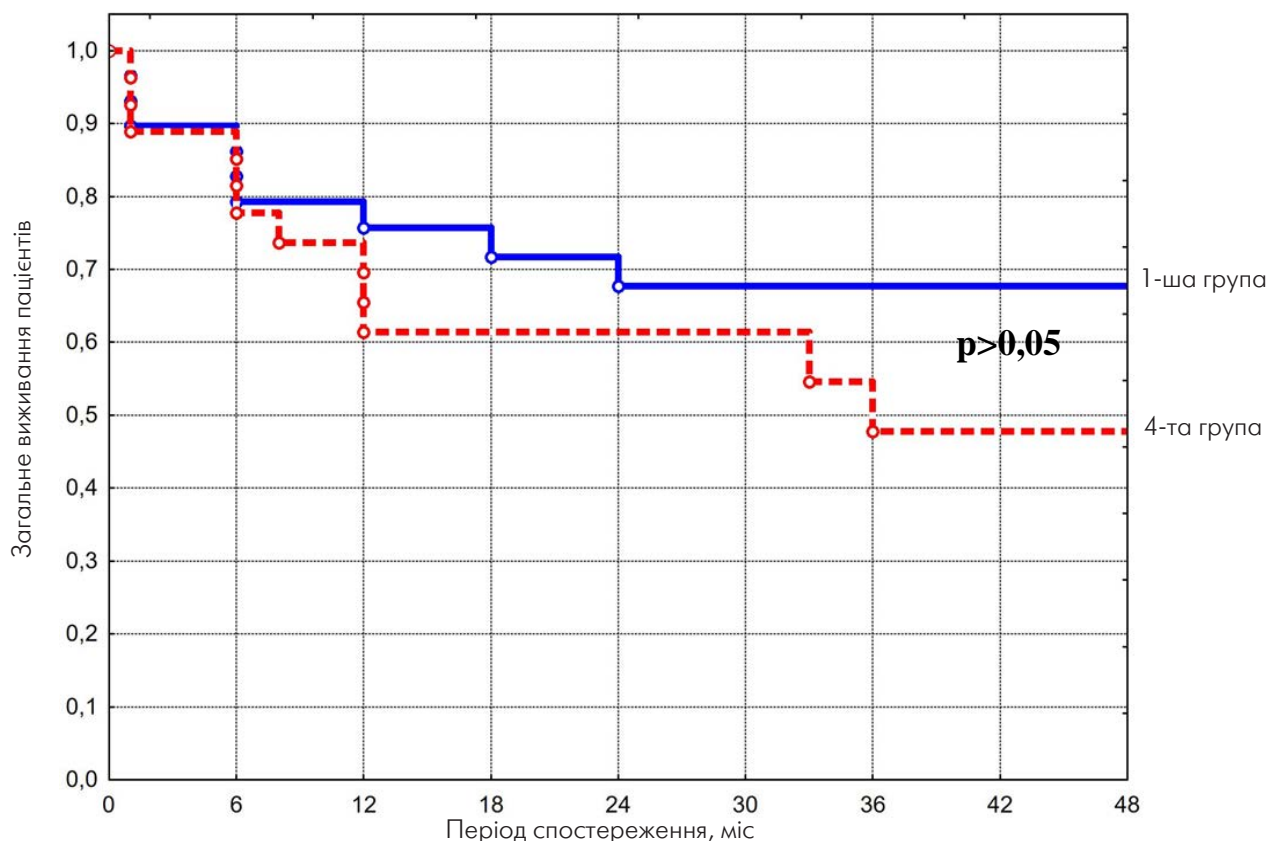


Рис. 3. Показники виживання без смертності та ГКС в пацієнтів із симптомами NSTEMI в 1-й (суцільна лінія) та 4-й (пунктирна лінія) групах.

талізації для діагностики та лікування становила 5 % у перший рік та 7 % через 4 роки спостереження (див. рис. 1). Ці дані підтверджують реалістичність групи пацієнтів і свідчать про складність ефективної терапії і важливість розподілу пацієнтів на групи ризику для оптимізації терапії.

Крім летальності та смертності, найважливішим показником ефективності лікування і складності захворювання є кількість серйозних кардіоваскулярних подій (major adverse cardiac events, MACE), що складається з показників: смерть, повторний інфаркт міокарда, ГПМК, рестеноз / стабільна стенокардія). Цей показник був використаний для аналізу результатів лікування пацієнтів з NSTEMI у різних групах порівняння. Насамперед, проаналізовано групу реваскуляризації (5-та група), тобто проведено аналіз результатів лікування тих пацієнтів, яким з метою відновлення адекватної перфузії міокарда на тлі оптимальної медикаментозної терапії було виконано будь-яку реваскуляризацію (стенування / аортокоронарне шунтування), ця узагальнена група складалася з таких груп пацієнтів: пацієнтів після ургентних ПКВ (n=28), пацієнтів, яким стентування було проведено вже після перенесених гострих коро-

нарних подій у різні періоди від початку симптомів (n=61), пацієнтів, яким виконали пряме хірургічне втручання (n=12) (рис. 2). Для порівняння ефективності лікування використовували контрольну групу (n=27) – хворих, яким не проводили ніяких інвазивних та хірургічних втручань, крім коронарографії. У результаті було отримано статистично значущу різницю за виживанням без MACE ($p=0,000001$) між двома групами за 48 місяців спостереження. Цей факт вкотре підтверджує ефективність реваскуляризації міокарда в пацієнтів з NSTEMI як основного компонента стратегії лікування будь-якого ГКС. Незважаючи на високу адаптивну здатність оптимальної медикаментозної терапії забезпечити ефективну адаптацію міокарда і його кровоносної системи для стабілізації стану та зниження ймовірності повторних дестабілізацій, доповнення процедури реваскуляризації статистично значуще поліпшує прогноз, знижує комбінований показник MACE в період спостереження за пацієнтами (до 48 місяців) (див. рис. 2).

Для визначення ізолюваного впливу перкутанних процедур на повторне виникнення ГКС був проведений аналіз показників виживання без смерті та ГКС у період спостереження. Для прове-

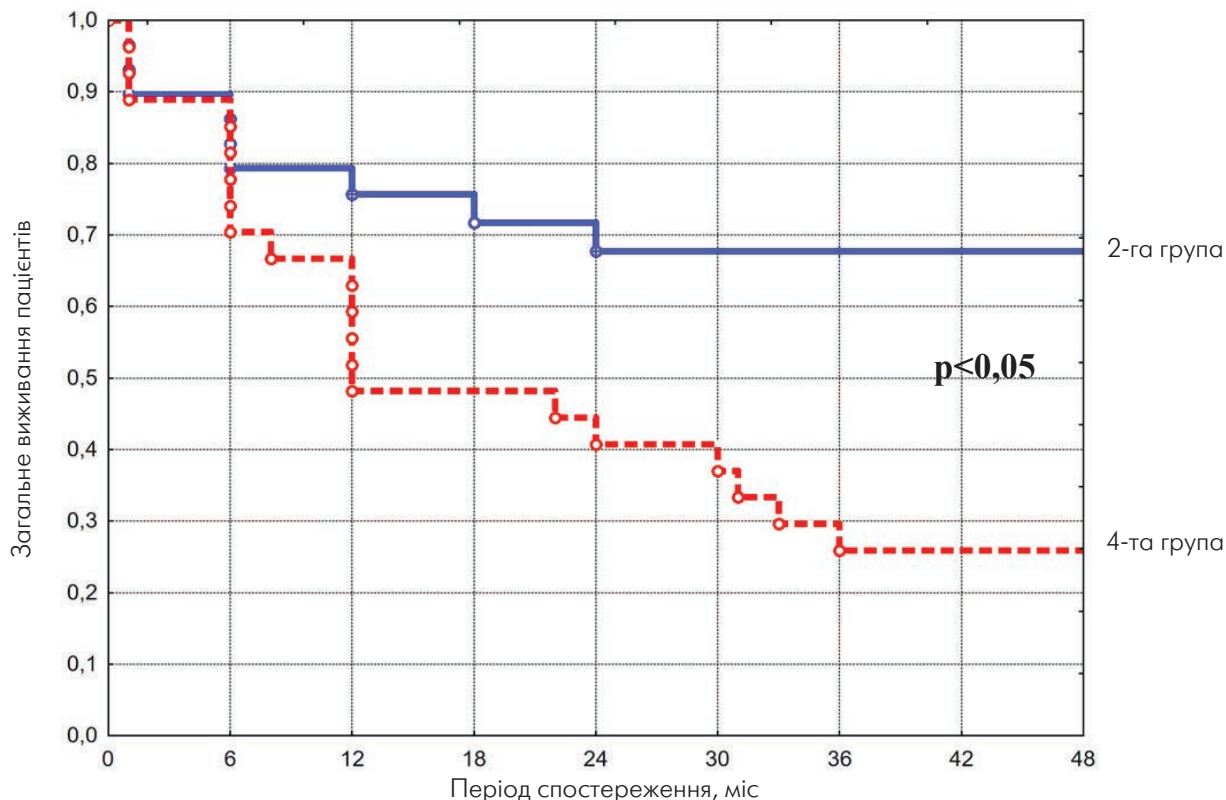


Рис. 4. Показники виживання без серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із симптомами NSTEMI в 2-й (суцільна лінія) та 4-й (пунктирна лінія) групах.

дення такого аналізу використовували дві групи: 1-шу (n=28) – пацієнтів після ургентних ПКВ, 4-ту (n=27) – групу контролю, тобто пацієнтів, яким з інвазивних процедур проводили тільки коронарографію (рис. 3).

У результаті аналізу не вдалося виявити статистично значущу різницю щодо сукупної кількості випадків смерті та повторних ГКС у пацієнтів після ургентного коронарного стентування та групи контролю протягом 48 місяців спостереження (1-ша і 4-та групи). Насамперед, причина може бути в невеликій кількості пацієнтів, залучених у дослідження, що не дозволило повноцінно оцінити перевагу ургентної ревазуляризації за цими показниками. Незважаючи на тенденцію до зменшення показника смертності та повторних випадків нефатального ГКС у групі ургентних стентувань (1-ша група) порівняно з групою контролю (4-та група), ми не отримали статистично значущих переваг котроїсь із груп (див. рис. 3).

Однак отримані цікаві дані при аналізі MACE (смерть, повторний інфаркт міокарда, ГПМК, рестеноз (стабільна стенокардія)) у групах: 1-ша – група ургентного стентування – пацієнти з NSTEMI, яким було виконано ургентне стентування в перші 72 години від початку розвитку симпто-

мів під час діагностичної коронарографії ad hoc; 4-та – групою контролю – пацієнти з NSTEMI, яким проводилася тільки коронарографія з метою визначення коронарної анатомії, а реконструкцію КА не здійснювали з тих чи інших причин (рис. 4).

Кількість серйозних кардіоваскулярних подій була статистично значущо меншою в групі пацієнтів, яким проводили ургентне стентування (1-ша група, n=28), порівняно з групою контролю (4-та група, n=27). Цей факт пояснюється, насамперед, відновленням адекватного кровоплину в інфарктозалежній КА, а в більшості випадків і повною ревазуляризацією міокарда в пацієнтів з NSTEMI.

Відновлення адекватного кровопостачання в інфарктній зоні, особливо в пацієнтів зі стенозуювальними ураженнями КА та виявленим гіпокінезом у зоні кровопостачання ураженої артерії, сприяє відновленню функції міокарда і, як наслідок, усуненню симптомів стенокардії. Використання в клінічній практиці сучасних стентів з медикаментозним покриттям (DES) суттєво знижує ймовірність утворення рестенозу, що разом із усуненням стенокардії забезпечує тривалу ремісію симптомів захворювання та рідкісні випадки внутрішньокоронарного тромбозу (тромб може

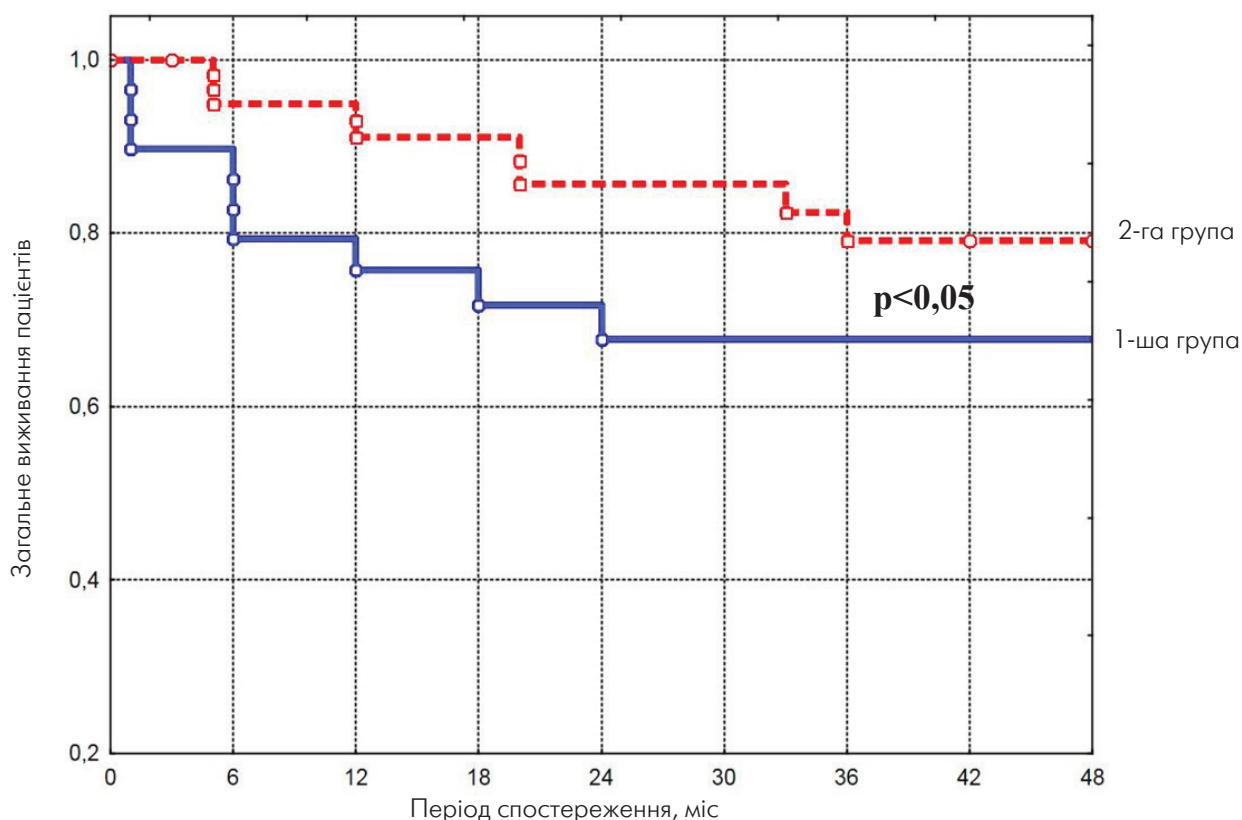


Рис. 5. Показники виживання без серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із симптомами NSTEMI в об'єднаній 2-й (пунктирна лінія) та 1-й (суцільна лінія) групах.

утворитися або на погано ендотелізованому сегменті стента, або в результаті виникнення рестенозу в місці встановленого стента).

Наведені факти значно знижують потребу пацієнтів у повторних госпіталізаціях та статистично значуще збільшують толерантність до фізичного навантаження. Рекомендована антиагрегантна терапія на тлі адекватної ліпідознижувальної терапії закріплює зазначені ефекти (див. рис. 4).

Якщо розширити групи для аналізу та поділити пацієнтів залежно від часу проведення втручання та початку симптомів NSTEMI, то можна визначити переваги й недоліки ранньої і пізньої реваскуляризації пацієнтів цих груп з використанням показника MACE (що складається з показників: смерть, повторний інфаркт міокарда, ГПМК, рестеноз (стабільна стенокардія)) (рис. 5).

З цією метою ми розділили пацієнтів на групи: ургентного стентування – пацієнти з NSTEMI, яким було виконано ургентне стентування в перші 72 год від початку розвитку симптомів під час діагностичної коронарографії ad hoc (1-ша група, $n=28$), та планового стентування – пацієнти з NSTEMI, які звернулися по допомогу в плановому порядку та яким стентування було виконано не

пізніше ніж через 3–6 місяців, але й не раніше ніж через 72 години від початку симптомів (2-га група, $n=61$) (див. рис. 5).

У результаті аналізу MACE виявлено, що в групі ургентного стентування (1-ша група, $n=28$), незважаючи на нечисленність групи, кумулятивне виживання за період спостереження було статистично значуще ($p < 0,05$) вищим, ніж у групі планового стентування в пацієнтів, які перенесли ГКС без стійкої елевачії сегмента ST недавно (2-га група, $n=61$, див. рис. 5). Що підтверджує загальну тенденцію ранньої реваскуляризації пацієнтів із симптомами NSTEMI. Однак невелика різниця щодо виживання з використанням такого, найбільш «тонкого» інструменту аналізу, як MACE, свідчить про те, що цілком можливо використовувати методику пізньої реваскуляризації пацієнтів з NSTEMI (наприклад, на відміну від STEMI) у стабільних хворих. Група планового стентування – це результат природної селекції найбільш стабільних пацієнтів з помірними ризиками ускладнень у гострий період захворювань, які пройшли «фільтр часу» (іншими словами, за період після перших симптомів до проведення вихідної коронарографії, на тлі оптимальної медикаментозної терапії, найбільш складні й нестабільні пацієнти не

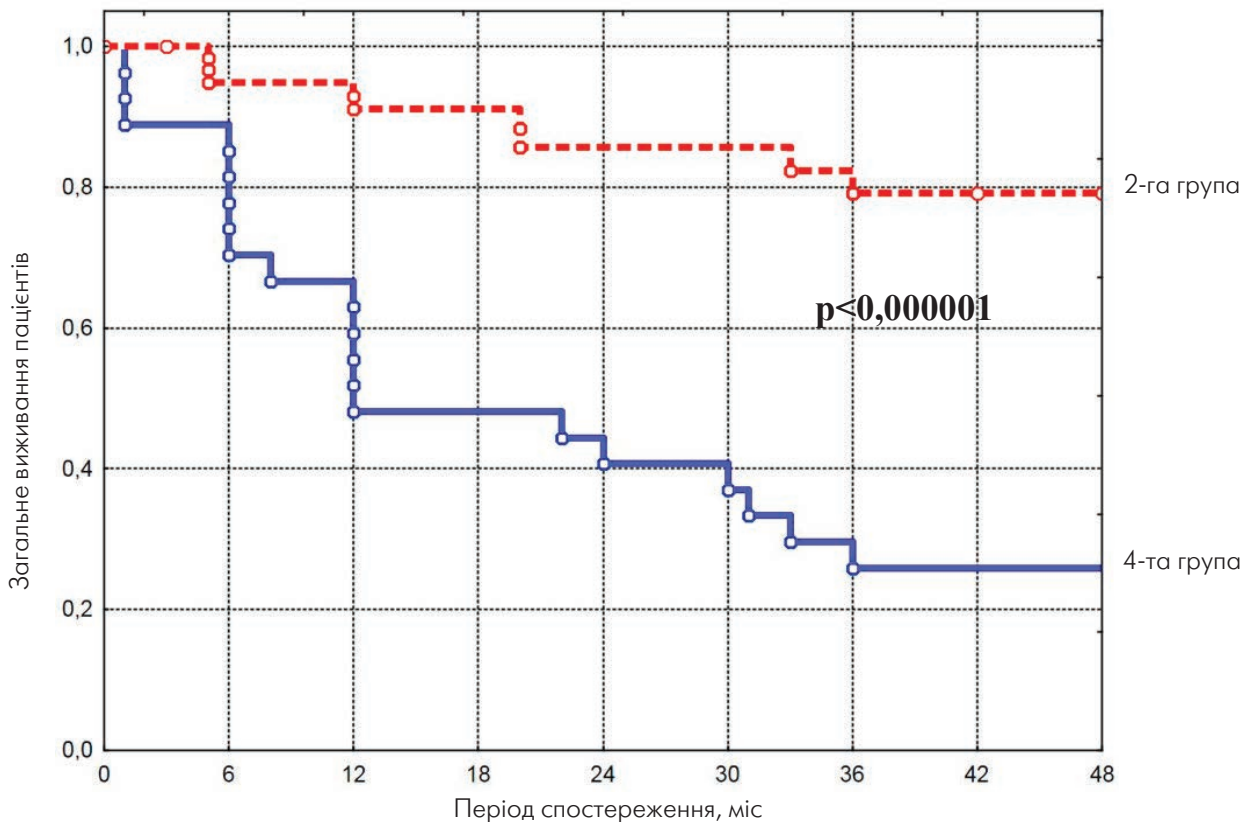


Рис. 6. Показники виживання без серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із симптомами NSTEMI в 2-й (пунктирна лінія) та 4-й (суцільна лінія) групах.

потрапили в групу планових, у результаті виникнення ускладнень).

Зовсім інша ситуація спостерігається при аналізі MACE у групах планового стентування та групі контролю. У групу планового стентування увійшли пацієнти з NSTEMI, які звернулися по допомогу в плановому порядку, та яким стентування було виконано не пізніше ніж через 3–6 місяців, але й не раніше ніж через 72 години від початку симптомів (2-га група, $n=61$) (рис. 6), а групу контролю ($n=27$) становили пацієнти, яким не проводили ніяких інвазивних та хірургічних втручань, крім коронарографії (див. рис. 6).

При порівнянні зазначених груп пацієнтів з NSTEMI була виявлена статистично значуща ($p < 0,000001$) різниця щодо кількості MACE за період спостереження (див. рис. 6). Безумовно, порівняння результатів лікування ургентних пацієнтів з плановими не завжди доцільне, однак у цьому випадку порівняння підтверджує той факт, наскільки важлива селекція NSTEMI для їхньої ефективної терапії. Адже пацієнти, які надійшли в «плановому» порядку, – це, практично, ті хворі, які пройшли «природний фільтр» щодо факторів ризику та в яких ці ризики не були реалізовані. Іншими словами, відстрочену перку-

танну терапію в пацієнтів з помірними факторами ризику, або в пацієнтів, які були ефективно стабілізовані на тлі оптимальної медикаментозної терапії, цілком можливо проводити в більш пізній період у тому випадку, якщо це було неможливо зробити в першу добу від початку захворювання.

Описаний факт підтверджується і при аналізі показників виживання без смертності та нефатальних ГКС (рис. 7). Для визначення ізольованого впливу перкутанних процедур на повторне виникнення ГКС був проведений аналіз показників виживання без смертності та нефатальних ГКС у період спостереження. Для проведення такого аналізу використовували дві групи: 2-га група – група планового стентування – пацієнти з NSTEMI, які звернулися по допомогу в плановому порядку, та яким стентування було виконано через 72 год і пізніше; 4-та група – група контролю – пацієнти з NSTEMI, яким проводили тільки коронарографію з метою визначення коронарної анатомії, а стентування не проводили з тих чи інших причин (див. рис. 7). При порівнянні зазначених груп пацієнтів з NSTEMI була виявлена статистично значуща ($p < 0,000001$) різниця щодо кількості MACE за період спостереження (див. рис. 7). Статистично значуща різниця при аналізі виживання без смерт-

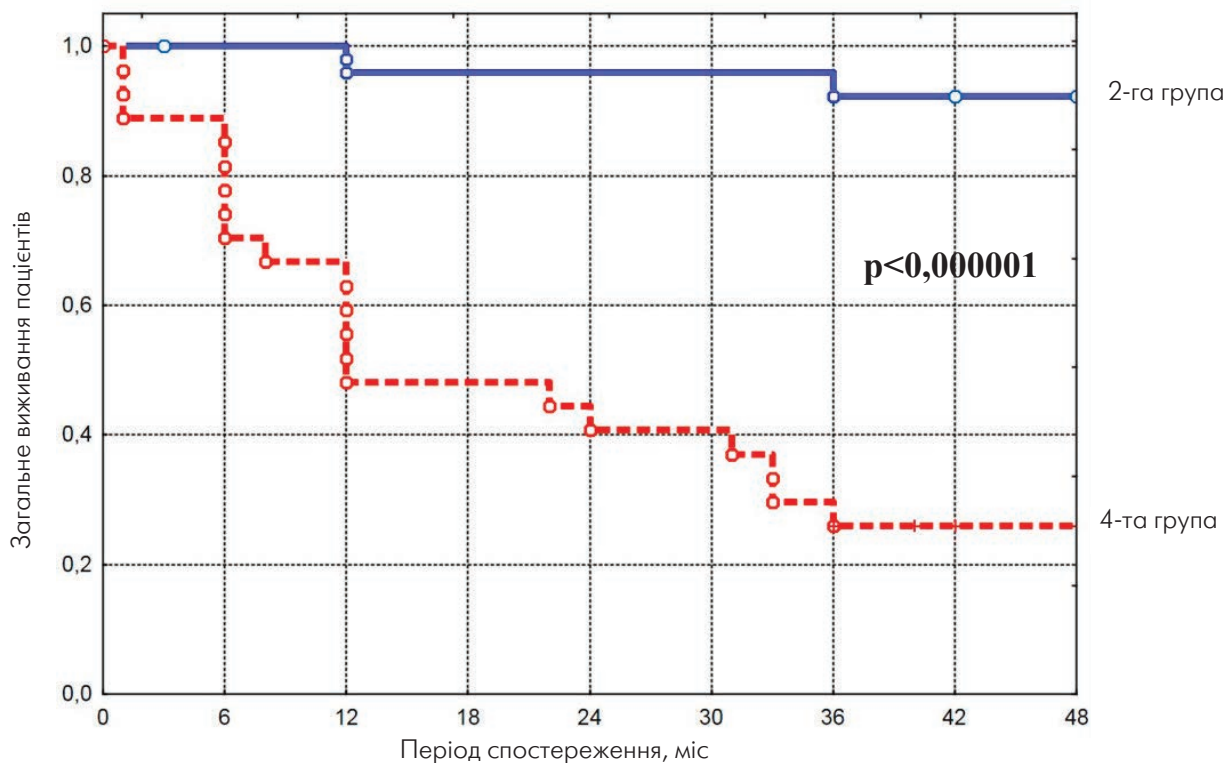


Рис. 7. Показники виживання без смертності та гострих коронарних синдромів у пацієнтів із симптомами NSTEMI в 2-й (суцільна лінія) та 4-й (пунктирна лінія) групах.

ності та нефатальних ГКС підтверджує той факт, що відтерміноване ПКВ у стабілізованих пацієнтів, яким не вдалося провести його в перші години від початку дестабілізації, буде ефективним.

На завершальному графіку (рис. 8) представлено аналіз показників виживання без серйозних кардіоваскулярних подій пацієнтів із симптомами NSTEMI у 2-й групі порівняно з об'єднаною групою (1-ша група та 4-та група) з метою визначення різниці щодо ефективності лікування пацієнтів з NSTEMI з наявністю факторів ризику (ургентні пацієнти, яким проведено стентування, і група контролю) та стабілізованих пацієнтів (група планового стентування) (див. рис. 8).

З цією метою в аналізі використовували: 1-ша група – група ургентного стентування – пацієнти з NSTEMI, яким було виконано ургентне стентування в перші 72 год від початку розвитку симптомів під час діагностичної коронарографії ad hoc; 2-га група – група планового стентування – пацієнти з NSTEMI, які звернулися по допомогу в плановому порядку, та яким стентування було виконано через 72 год і пізніше; 4-та група – група контролю – пацієнти з NSTEMI, яким проводилася тільки коронарографія з метою визначення коронарної анатомії, а реконструкція КА не проводилася з тих чи інших причин (див. рис. 8).

При порівнянні зазначених груп пацієнтів з NSTEMI була виявлена статистично значуща ($p < 0,00009$) різниця щодо кількості MACE за період спостереження (див. рис. 8). Ці дані вкотре підтверджують факт обов'язкової інвазивної діагностики та подальшої реваскуляризації пацієнтів з NSTEMI, особливо з високим ризиком (4-та група, група контролю). Навіть якщо цю групу посилити пацієнтами після ургентної реваскуляризації (1-ша група), що приведе до створення групи ургентної об'єднаної, ми не зможемо отримати подібних результатів лікування стабілізованих пацієнтів (2-га група, група планового стентування) (див. рис. 8). Лише в разі ургентного стентування всіх пацієнтів з високим ризиком можна отримати дані, зіставні з результатами лікування планових пацієнтів.

На загальному графіку (див. рис. 8) показані всі досліджувані групи при аналізі MACE за період спостереження. На графіку представлені основні групи пацієнтів з NSTEMI, які трапляються в клінічній практиці та поділяються за ступенем ризику ускладнень і принципами лікування. Отже, найменш ефективна ізольована стабілізація пацієнтів з високим ризиком ускладнень (4-та група, група контролю), наступна категорія пацієнтів – це група, в якій частині пацієнтам проведена пер-

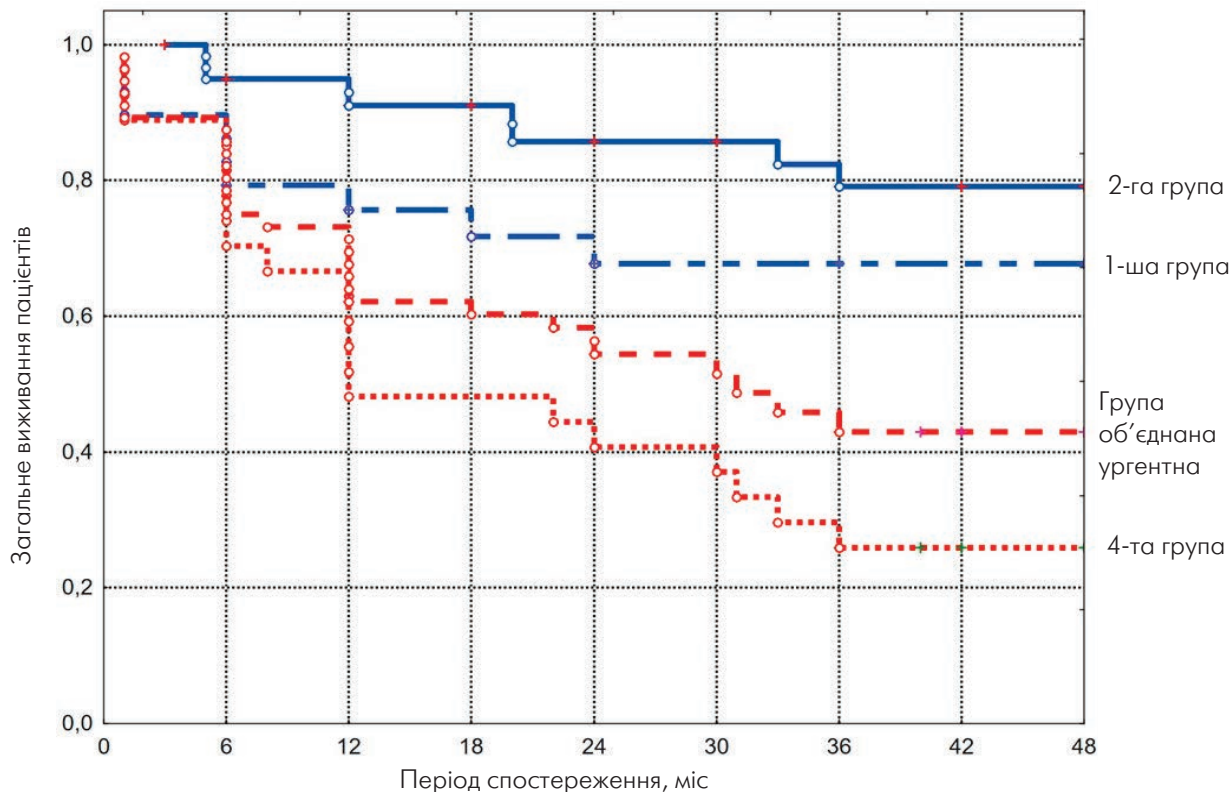


Рис. 8. Показники виживання без серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із симптомами NSTEMI в 1-й, об'єднаній ургентній (1-ша та 4-та), 2-й та 4-й групах.

кутанна реваскуляризація міокарда, а частина продовжувала отримувати оптимальну медикаментозну терапію (1-ша і 4-та група, об'єднана група), наступна за ефективністю на графіку представлена група пацієнтів, яким проведено ургентне стентування (1-ша група, ургентного стентування), і, нарешті, остання група пацієнтів з NSTEMI, яким стентування проведено в більш пізній період після повної стабілізації (2-га група, група планового стентування).

ВИСНОВКИ

1. Ефективність лікування та частота виникнення серйозних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST статистично значуще залежить від наявності в стратегії лікування перкутанних і хірургічних методик реваскуляризації. Незважаючи на високу адаптивну здатність оптимальної медикаментозної терапії забезпечити ефективну адаптацію міокарда та його кровоносної системи для стабілізації стану і зниження ймовірності повторних дестабілізацій, доповнення процедури реваскуляризації статистично значуще

поліпшує прогноз, статистично значуще знижує комбінований показник MACE в період спостереження за пацієнтами (до 48 місяців) порівняно з групою контролю ($p=0,000001$).

2. При прямому порівнянні групи ургентного коронарного стентування (протягом 72 годин від початку симптомів) пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST з дуже високим та високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень (GRACE Score > 140 балів – 43 %) виявлено статистично значущу розбіжність щодо кількості серйозних кардіоваскулярних подій за 48 місяців спостереження ($p<0,05$) порівняно з групою контролю (GRACE Score > 140 балів – 56 %, пацієнти, яким, крім коронарографії, не проводили жодних перкутанних або хірургічних втручань).

3. Віддалені результати стентування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST з високим ризиком ускладнень (група ургентного стентування) не мали переваг перед результатами лікування стабільних пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST (група планового стентування) після їх ефективної стабілізації на тлі оптимальної медикаментозної терапії. При

порівнянні частоти виникнення серйозних кардіоваскулярних подій у цих двох групах слабо статистично значущу перевагу ($p < 0,05$) було виявлено в групі стабілізованих пацієнтів, що повністю підтверджує стратегію стратифікації

хворих з нестабільним коронарним кровоплином на групи ризику ускладнень. Однак ургентні втручання абсолютно показані пацієнтам з високим ризиком ускладнень у перші дні від початку симптомів дестабілізації.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз матеріалу, формулювання висновків – М.С.; збір матеріалу – Ю.К.; статистичне опрацювання даних, огляд літератури – С.Ч.; написання статті – М.С., Ю.К., С.Ч.

Література

1. Badings EA, Dambrink JH, van Wijngaarden J, et al. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *Euro Intervention*. 2013; 9:54–61.
2. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–75.
3. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74.
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
5. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1222–30.
6. Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014;100(7):582–9.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–77.
8. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
9. Khera S, Kolte D, Gupta T, et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961–72.
10. Kristensen SD, Fajadet J, Sokolov M, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957–70. doi:10.1093/eurheartj/ehf529.
11. Marino P, Zanolla L, Zardini P (GISSI). Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1149–58.
12. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40–7.
13. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908–17.
14. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, et al. Immediate versus delayed invasive intervention for non-STEMI patients: the RIDDLE-NSTEMI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:541–9.
15. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947–54.
16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–322.
17. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:1593–9.
18. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2101–8.
19. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998–1006.
20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
21. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445.
22. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in

- patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26:18–26.
23. Thiele H, Rach J, Klein N, et al. LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous Coronary Intervention Trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J.* 2012;33:2035–43.
 24. Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, et al. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a topographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1506–13.
 25. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232–45.
 26. Warren SE, Royal HD, Markis JE, et al. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:12–9.
 27. White HD, Cross DB, Elliott JM, et al. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:61–7.
 28. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943–57.

Features of changes in cumulative survival of patients with acute coronary syndrome presenting without elevation of ST segment, who underwent percutaneous coronary interventions at various periods from the onset of symptoms

M.Yu. Sokolov, Yu.V. Kashuba, S.O. Chaychuk

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

The aim – to evaluate the effect of myocardial revascularization performed on patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) at different times from the onset of symptoms, on ultrasound of left ventricular contractility (LV) and on the functional class of angina after 12 months of follow-up of these patients.

Materials and methods. Patients with acute myocardial infarction (AMI) without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) enrolled in the study (n=128) were divided into groups according to the time of revascularization (urgent or planned revascularization) and the method of revascularization (coronary stenting or shunting) on 5 groups, including the group of NSTEMI patients who did not undergo stenting. Group 1 consisted of patients (n=28) who underwent urgent coronary angiography and ad hoc stenting in the first 72 hours after the onset of symptoms. Group 2 included patients (n=61) who underwent coronary angiography and stenting routinely after 72 hours or more (up to several months of onset of symptoms). Group 3 included patients (n=12) who underwent routine coronary artery bypass grafting. Group 4 consisted of patients (n=27) who did not undergo revascularization after coronary angiography («control group»). And, finally, the 5th group, which consisted of patients of the above groups (n=101), who underwent any revascularization.

Results and discussion. The effectiveness of treatment and the incidence of serious coronary events in NSTEMI patients significantly depend on the availability of percutaneous and surgical revascularization techniques in the treatment program. Supplementation of the revascularization procedure significantly improves the prognosis, significantly reduces the combined rate of MACE during the observation period of patients (up to 48 months) compared with the control group (p=0.000001).

A direct comparison of the group of urgent coronary stenting (within 72 hours from the onset of symptoms) of NSTEMI patients with GRACE Score > 140 points, revealed a significant difference in the number of serious cardiovascular events at 48 months of follow-up (p<0.05), compared with the control group GRACE Score > 140.

Conclusions. Long-term stenting results of NSTEMI patients at high risk of complications (emergency stenting group) did not take precedence over the results of treatment of stable NSTEMI patients (planned stenting group) after their effective stabilization on the background of optimal drug therapy. When comparing the MACE of these two groups, a weakly significant advantage (p<0.05) was found in the group of stabilized patients, which fully confirms the strategy of stratification of patients with unstable coronary blood flow to groups at risk of complications. However, urgent interventions are absolutely indicated for patients at high risk of complications in the first days after the onset of destabilization symptoms.

Key words: acute coronary syndrome without ST segment elevation, coronary angiography, coronary stenting, cumulative survival, GRACE Score.

УДК 616.127-005.8+616-056.52:616.155.3-097.36:547.964]-07-038
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.2232>

Роль біомаркерів NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням

О.Є. Лабінська, О.Ю. Барнетт, М.П. Галькевич, Ю.Г. Кияк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета роботи – з'ясувати діагностичну цінність показників NT-proBNP (N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду) та ST2 (стимулювальний фактор росту, що експресується геном 2) і визначити їх прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

Матеріали і методи. Усі пацієнти були розподілені на три групи залежно від маси тіла: I групу становили 52 пацієнти з нормальною масою тіла (середній вік $(60,83 \pm 11,94)$ року); II групу – 51 пацієнт з надлишковою масою тіла (середній вік $(62,04 \pm 8,55)$ року); III групу – 55 пацієнтів з ожирінням I–III ступеня (середній вік $(60,96 \pm 11,31)$ року). Для детальнішого дослідження було відібрано 60 пацієнтів, у яких додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Biomedica і Presage ST2 assay при госпіталізації і на 10-ту добу захворювання.

Результати та обговорення. Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного лікування вибірку із загальної групи ретельно обстежених пацієнтів ($n=60$) було розподілено на дві групи: А ($n=22$) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, Б ($n=38$) – пацієнти, у яких ГІМ був без ускладнень. При госпіталізації середні показники NT-proBNP були незначно вищими в пацієнтів із ССУ (група А) $(612,8 [489,5; 860,4]$ пг/мл) порівняно з пацієнтами без ССУ (група Б) $(598,6 [326,6; 913,1]$ пг/мл, $p>0,05$). При повторному визначенні біомаркера NT-proBNP в обох групах пацієнтів спостерігали суттєве його зниження ($p<0,01$) незалежно від перебігу ГІМ: на $44,52\%$ – у групі А та $68,24\%$ – у групі Б. Однак рівні NT-proBNP у пацієнтів групи А на 10-ту добу спостереження статистично значуще переважали відповідні показники осіб групи Б ($p<0,05$). При госпіталізації середні показники ST2 були статистично значуще вищими в пацієнтів із виявленими ССУ $(61,1 [44,8; 133,6]$ нг/мл – група А) порівняно з пацієнтами без ускладнень $(40,8 [33,1; 64,3]$ нг/мл – група Б, $p<0,05$). При повторному визначенні біомаркера ST2 в обох групах пацієнтів спостерігали значне ($p<0,001$) його зниження: відповідно до $23,7 [18,8; 28,3]$ нг/мл і $24 [19,7; 28,7]$ нг/мл, без статистично значущої різниці між групами.

Висновки. Біомаркер ST2 можна розглядати як предиктор виникнення ССУ в пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST у ранній післяінфарктний період. Значення NT-proBNP у пацієнтів, в яких виникали ускладнення в ранній післяінфарктний період, залишаються на 10-ту добу спостереження статистично значуще вищими порівняно з відповідними в пацієнтів, у яких небажані події не виникали. Наявність ожиріння погіршує перебіг ГІМ з елевацією сегмента ST: у таких пацієнтів вищі значення біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 (у дебюті захворювання) і частіше виникають ускладнення в ранній післяінфарктний період (у групі з ускладненнями ожиріння відзначали статистично значуще частіше, ніж серед осіб групи без ускладнень, $p=0,02$).

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ожиріння, серцева недостатність, NT-proBNP, ST2.

Зметою діагностики та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань, окрім визначення серцевих тропонінів, у клінічній практиці все частіше використовують нові біомаркери ураження міокарда, які свідчать про наявність ішемії, активність запалення, міокардіальне розтягнення та ремоделювання інтерстицію [2, 27, 34].

Загально визнаним на сьогодні маркером серцевої недостатності (СН) є мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide (BNP)), який синтезується в шлуночках серця при розтягненні кардіоміоцитів. Відомі й інші представники цієї групи гормонів – передсердний натрійуретичний пептид, що відображає секреторну активність передсердь у відповідь на розтягнення їхніх стінок, а також натрійуретичний пептид С-типу, який синтезується в ендотелії судин [2, 6].

Механізм зростання вмісту в крові мозкового натрійуретичного пептиду остаточно не з'ясований, однак вважають, що основним стимулятором синтезу та секреції BNP є стрес кардіоміоцитів, зумовлений ішемією міокарда, навіть за відсутності некрозу або дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Утворенню BNP сприяє дилатація шлуночків, зумовлена підвищенням тиску в камерах серця [37]. Збільшення систолічного напруження стінок ЛШ та його діастолічне перерозтягнення розглядаються на сьогодні як провідна причина підвищення концентрації BNP у плазмі крові [13].

BNP секретується міоцитами у вигляді пептиду-попередника pro-BNP, який розщеплюється на біологічно активний гормон – натрійуретичний пептид (BNP) та N-кінцевий неактивний пептид (NT-proBNP) [18, 38]. Перевага надається визначенню в крові NT-proBNP, оскільки для нього характерна більша стабільність *in vitro*, менша біологічна варіабельність, триваліший період напіввиведення та вища концентрація в крові порівняно з BNP [1].

Рівень NT-proBNP у крові підвищується впродовж перших 24 год з моменту виникнення інфаркту міокарда (ІМ). У випадку трансмурального ураження міокарда на 5-ту добу захворювання концентрація NT-proBNP у крові може повторно зростати, що пов'язують із подальшим післяінфарктним ремоделюванням ЛШ [21]. Визначення рівня BNP у крові сприяє ранньому виявленню осіб, у яких є загроза виникнення гострої СН. Цей біомаркер може характеризувати і віддалений прогноз пацієнтів, зокрема за наявності безсимптомного перебігу СН [31]. Таким чином, його показники можуть мати прогностичне значення щодо виникнення як гострої, так і хронічної СН.

Концентрацію NT-proBNP визначають також з метою оцінювання ефективності лікування. Зниження рівня цього показника в плазмі крові свідчить про сприятливий перебіг і кращий про-

гноз захворювання, зі зменшенням ризику ускладнень і повторних госпіталізацій. Відомо, що на рівень NT-proBNP впливають такі фактори, як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), функціональний стан нирок, добовий дисбаланс гормонів та наявність інфекційних захворювань [1, 7]. Встановлено, що рівень NT-proBNP у крові вищий за наявності ожиріння, тож визначення цього показника є доцільним для оцінювання прогнозу в пацієнтів з гострим ІМ та ожирінням [30].

ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Він має дві основні ізоформи: трансмембранну форму – ST2 ліганду (ST2L) та секреторну розчинну форму ST2 (sST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (ІЛ-33). У відповідь на механічний стрес або пошкодження міокарда виробляється ІЛ-33, який своєю чергою з'єднується із ST2L, запускаючи кардіопротекторний каскад, що запобігає фіброзу, ремоделюванню серця та виникненню СН, у той час як sST2, навпаки, блокує цей кардіопротекторний ефект [28]. При пошкодженні кардіоміоцитів виділяються обидві ізоформи ST2, однак переважає розчинна [4]. В умовах норми середня концентрація ST2 становить 18 нг/мл, а концентрація цього біомаркера понад 35 нг/мл вказує на підвищений ризик виникнення СН. Зростання концентрації ST2 у циркулюючій крові свідчить про високий ризик виникнення небажаних подій – повторних госпіталізацій та навіть смерті пацієнтів, не лише за наявності кардіоваскулярних захворювань і СН, а й у широкій популяції осіб загалом.

Згідно з даними літератури рівень ST2, що циркулює у крові, асоціюється з підвищеним ризиком смерті від СН в пацієнтів із «недиференційованим» боєм за грудниною; цей ризик особливо високий в осіб з ішемічною хворобою серця, зокрема за наявності гострого інфаркту міокарда (ГІМ), як з елевацією сегмента ST, так і без елевації. Визначення цього біомаркера дає можливість поліпшити тактику ведення пацієнтів з ІМ, як у ранній, так і у віддалений післяінфарктний період, що є особливо важливим за наявності коморбідної патології, зокрема ожиріння або надлишкової маси тіла [12, 29].

Мета роботи – з'ясувати діагностичну цінність показників NT-proBNP та ST2 і визначити їх прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 158 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (121 чоловік і 37 жінок), госпіталізо-

Таблиця 1

Характеристика та антропометричні показники обстежених пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (M±SD)

Показник	I група (n=52)	II група (n=51)	III група (n=55)
Вік, роки	60,83±11,94	62,04±8,55	60,96±11,31
Маса тіла, кг	71,68±6,06	83,74±8,05*	98,92±9,07#°
Зріст, см	172,97±6,29	173,02±7,68	169,91±7,85#°
ІМТ, кг/м ²	23,92±0,91	28,02±1,55*	34,37±3,69#°

* – статистична значущість різниці показників I та II груп (p<0,01); # – статистична значущість різниці показників I та III груп (p<0,01); ° – статистична значущість різниці показників II та III груп (p<0,01).

ваних у відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги»» упродовж 2020–2021 рр. Критеріями залучення в дослідження були: верифікований діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST та підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам проводили стандартні лабораторні обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження з оцінкою ліпідного спектра), ЕКГ-обстеження з реєстрацією 12 відведень, а також ехокардіографію (ЕхоКГ). Для оцінювання стану коронарних артерій (передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) та обвідна гілка (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), права коронарна артерія (ПКА), діагональні гілки) в усіх досліджуваних осіб проводили селективну коронароангіографію. Гемодинамічно значущим вважали стеноз 50–90 %, критичним – більше 90 %.

Усі пацієнти були розподілені на три групи залежно від маси тіла (табл. 1): I група – 52 пацієнти з нормальною масою тіла (середній вік (60,83±11,94) року); II група – 51 пацієнт з надлишковою масою тіла (середній вік (62,04±8,55) року); III група – 55 пацієнтів з ожирінням I–III ступеня (середній вік (60,96±11,31) року). Для оцінки ступеня ожиріння використовували ІМТ Кетле, який розраховували за формулою: $ІМТ = m / h^2$, де m – маса тіла (кг), h – зріст (м). Згідно з класифікацією ВООЗ розрізняли: недостатню масу тіла – ІМТ < 18,5 кг/м², нормальну масу тіла – ІМТ 18,5–24,9 кг/м², надлишкову масу тіла – ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0–34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0–39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ > 40,0 кг/м².

Пацієнти всіх трьох груп були репрезентативними за віком та статистично значуще відрізнялися за середніми значеннями ІМТ (p<0,01).

Для детальнішого дослідження було відібрано 60 пацієнтів (які були репрезентативними щодо основної групи за клінічно-анамнестичними ознаками), у яких додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Biomedica (Словаччина) і Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) при госпіталізації і на 10-ту добу захворювання. Повернення до референтних значень на 10-ту добу вважали сприятливим для подальшого прогнозу пацієнта. Також у цих хворих оцінювали клінічний перебіг захворювання із врахуванням серцево-судинних ускладнень, зокрема гострої СН, гострої аневризми ЛШ, ранньої післяінфарктної стенокардії, рецидиву ІМ, порушень ритму та провідності (пароксизму фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II і III ступеня), а також інших порушень ритму (парних екстрасистол, синусових тахікардій та брадикардій). Відповідна кількість хворих I, II та III груп у цій вибірці становила 24 (підгрупа 1), 17 (підгрупа 2) та 19 (підгрупа 3) пацієнтів. Ці підгрупи (1, 2, 3) були репрезентативними щодо основних груп (I, II, III) за клінічно-анамнестичними характеристиками.

Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями наведений на рис. 1.

Наше дослідження є проспективним: за обстеженими пацієнтами і надалі триває спостереження (відслідковуються небажані явища та події). На сьогодні кінцевою точкою є 1 місяць спостереження.

Усім пацієнтам проведено стентування інфарктозалежної коронарної артерії; усі пацієнти отримують стандартну медикаментозну терапію, яка містить подвійну антитромбоцитарну терапію, статини, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, нітрати тощо.

Медико-статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та аналітичної статистики з використанням

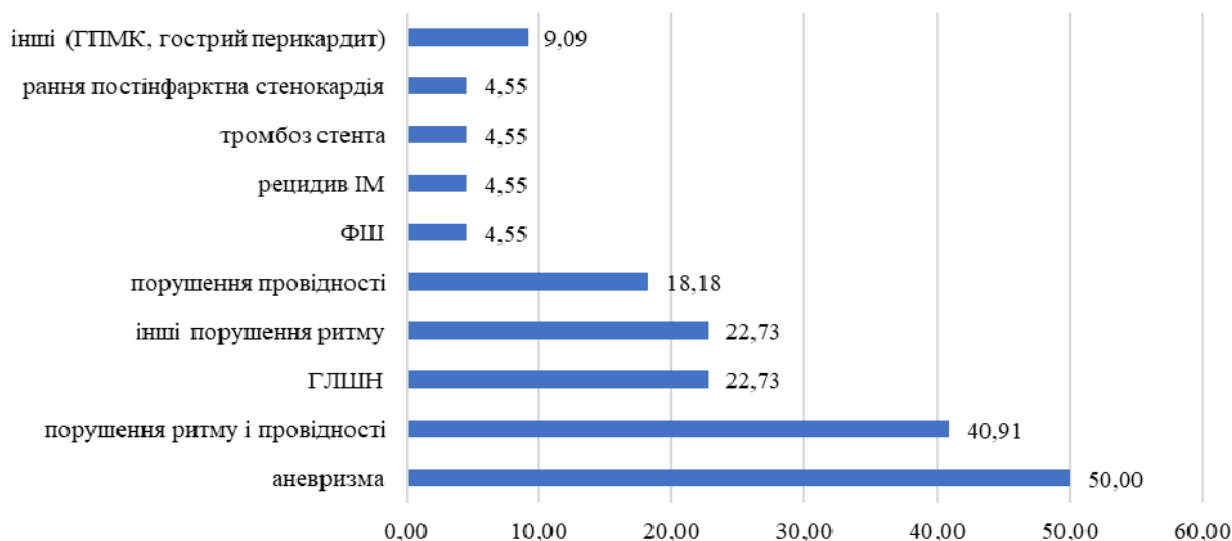


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями (%). ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ФШ – фібриляція шлуночків; ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність.

програм Microsoft Excel 2016 та IBM SPSS Statistics 10. Розподіл пацієнтів відрізнявся від нормального за Гаусом; отже, статистична вибірка була неоднорідною, тому використовували методи непараметричної статистики. Середні показники були подані як медіана [перший; третій] кватилі. Показники в незалежних групах порівнювали між собою за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Непараметричний Z-критерій Вілкоксона використовували для порівняння двох залежних груп. Відносні показники представлені у вигляді часток (%). Різницю цих показників у групах порівнювали за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Розрахунок кореляційної взаємозалежності між досліджуваними показниками проводили методом Спірмена. Усі результати вважали статистично значущими при мінімальному рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наводимо результати досліджень 60 осіб відповідних підгруп (підгрупа 1, $n=24$; підгрупа 2, $n=17$; підгрупа 3, $n=19$), яким, разом із стандартним дослідженням, визначали рівні NT-proBNP та ST2. При госпіталізації середні рівні NT-proBNP статистично значуще перевищували референтні значення (125 пг/мл) у всіх трьох підгрупах пацієнтів ($p < 0,01$). Виявлено, що середні рівні NT-proBNP при госпіталізації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST та нормальною масою тіла (підгрупа 1) становили 452,6 [258,7; 860,4] пг/мл, в осіб з ГІМ з елевацією сегмента ST та надлишковою масою тіла (підгрупа 2) – 774,1 [481,4; 1099,0]

пг/мл, у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST та ожирінням I–III ступеня (підгрупа 3) – 625,5 [539,0; 857,9] пг/мл (табл. 2). Слід зазначити, що середні значення NT-proBNP у пацієнтів з надлишковою масою тіла значно переважали відповідні в осіб з нормальною масою тіла ($p_{1-2} < 0,01$).

При повторному визначенні рівня NT-proBNP на 10-ту добу перебування в стаціонарі середні рівні показників у пацієнтів усіх груп були статистично значуще нижчими, порівняно з такими при госпіталізації, і становили відповідно 187,6 [112,0; 380,0] пг/мл (підгрупа 1); 301,5 [163,2; 566,7] пг/мл (підгрупа 2); 276,5 [163,2; 376,0] пг/мл (підгрупа 3). При цьому показники NT-proBNP у пацієнтів підгруп 2 і 3 були статистично значуще вищими за їхні референтні значення ($p < 0,01$), а значення NT-proBNP у пацієнтів з надлишковою масою тіла продовжували переважати відповідні в осіб з нормальною масою тіла ($p_{2-3} < 0,01$).

При госпіталізації концентрація ST2 у сироватці крові в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності нормальної маси тіла становила 38,6 [33,4; 101,5] нг/мл (підгрупа 1), в осіб з ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності надлишкової маси тіла – 53,6 [40,4; 116,2] нг/мл (підгрупа 2), в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST та ожирінням I–III ступеня – 46,6 [39,3; 61,2] нг/мл (підгрупа 3), статистично значуще перевищуючи референтні значення в усіх підгрупах ($p < 0,05$).

При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів підгрупи 1 становив 23,5 [19,1; 29,8] нг/мл, у осіб підгрупи 2 – 24,0 [20,5; 27,6] нг/мл, а у пацієнтів підгрупи 3 – 21,3 [17,3; 28,3] нг/мл і не перевищував порогових значень цього кардіомаркера (35 нг/мл) у всіх трьох підгрупах.

Таблиця 2

Рівні NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації і на 10-ту добу лікування (Me [Q1; Q3])

Показник	Підгрупа 1 (n=24)	Підгрупа 2 (n=17)	Підгрупа 3 (n=19)
NT-proBNP, пг/мл			
При госпіталізації	452,6 [258,7; 860,4]*	774,1 [481,4; 1099,0]*°	625,5 [539,0; 857,9]*
На 10-ту добу стаціонарного лікування	187,6 [112,0; 380,0]#	301,5 [163,2; 566,7]**#°	276,5 [163,2; 376,0]**#°
ST2, нг/мл			
При госпіталізації	38,6 [33,4; 101,5]*	53,6 [40,4; 116,2]*	46,6 [39,3; 61,2]*
На 10-ту добу стаціонарного лікування	23,5 [19,1; 29,8]#	24,0 [20,5; 27,6]#	21,3 [17,3; 28,3]#

– статистична значущість різниці показників у підгрупах на 10-ту добу стаціонарного лікування ($p < 0,001$); * – статистична значущість різниці в підгрупах між показниками та їхніми референтними значеннями ($p < 0,01$); ° – статистична значущість різниці показників між підгрупами 1 і 2, підгрупами 2 і 3 ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що на 10-ту добу госпіталізації спостерігали статистично значуще зниження концентрації ST2 в усіх обстежених підгрупах пацієнтів, порівняно з вихідними значеннями цих показників ($p < 0,001$), без статистично значущої різниці між окремими підгрупами.

Аналіз кореляційних зв'язків та даних регресійної взаємозалежності показав, що в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації спостерігався статистично значущий прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP ($r = 0,325$; $p = 0,011$) (рис. 2).

При повторному визначенні вказаних біомаркерів на 10-ту добу лікування було встановлено теж статистично значущий прямий середньої сили зв'язок між цими показниками ($r = 0,454$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного лікування вибірку із загальної групи ретельно обстежених пацієнтів ($n = 60$) було розподілено на дві групи: А ($n = 22$) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, та Б ($n = 38$) – пацієнти, у яких гострий ІМ був без ускладнень. Порівняльна

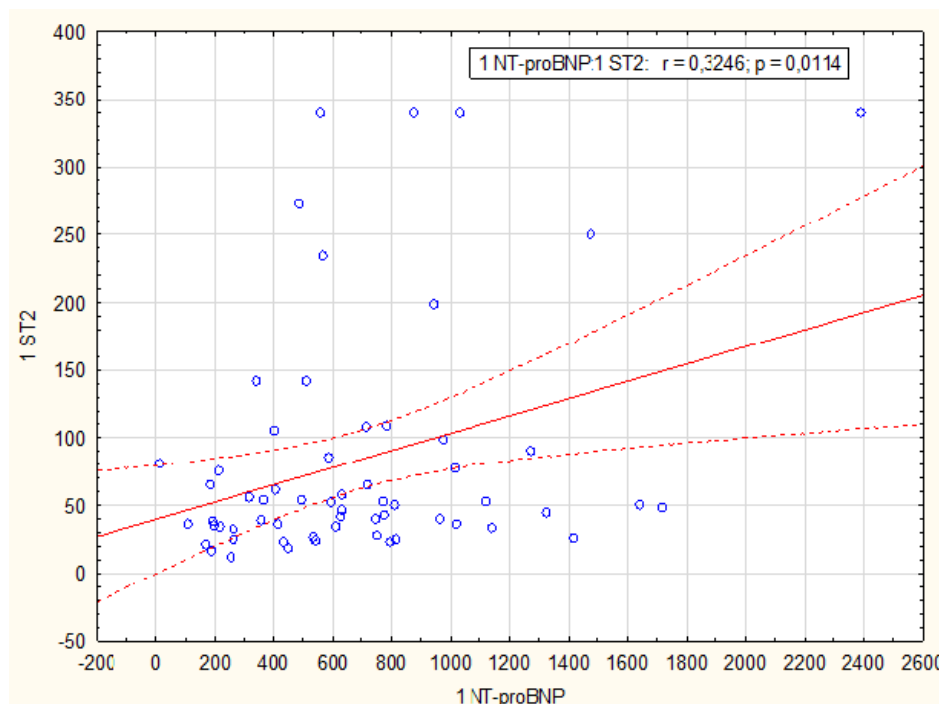


Рис. 2. Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації.

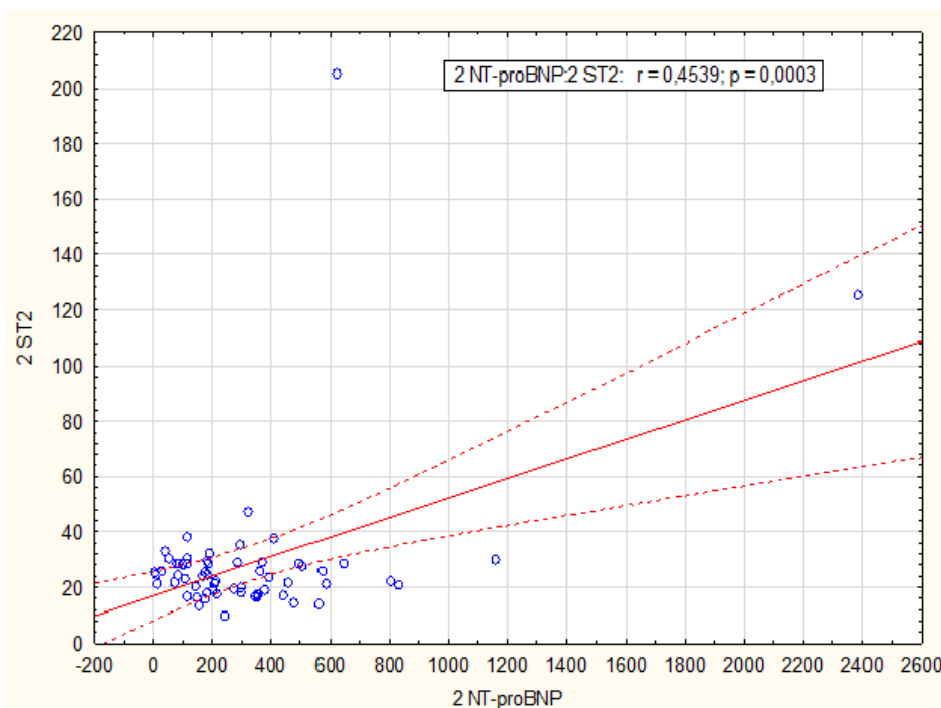


Рис. 3. Кореляційний зв'язок і дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-проBNP у пацієнтів з ГІМ з елевациєю сегмента ST на 10-ту добу стаціонарного лікування.

характеристика клінічно-анамнестичних показників у досліджених підгрупах наведена в *табл. 3*.

Встановлено, що пацієнти із серцево-судинними ускладненнями (група А) порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) були молодшого віку (менше 50 років) ($p=0,04$), у них статистично значуще частіше виявляли ураження проксимального сегмента ПМШГ ЛКА та знижену фракцію викиду ЛШ ($p<0,05$). Серед цих пацієнтів статистично значуще переважали особи з ожирінням ($p=0,02$).

При госпіталізації середні показники NT-проBNP були незначно вищими в пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями (група А) (612,8 [489,5; 860,4] нг/мл) порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) (598,6 [326,6; 913,1] нг/мл, $p>0,05$) (*табл. 4*).

При повторному визначенні біомаркера NT-проBNP в обох групах пацієнтів спостерігали суттєве його зниження ($p<0,01$), незалежно від перебігу гострого ІМ: на 44,52 % – у групі А та 68,24 % – у групі Б. Однак зауважимо, що показники NT-проBNP у пацієнтів групи А на 10-ту добу спостереження статистично значуще переважали відповідні в осіб групи Б ($p<0,05$).

При госпіталізації середні показники ST2 були статистично значуще вищими в пацієнтів із виявленими серцево-судинними ускладненнями (61,1 [44,8; 133,6] нг/мл – група А) порівняно з пацієнтами без ускладнень (40,8 [33,1; 64,3] нг/мл – група Б; $p<0,05$). При повторному визна-

ченні маркера ремоделювання міокарда ST2 в обох групах пацієнтів спостерігали значне ($p<0,001$) його зниження: відповідно до 23,7 [18,8; 28,3] нг/мл (А) і 24 [19,7; 28,7] нг/мл (Б), без статистично значущої різниці між групами. Оскільки в усіх пацієнтів показники ST2 на 10-ту добу стаціонарного лікування повернулися до норми, то ми розцінили це як сприятливий подальший прогноз захворювання, очевидно зумовлений стентуванням інфарктозалежної коронарної артерії. Наше дослідження є проспективним, і на цей момент за пацієнтами триває спостереження. Наступною контрольною точкою буде 5-річний період після перенесеного ІМ.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними літератури концентрація NT-проBNP у плазмі крові корелює з кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх стенозу [26]. У проспективному дослідженні за участю пацієнтів із хронічним коронарним синдромом і збереженою фракцією викиду ЛШ вивчали роль цього показника в стратифікації ризику у вказаній популяції пацієнтів, залежно від глікемічного статусу. Показано, що NT-проBNP може передбачити гірші наслідки в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які мають гіперглікемію [17].

Результати нашого спостереження вказують, що вищий ризик виникнення серцево-судинних

Таблиця 3

Порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних показників пацієнтів у групах із серцево-судинними ускладненнями і без ускладнень

Показник	Група А (n=22)		Група Б (n=38)		p
	n	%	n	%	
Вік					
Менше 50 років	6	27,27	3	7,89*	0,04
50–59 років	9	40,91	13	34,21	0,60
60–69 років	5	22,73	16	42,11	0,13
70 років і більше	2	9,09	6	15,79	0,46
Стать					
Чоловіки	18	81,82	32	84,21	0,81
Жінки	4	18,18	6	15,79	0,81
Скарги					
Задишка	13	59,09	16	42,11	0,20
Серцебиття	8	36,36	9	23,68	0,29
Холодний піт	9	40,91	1	2,63*	<0,001
Атиповий перебіг	3	13,64	2	5,26	0,26
Чинники ризику					
Артеріальна гіпертензія	20	90,91	37	97,37	0,27
Цукровий діабет 2-го типу	6	27,27	8	21,05	0,58
Куріння	15	68,18	22	57,89	0,43
Спадковість	4	18,18	11	28,95	0,35
Професійна шкідливість	7	31,82	16	42,11	0,43
Надмірне вживання алкоголю	9	40,91	17	44,74	0,77
Ожиріння	11	50,00	9	23,68*	0,02
Індекс вісцерального ожиріння $\geq 1,1$	13	59,09	21	55,26	0,77
Дані коронароангіографії					
ЛКА стовбур	1	4,55	0	0	0,19
ПМШГ проксимальний сегмент	14	63,64	14	36,84*	<0,05
ПМШГ медіальний сегмент	8	36,36	14	36,84	0,97
ПМШГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ОГ проксимальний сегмент	4	18,18	10	26,32	0,47
ОГ медіальний сегмент	3	13,64	6	15,79	0,82
ОГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ПКА проксимальний сегмент	6	27,27	11	28,95	0,89
ПКА медіальний сегмент	3	13,64	11	28,95	0,18
ПКА дистальний сегмент	1	4,55	5	13,16	0,28
Діагональна гілка	5	22,73	8	21,05	0,88
Хронічні оклюзії	7	31,82	7	18,42	0,24
Проведено стентування	19	86,36	33	86,84	0,96
Рекомендовано АКШ	1	4,55	2	5,26	0,90
Дані ЕхоКГ					
Фракція викиду ЛШ $\leq 50\%$	16	72,73	10	26,32*	<0,001
Знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ	20	90,91	27	71,05	0,07

* – статистично значуща різниця показників між групами А і Б ($p < 0,05$). АКШ – аортокоронарне шунтування.

Таблиця 4

Рівні NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST залежно від перебігу захворювання (при госпіталізації і на 10-ту добу лікування) (Me [Q1; Q3])

Показник	Група А (n=22)		Група Б (n=38)	
	Початковий рівень	На 10-ту добу лікування	Початковий рівень	На 10-ту добу лікування
NT-proBNP, пг/мл	612,8 [489,5; 860,4]	340 [188; 434,5] [#]	598,6 [326,6; 913,1]	190,1 [113,3; 355,3] ^{*#}
ST2, нг/мл	61,1 [44,8; 133,6]	23,7 [18,8; 28,3] [#]	40,8 [33,1; 64,3] [*]	24,0 [19,7; 28,7] [#]

* – статистично значуща різниця показників між групами А та Б (p<0,05); # – статистично значуща різниця показників у динаміці лікування (p<0,01).

подій у ранній післяінфарктний період мали пацієнти з ураженням проксимального сегмента ПМШГ ЛКА, до того ж саме серед цих пацієнтів був випадок ураження стовбура ЛКА і залишалися статистично значущі вищими показники NT-proBNP на 10-ту добу спостереження.

У дослідженні J. Lupon та співавтори оцінювали значення NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-TnT), галектину-3, а також стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (ST2), щодо зв'язку з можливістю зворотного ремоделювання міокарда в пацієнтів із систолічною СН. ST2 виявився єдиним біомаркером, що був незалежно пов'язаний з розвитком зворотного ремоделювання [16, 19]. Y. Wang. та співавтори [35] з'ясували, що визначення рівнів ST2, IL-33 та BNP у сироватці крові має велике значення для прогнозування небажаних кардіоваскулярних подій після черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з гострим ІМ.

У нашому дослідженні в пацієнтів групи А, в яких упродовж спостереження виникали серцево-судинні ускладнення, рівень ST2 при госпіталізації був статистично значущо вищим, ніж у пацієнтів групи Б, у яких небажані серцево-судинні події не виникали. Отже, вищі значення ST2, згідно з отриманими нами результатами, мають прогностичну цінність щодо несприятливого перебігу раннього післяінфарктного періоду.

Відомо, що підвищені рівні sST2 у крові пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST пов'язані зі статистично значущо вищим ризиком летальності та виникнення у хворих застійної СН упродовж 30 днів [22]. Sabatine і співавт. виявили прогностичну значущість як ST2, так і NT-proBNP. Вони з'ясували, що введення обох цих біомаркерів у шкалу TIMI Risk Score підвищує прогностичну точність моделі з 0,73 (95 % ДІ, 0,68–0,78) до 0,78 (95 % ДІ, 0,74–0,83), p=0,0025 [25, 38].

ST2 визнаний одним із основних біомаркерів, що свідчить про ремоделювання серця та фіброзування міокарда, які виникають при гострому коронарному синдромі та прогресуванні СН [3, 20, 33]. Вказані прогностичні властивості ST2 підтверджу-

ються і результатами нашого дослідження, оскільки саме за наявності статистично значущі вищих рівнів ST2 ми виявили статистично значущу зниження фракції викиду ЛШ $\leq 50\%$ (p<0,05).

У пацієнтів із хронічною СН оцінка рівня ST2 дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [10, 14, 29]. Низка дослідників виявили кореляцію ST2 з показниками як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ в пацієнтів з ІМ під час госпітального лікування [8, 11, 15]. Отже, ST2 – інформативний біомаркер, що має важливе значення в діагностиці як хронічної, так і гострої СН.

Нещодавно оприлюднено результати дослідження, в якому безпосередньо порівнювалися рівні ST2 та галектину-3 для довгострокового прогнозу в осіб зі стабільним перебігом СН. Показник ST2 мав незалежний зв'язок із кардіоваскулярною летальністю та значно перевершив галектин-3 у прогнозуванні небажаних подій [32]. Виявлено кореляцію між підвищенням концентрації ST2 та тяжкістю проявів СН, незалежно від етіології захворювання. Сукупне підвищення концентрації NT-proBNP і ST2 дає змогу найточніше спрогнозувати загрозу зменшення тривалості життя пацієнтів [24]. Очікуємо, що в нашому дослідженні в результаті тривалішого спостереження за пацієнтами ми отримаємо подібні результати.

Важливе прогностичне значення підвищення показників sST2 при хронічній СН було підтверджене в таких дослідженнях, як HF-ACTION [9] та CORONA [5]. Встановлено, що рівень sST2 у плазмі крові не залежить від етіології хронічної СН, також з'ясовано, що стать, вік, ІМТ, частота серцевих скорочень, рівень гемоглобіну і наявність фібриляції передсердь не мають значного впливу на ступінь активності біомаркера sST2 [12]. Також ми встановили, що перебіг ІМ на стаціонарному етапі статистично значущо частіше ускладнювався в пацієнтів віком менше 50 років, серед цих же осіб (група А) були статистично значущо вищими рівні ST2.

Отже, згідно з отриманими нами даними, а також результатами вищевказаних досліджень

можна зробити висновок, що sST2 є важливим предиктором несприятливого перебігу кардіоваскулярних захворювань. З огляду на це, його визначення доцільно ширше застосовувати при виконанні клінічних і наукових досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Біомаркер ST2 можна розглядати як предиктор виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у ранній післяінфарктний період.

2. Наявність прямого, середньої сили кореляційного зв'язку між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, як при госпіталізації, так і через 10 днів спостереження, вказує на можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда при застосуванні цих біомаркерів, з урахуван-

ням як дилатації стінок лівого шлуночка, так і їхнього фіброзування.

3. Рівні NT-proBNP у пацієнтів, в яких виникали ускладнення в ранній післяінфарктний період, залишаються на 10-ту добу спостереження статистично значуще вищими порівняно з відповідними в пацієнтів, в яких небажані події не виникали. Ці зміни слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою поліпшення віддаленого прогнозу, а саме запобігання прогресуванню патологічного ремоделювання міокарда.

4. Наявність ожиріння погіршує перебіг гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: у таких пацієнтів вищі рівні біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 (у дебюті захворювання) і частіше виникають ускладнення в ранній післяінфарктний період (в осіб групи з ускладненнями ожиріння реєстрували статистично значуще частіше, ніж у осіб групи без ускладнень, $p=0,02$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея дослідження – О.Б.; концепція і дизайн дослідження, огляд літератури, статистичне опрацювання даних, написання тексту – О.Л.; збір і опрацювання клінічного матеріалу – О.Л., М.Г.; редагування тексту – Ю.К.

Література

1. Алієва А.М., Резник Є.В., Гасанова Е.Т., Жбанів І.В., Нікітін І.Г. Клінічне значення визначення біомаркерів крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Архів внутрішньої медицини*. 2018;8(5):333–45.
2. Павлов С.В., Бурлака К.А. Сучасні молекулярно-генетичні маркери в діагностиці та скринінгу ефективності проведеної терапії захворювань серцево-судинної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;2(144):49–55.
3. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, et al. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *J Hypertension*. 2018;36:e163. doi: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62.
4. Berezin A, Berezin A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *J Cardiol Therapy*. 2019;6(1):789–792.
5. Broch K, Ueland T, Nymo SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):268–677.
6. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *JACC*. 2007;50(25):2357–68. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.021.
7. Doust J, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625.
8. Eggers K, Armstrong P, Califf R et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788–94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022.
9. Felker G, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1172–9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
10. Gaggin H, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1206–1213. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
11. González-Del-Hoyo M, Cediell G, Carrasquer A, et al. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):546–52. doi: 10.1002/clc.23175.
12. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441.
13. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257–60. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
14. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, et al. Should non-ST-elevation myocardial infarction be treated like ST-elevation myocardial infarction with shorter door-to-balloon time?

- Am J Cardiol.* 2020;125(2):165–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012.
15. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, et al. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819842804. doi:10.1177/1179546819842804.
 16. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(3):143–72. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268.
 17. Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with chronic coronary syndrome and normal left ventricular systolic function according to glucose status: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):84. doi: 10.1186/s12933-021-01271-0.
 18. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension.* 2002;39:99–104. doi: 10.1161/hy0102.100537.
 19. Lupón J, Gaggin H, de Antonio M, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol.* 2015;184:337–43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
 20. Marino R, Magrini L, Orsini F, et al. Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain. *Ann Lab Med.* 2017;37(2):137–46. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137.
 21. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88(1):82–91. doi: 10.1161/01.cir.88.1.82.
 22. Patil R, Natarajan K. Serum levels of the ST2 (IL-1 receptor family) to predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2015;67(1):36.
 23. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al.; USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136(20):1908–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
 24. Rehman S, Martinez-Rumayor A, Mueller T, et al. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta.* 2008;392(1–2):41–5. doi: 10.1016/j.cca.2008.03.002.
 25. Richards A, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol.* 2015;115 (Suppl. 7):48B–58B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
 26. Sahinarlan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Cor Art Dis.* 2005;16:225–9. doi: 10.1097/00019501-200506000-00003.
 27. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, et al. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances Clinical Chemistry.* 2017;79:93–152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
 28. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479–90.
 29. Sharim J, Daniels L. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(6):41. doi: 10.1007/s11886-020-01288-z.
 30. Tang B, Xiao Sh. Relationship between obesity and NT-proBNP and the effect on prognosis of acute myocardial infarction. *Revista Argentina de Clínica Psicológica.* 2020;XXIX(3):517–21. doi: 10.24205/03276716.2020.751.
 31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J.* 1999;20(24):1799–807. doi: 10.1053/ehj.1999.1746.
 32. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz.* 2019;44(3):210–7. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3.
 33. Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 testing: A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145–52. doi: 10.5935/abc.20150151.
 34. Wang X, Zhang F, Zhang C, Zheng L, Yang J. The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035.
 35. Wang Y, Wang J, Wang X, et al. Role of ST 2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med.* 2017;21:2677–84. doi: 10.1111/jcmm.13183.
 36. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92:843–849. doi: 10.1136/hrt.2005.071233.
 37. York M, Gupta D, Reynolds C, et al. B-Type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2079–88. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071.
 38. Zagidullin N, Motloch L, Gareeva D, et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Clin Med.* 2020;9(2):550. doi: 10.3390/jcm9020550.

Biomarkers NT-PROBNP and ST2 in risk stratification of patients with acute myocardial infarction and obesity

O.Ye. Labinska, O.Yu. Barnett, M.P. Halkevych, Yu.H. Kyyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The aim – to find out the diagnostic value of NT-proBNP and ST2 and to determine their correlations with the development of cardiovascular (CV) complications in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and obesity.

Materials and methods. All patients were divided into 3 groups depending on body weight: group I included 52 patients with normal body weight (mean age – 60.83 ± 11.94 years); group II – 51 patients with excess body weight (mean age – 62.04 ± 8.55 years); group III – 55 patients with obesity I–III degree (mean age 60.96 ± 11.31 years). 60 patients were selected in whose serum NT-proBNP and ST2 concentration were additionally determined twice, on admission and on the 10th day of treatment, using the test systems by Biomedica and Presage ST2 assay.

Results and discussion. Patients were divided into 2 subgroups depending on the course of the disease: group A – 22 patients with STEMI complicated with acute HF with Killip class III–IV, acute left ventricular aneurysm, rhythm and conductivity disturbances; group B – 38 patients with STEMI without CV complications. At admission to the hospital mean levels of NT-proBNP were higher in patients with CV complications ($612.8 [489.5; 860.4]$ pg/ml – group I) when compared to non CV complications patients ($598.6 [326.6; 913.1]$ pg/ml – group II, $p > 0.05$). On the 10th day of the hospitalization serum levels of NT-proBNP decreased in both groups of patients ($p < 0.01$), regardless of the course of acute myocardial infarction: on 44.52 % – in group A and 68.24 % – in group B. However, it should be noted that the values of NT-proBNP in group A on the 10th day of observation significantly exceeded the corresponding indicators in group B ($p < 0.05$). At admission to the hospital mean ST2 values were significantly higher in patients with diagnosed CV complications ($61.1 [44.8; 133.6]$ ng/ml – A) compared with patients without complications ($40.8 [33.1; 64.3]$ ng/ml – B, $p < 0.05$). When re-determining the ST2 biomarker in both groups of patients there was a significant ($p < 0.001$) decrease: to $23.7 [18.8; 28.3]$ ng/ml (A) and $24 [19.7; 28.7]$ ng/ml (B), respectively, without a significant difference between the groups.

Conclusions. The biomarker ST2 can be considered as a predictor of cardiovascular complications in patients with STEMI in the early postinfarction period. NT-proBNP values in patients with complications in the early postinfarction period remain significantly higher on the 10th day of observation compared with those in patients without complications. The presence of obesity worsens the course of STEMI: in such patients the values of biomarkers NT-proBNP and ST2 are higher and complications are significantly more common in the early post-infarction period.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, heart failure, NT-proBNP, ST2.

УДК 616.131-008.331.1-073.48
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.3339>

Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією

Ю.А. Боцюк, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко

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

Мета роботи – оцінити діагностичні можливості використання методики спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ) у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ІЛАГ) та зіставити отримані результати з показниками у здоровій популяції.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 27 хворих з ІЛАГ та 9 осіб, які становили групу контролю. Обидві групи були зіставними за віком і співвідношенням статей. Усім пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), тест із 6-хвилинною ходьбою, трансторакальну ЕхоКГ та СТ-ЕхоКГ, визначення серцево-гомількового судинного індексу (CAVI), катетеризацію правих відділів серця за допомогою катетера Свана – Ганца із визначенням показників центральної гемодинаміки.

Результати та обговорення. За даними ЕхоКГ, у пацієнтів з ІЛАГ показники TAPSE, фракційної зміни площі, RIMP та S' правого шлуночка були статистично значуще гіршими порівняно з групою контролю, також нижчими виявилися і показники глобальної поздовжньої деформації правого (ГПД ПШ) та лівого шлуночків і швидкість глобальної поздовжньої деформації правого шлуночка. За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що показник ГПД ПШ найсильніше серед інших корелював із пройденою дистанцією у тесті із 6-хвилинною ходьбою ($p < 0,001$) та насиченням крові киснем ($p < 0,05$) за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, NT-proBNP ($p < 0,001$), розрахунковим систолічним тиском у легеневій артерії за даними ехокардіографії ($p < 0,001$) та показником CAVI ($p < 0,001$). Водночас найбільший кореляційний зв'язок із прямим вимірюванням гемодинаміки мали два показники: TAPSE – із серцевим індексом ($p < 0,05$), легеневим судинним опором ($p < 0,05$), діастолічним тиском у легеневій артерії ($p < 0,05$); та RIMP – із діастолічним тиском у легеневій артерії ($p < 0,001$) та середнім тиском у легеневій артерії ($p < 0,05$).

Висновки. Всебічна оцінка функції правого шлуночка за допомогою показників трансторакальної ЕхоКГ та СТ-ЕхоКГ дозволяє більш індивідуалізовано оцінити стан пацієнтів з ІЛАГ. СТ-ЕхоКГ може використовуватися в референтних центрах легеневої гіпертензії для первинного обстеження та подальшого спостереження за такими пацієнтами. СТ-ЕхоКГ – складне і затратне за часом виконання дослідження, тому наші дані не продемонстрували доцільності використання цієї методики в рутинній практиці для первинної оцінки хворих з підозрою на ІЛАГ.

Ключові слова: ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, спекл-трекінг ехокардіографія, діагностика легеневої гіпертензії.

Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) – це рідкісне захворювання, що характеризується підвищенням тиску в малому колі кровообігу за рахунок ураження стінок артерій та їх поступового спустошення [1]. Основне навантаження в такій ситуації приймають на себе

праві відділи серця, які фізіологічно не адаптовані до роботи з таким підвищеним тиском, що призводить до ремоделювання камер, а згодом – до дисфункції правих відділів серця. На теперішній момент чітко визначено, що дисфункція правого шлуночка (ПШ) є несприятливою прогностичною

ознакою, яка асоціюється з декомпенсацією пацієнтів з ІЛАГ [2, 3]. Саме тому визначення найбільш точного методу ранньої оцінки дисфункції ПШ є актуальним напрямом наукових пошуків та допоможе у виявленні високого ризику в пацієнтів з ІЛАГ та оптимізації лікувальних підходів у цих хворих.

Найбільш простим і доступним неінвазивним методом оцінки функції ПШ у пацієнтів з підозрою на легеневу гіпертензію (ЛГ) або у хворих з уже встановленим діагнозом є трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ). Згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із легеневої гіпертензії, за допомогою низки ехокардіографічних критеріїв визначають ймовірність ЛГ, для чого використовують визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації та наявності додаткових критеріїв, за даними яких ймовірність ЛГ може бути низькою, середньою або високою [1]. У той час як рутинне використання лише розрахункового тиску в легеневій артерії як маркера тяжкості ЛГ у наш час більше не використовують. Крім того, в рекомендаціях серед параметрів, за допомогою яких оцінюють ризик смерті впродовж року в пацієнтів з ЛГ за допомогою ЕхоКГ та/або магнітно-резонансного дослідження серця, наводять лише площу правого передсердя (ПП) та відсутність або наявність перикардіального випоту. Водночас у рекомендаціях Американського товариства фахівців з ехокардіографії (ASE) з оцінювання правих відділів серця представлено значно більше показників: систолічна екскурсія трикуспідального кільця (TAPSE), індекс продуктивності міокарда ПШ (RIMP), систолічна швидкість руху трикуспідального кільця за даними тканинного доплера (S'), фракційна зміна площі (ФЗП) ПШ, глобальна поздовжня деформація (ГПД) ПШ та швидкість глобальної поздовжньої деформації (ШГПД) ПШ, товщина стінки ПШ, площа ПП, діаметр легеневої артерії, розрахунковий тиск у ПП.

Особливістю структури камер серця в пацієнтів з ІЛАГ є те, що дилатація правих відділів серця призводить до деформації лівих відділів серця, що порушує його нормальну геометрію й унеможливає використання стандартних ехокардіографічних методик розрахунку, наприклад, метод Сімпсона, а парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки створює додаткові складності для оцінювання даних згідно з рутинним протоколом. Саме тому для діагностики пацієнтів з ІЛАГ дедалі частіше використовують метод спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ), який дозволяє нівелювати вищеописані перешкоди та оцінити регіональну деформацію міокарда [4].

У літературі представлено невелику кількість досліджень з використанням методики СТ-ЕхоКГ для дослідження обох шлуночків у пацієнтів з ІЛАГ, немає єдиного стандартизованого протоколу використання СТ-ЕхоКГ, не розроблено референтні значення [5, 6]. В Україні є дані з використанням вищеописаної методики тільки у хворих з ураженнями лівих відділів серця (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, міокардит тощо) [7–9]. Саме тому, аби підтвердити можливість та необхідність використання СТ-ЕхоКГ, ми провели окреме дослідження за участю пацієнтів з ІЛАГ.

Мета роботи – оцінити діагностичні можливості використання методики спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією та зіставити отримані результати з показниками у здоровій популяції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 27 хворих з ІЛАГ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Групу контролю становили 9 осіб здорової популяції відповідного віку. Згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів діагностичний алгоритм пацієнтів з ІЛАГ передбачав збір анамнезу захворювання, загальноклінічні дослідження, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), тест із 6-хвилинною ходьбою, трансторакальну ЕхоКГ та СТ-ЕхоКГ, оцінювання серцево-гомількового судинного індексу (cardio-ankle vascular index, CAVI), катетеризацію правих відділів серця за допомогою катетера Свана – Ганца із визначенням показників центральної гемодинаміки.

CAVI – метод функціональної діагностики, який дозволяє оцінити жорсткість судинної стінки і який у розрахунках, на відміну від методів швидкісного аналізу пульсової хвилі, не опирається на рівень системного артеріального тиску. CAVI відображає жорсткість усієї аорти, стегнової і великогомілкової артерій. У ході проведення діагностики оператор встановлює спеціальні манжети для вимірювання артеріального тиску на верхніх і нижніх кінцівках, датчик на грудній клітці для реєстрації фонокардіограми, а також електроди для реєстрації II стандартного відведення ЕКГ. Показник меншою мірою залежить від навичок оператора, адже процес виконання діагностики абсолютно автоматизований.

Усім пацієнтам було виконано стандартне ехокардіографічне обстеження на ультразвуковому обладнанні Imagic Agile Kontron (Франція) у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії і проведено СТ-ЕхоКГ.

При аналізі враховували такі параметри та їхні похідні: площа правого і лівого передсердя, індекс площі правого і лівого передсердя, кінцеводіастолічна площа ПШ (КДППШ), кінцевосистолічна площа ПШ (КСППШ), фракційна зміна площі ПШ % [КДППШ – КСППШ / КДППШ × 100], систолічна екскурсія трикуспідального кільця (TAPSE), індекс функції міокарда ПШ (RIMP), S' ПШ за даними тканинного доплера, індекс ексцентричності лівого шлуночка (ЛШ) в систолу та діастолу (рисунк). Значення систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) отримували на основі пікової швидкості трикуспідальної регургітації з урахуванням тиску в ПП, тобто за спрощеним рівнянням Бернуллі: $СТЛА = 4(V)^2 + \text{тиск у ПП}$, де V – пікова швидкість (м/с), а тиск у ПП визначається за допомогою діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ) та його зміни на глибокому або спокійному вдиху (при діаметрі НПВ < 2,1 см та спаданні на вдиху > 50 % тиск у ПП – 3 мм рт. ст.; при діаметрі НПВ > 2,1 см та спаданні на глибокому вдиху < 50 % або повільному < 20 % тиск у ПП 15 мм рт. ст. У всіх інших випадках вважають, що тиск у ПП дорівнює 8 мм рт. ст.).

Для аналізу показників СТ-ЕхоКГ використовували програмне забезпечення MSI Myocardial

Strain Imaging. З чотирикамерної позиції апікального доступу виконували запис кінопетлі в В-режимі, потім у кінцеводіастолічну фазу вручну проводили трасування ендокардіальної межі ПШ. Далі автоматичний алгоритм з одного вихідного кадру відслідковував ендокардіальну межу протягом повного серцевого циклу. Крім цього, додатково було вручну виконане точне налаштування меж, щоб гарантувати відслідковування всіх сегментів належним чином [5]. Згідно з цим алгоритмом отримували показники ГПД та ШГПД усіх камер серця.

Для статистичного опрацювання даних було використано програмне забезпечення SPSS 16.0. Оцінювали середні величини та стандартну похибку середніх величин ($M \pm m$). Статистичну значущість різниці між середніми величинами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Наявність взаємозв'язку між різними факторами розраховували за допомогою парного коефіцієнта кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Демографічні та деякі клінічні дані хворих на ІЛАГ і контрольної групи представлені в *табл. 1*. Обидві групи були зіставними за віком, співвідношенням статей, індексом маси тіла та площею поверхні тіла, а отже, ми могли порівнювати дані цих пацієнтів. Статистично значущі групи відрізнялися за рівнем NT-proBNP та дистанцією, про-

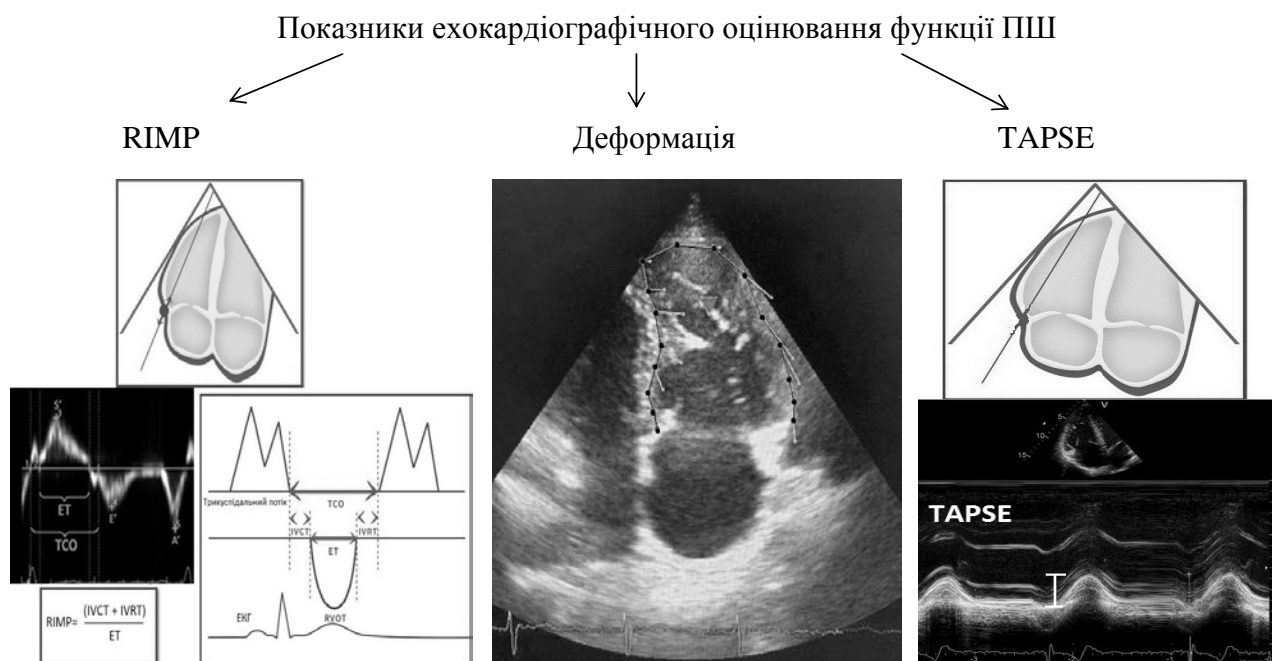


Рисунок. Методи ехокардіографічного дослідження функції ПШ.

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів у групах обстеження

Показник	Контрольна група (n=9)	Пацієнти з ІЛАГ (n=27)
Вік, роки	44,44±14,88	47,33±12,86
Чоловіки	22,2 %	22,2 %
Жінки	78,8 %	78,8 %
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,14±4,85	25,75±5,25
Площа поверхні тіла, м ²	1,82±0,17	1,84±0,22
Пройдена дистанція (тест із 6-хвилинною ходьбою), м	569,56±39,30	372,42±89,30*
NT-proBNP, пг/мл	47,56±41,09	2391,83±2443,71*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи (p=0,001).

йденою під час тесту з 6-хвилинною ходьбою, що демонструє тяжкість стану в пацієнтів з ІЛАГ.

У *табл. 2* наведено основні показники ЕхоКГ у хворих на ІЛАГ та контрольної групи.

За даними ЕхоКГ, у пацієнтів із ІЛАГ показники TAPSE, ФЗП, RIMP та S' були статистично значуще гіршими порівняно з групою контролю, також нижчими виявилися і показники ГПД ЛШ, ГПД та ШГПД ПШ. Водночас ШГПД ЛШ, ГПД ПП, ГПД ЛП, ШГПД ПП, ШГПД ЛП статистично значуще не відрізнялися між групами порівняння, що означає, що за даними СТ-ЕхоКГ функція лівих відділів серця в обстежених пацієнтів була збережена.

Наступним кроком дослідження було оцінити за допомогою кореляційного аналізу, наскільки співвідносяться дані ехокардіографії між собою, а також із даними додаткових методів обстеження. Результати аналізу представлено в *табл. 3*.

Згідно з отриманими результатами, всі показники корелювали з пройденою дистанцією за даними тесту із 6-хвилинною ходьбою, що свідчить про виявлений нами взаємозв'язок описаних ехокардіографічних маркерів із функціональними можливостями пацієнта, тобто, вони дійсно дають характеристику стану хворого. Крім того виявилось, що ГПД ПШ, TAPSE, RIMP та ФЗП корелювали із розрахунковою величиною СТЛА (за даними ЕхоКГ) та значеннями NT-proBNP, а отже, асоціюються із функціональним станом ПШ. Важливим результатом, на нашу думку, було те, що тільки для ГПД ПШ було виявлено статистично значущий взаємозв'язок із даними пружно-еластичних властивостей артерій, виміряних за допомогою CAVI. Раніше в попередніх дослідженнях, виконаних на базі нашого відділення, було продемонстровано, що величина CAVI мала прямий зв'язок із функціональними можливостями пацієнтів та їх прогнозом; показник CAVI статистично значуще коре-

Таблиця 2

Основні ехокардіографічні показники в пацієнтів у групах обстеження

Показник	Контрольна група (n=9)	Пацієнти з ІЛАГ (n=27)
TAPSE, мм	21,24±1,89	16,30±3,22**
ФЗП, %	40,74±3,00	26,53±9,16**
RIMP	0,56±0,09	0,77±0,20*
S' ПШ, см/с	13,38±2,07	11,16±2,82*
ГПД ПШ, %	-20,01±2,67	-12,92±4,02**
ШГПД ПШ, м/с	1,27±0,26	0,91±0,36*
ГПД ЛШ, %	-21,68±1,61	-17,89±5,41*
ШГПД ЛШ, м/с	1,35±0,28	1,11±0,34
ГПД ПП, %	-6,11±3,95	-4,74±4,70
ШГПД ПП, м/с	1,67±0,44	1,70±1,12
ГПД ЛП, %	-8,27±4,77	-6,67±5,97
ШГПД ЛП, м/с	1,64±0,8	1,72±0,81

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи: * p<0,005; ** p<0,001. ЛП – ліве передсердя.

лював із рівнем NT-proBNP; значення CAVI у пацієнтів, що померли, було статистично значуще вищим, ніж у підгрупі пацієнтів, які вижили [10, 11]. А тому можна говорити, що описані ехокардіографічні маркери статистично значуще асоціювалися із сурогатним неінвазивним маркером прогнозу CAVI.

Особливістю цього дослідження було те, що ехокардіографічні параметри порівнювали з результатами прямого вимірювання гемодинаміки шляхом катетеризації правих відділів серця

Таблиця 3

Співвідношення показників функції правого шлуночка (коефіцієнт кореляції г)

Показник	ГПД ПШ	TAPSE	RIMP	S' ПШ	ФЗП
Клінічні показники					
Пройдена дистанція (тест ШХХ)	0,656*	0,629*	0,618*	0,355**	0,641*
SpO ₂ (тест ШХХ)	0,383**	0,369**	–	–	0,405**
СТЛА (ЕхоКГ)	–0,634*	–0,579*	0,607*	–	–0,587*
NT-proBNP	–0,758*	–0,502*	0,558*	–	–0,681*
CAVI	–0,409*	–	–	–	–
Прямі показники гемодинаміки					
СТЛА	–	–	–	–	–
ДТЛА	–	–0,424**	0,608*	–	–
СерТЛА	–	–	0,571**	–	–
Тиск у ПП	–	–0,401**	–	–	–
Серцевий індекс	–	0,436**	–	–	–
Ударний викид	–	–	–	–	–
ЛСО	–	–0,478**	–	–	–

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$. Тест ШХХ – тест із 6-хвилинною ходьбою. ДТЛА – діастолічний тиск у легеневій артерії; СерТЛА – середній тиск у легеневій артерії; ЛСО – легеневий судинний опір.

(табл. 4). Серед прямих показників серцевої гемодинаміки статистично значущий кореляційний зв'язок виявлено лише для двох параметрів оцінки функції ПШ: TAPSE – асоціювався із ДТЛА, тиском у ПП, серцевим індексом та легеневим судинним опором; RIMP – асоціювався із ДТЛА та СерТЛА. Це демонструє, чому на сьогодні не новий і добре відомий показник TAPSE внесено до більшості клінічних настанов із ведення пацієнтів з ІЛАГ, адже і в численних дослідженнях було доведено прогностичне значення цього показника [12–14]. Більше того, статистично значущий взаємозв'язок прямого вимірювання СерТЛА, як одного з ключових показників, за яким, власне, остаточно верифікують ЛГ, із індексом продуктивності ПШ RIMP довів, що цей простий і зручний для рутинної оцінки маркер, який, як не дивно, у широкій практиці визначають не часто, також варто внести в протокол ехокардіографічної оцінки в пацієнтів із ІЛАГ.

Таким чином, ГПД ПШ мав найбільш тісний асоціативний зв'язок із клінічними показниками пацієнтів з ІЛАГ, у той час, як показники TAPSE і RIMP – із показниками, отриманими за допомогою прямого вимірювання серцевої гемодинаміки. З огляду на те, що СТ-ЕхоКГ – затратна і тривала процедура, яка потребує додаткового вартісного обладнання, відповідної кваліфікації та витрат

Таблиця 4

Основні показники гемодинаміки в групі хворих із ІЛАГ за даними катетеризації правих відділів серця

Показник	Норма	Значення
СТЛА, мм рт. ст.	15–30	87,80±22,19
ДТЛА, мм рт. ст.	4–12	38,7±8,9
СерТЛА, мм рт. ст.	9–19	55,1±11,9
Тиск у ПП, мм рт. ст.	1–5	10,0±5,2
ТЗЛА, мм рт. ст.	4–12	9,6±3,7
ХОК, л/хв	4,0–8,0	4,4±1,5
СІ, л · хв ⁻¹ · м ⁻²	2,5–4,0	2,4±0,9
ЛСО, одиниці Вуда	< 3	12,0±6,3

часу оператора, що збільшує тривалість обстеження пацієнта (яке вкрай важливо виконати швидко в декомпенсованих пацієнтів з ІЛАГ!), наші результати не продемонстрували додаткової інформативності цієї методики. Наразі можна сказати, що цю методику краще використовувати в компенсованих і стабільних пацієнтів із ІЛАГ з метою

більш детальної і додаткової оцінки динаміки стану та, можливо, довготривалого прогнозу.

Обмеженнями нашого дослідження можна вважати невелику вибірку пацієнтів (дослідження триває, дані будуть оновлюватися) і те, що в частини хворих трансторакальну ЕхоКГ проводили не в той самий день, що і катетеризацію правих відділів серця.

ВИСНОВКИ

1. Виявлені нами результати та взаємозв'язок показників продемонстрували, що всебічна оцінка функції правого шлуночка за допомогою ехокардіографії дозволяє більш індивідуалізовано оцінити стан пацієнтів з діагнозом ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії.

2. Спекл-трекінг ехокардіографія може використовуватися у референтних центрах легеневої гіпертензії для первинного обстеження та спосте-

реження в динаміці в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією, а також у подальшому для оцінювання ефективності специфічної терапії та індивідуалізації підходів до лікування.

3. Оскільки показники спекл-трекінг ехокардіографії асоціювалися з тими ж клінічними параметрами, що й показники оцінювання серцево-гомілкового судинного індексу, можна припустити, що в умовах рутинної клінічної практики можна орієнтуватися на ці параметри в тих випадках, коли провести оцінку жорсткості артерій за допомогою САVI не можливо.

4. Спекл-трекінг ехокардіографія – досить складне та затратне за часом виконання дослідження, яке потребує спеціального технічного забезпечення та навичок оператора. Наші дані не продемонстрували доцільності використання методики спекл-трекінг ехокардіографії в рутинній практиці для первинної оцінки хворих з підозрою на ідіопатичну легеневою артеріальну гіпертензію.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.С., Ю.Б.; збір матеріалу – Ю.Б.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – О.Т., Ю.Б.; статистичне опрацювання даних – Ю.Б.; редактування тексту – Ю.С., О.Т.

Література

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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 Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015.;46:903–75. doi: 10.1183/13993003.51032-2015.
- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;24(53). doi: 10.1183/13993003.01900-2018.
- Rosenkranz S, Howard LS, Hoepfer MM, et al. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation*. 2020;141:678–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362
- Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 24(62):22–33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.027.
- Prieto O, Cianciulli TF, Stewart-Harris A, et al. Speckle tracking imaging in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Imaging*. 2021;29(3):236–51. doi: 10.4250/jcvi.2020.0192
- Ferrara F, Zhou X, Gargani L, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2019;4(21). doi: 10.1007/s11886-019-1109-9.
- Гіреш Й.Й. Оцінювання гендерних особливостей систолічної та діастолічної функції серця при гіпертонічній хворобі методом спекл-трекінг ехокардіографії. *Укр. кардіол. журн*. 2017. № 2. С. 63–67.
- Несукай О.Г., Гіреш Й.Й. Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні. *Укр. кардіол. журн*. 2017. № 6. С. 89–95.
- Коваленко В.М., Несукай О.Г., Даниленко О.О., Полєнова Н.С., Тітов Є.Ю. Геометрія скорочення лівого шлуночка – новий погляд на проблему через призму структурної організації міокарда. *Укр. мед. часоп*. 2013. № 2 (94). С. 183–187.
- Живило І.О., Радченко Г.Д., Тітов Є.Ю., Сіренко Ю.М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. *Укр. кардіол. журн*. 2017. № 5. С. 24–30.
- Живило І.О. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. *Артеріальна гіпертензія*. 2017. № 3. С. 75–76.
- Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, et al. Right ventricular function evaluated by tricuspid annular plane systolic excursion

- sion predicts cardiovascular death in the general population. *J Amer Heart Assoc.* 2019;21;8(10):e.012197. doi: 10.1161/JAHA.119.012197
13. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes L, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2014;33(3):155–63. doi: 10.1016/j.repec.2013.09.017.
14. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.

Evaluation of speckle-tracking echocardiography indicators in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

Yu.A. Botsiuk, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to evaluate the diagnostic possibilities of using the method of speckle-tracking echocardiography (ST-Echo) in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and to compare the results with a healthy population.

Materials and methods. The study included 27 patients with IPAH and 9 people who were in the control group. Both groups were comparable in age and sex. All patients underwent general clinical studies, biochemical blood tests to determine the level of N-terminal polypeptide of brain natriuretic hormone (NT-proBNP), 6-minute walk test, transthoracic and speckle-tracking echocardiography, Cardio-ankle vascular index (CAVI), right heart catheterization (RHC) using a Swan–Gantz catheter to determine central hemodynamic parameters.

Results and discussion. According to echocardiography, in patients with IPAH, TAPSE, FAC, RIMP and S' of the right ventricle were significantly worse than in the control group, and the rates of global longitudinal strain of the right (RV GLS) and left ventricles (LV GLS) and longitudinal strain rate of the right ventricle (RV GLSR). Using correlation analysis, it was found that the RV GLS was most strongly correlated, among others, with the distance ($p<0.001$) and blood oxygen saturation ($p<0.05$) according to the 6-minute walk test, NT-proBNP ($p<0.001$), systolic pulmonary artery pressure according to echocardiography ($p<0.001$) and CAVI ($p<0.001$). In contrast, the highest correlation with direct hemodynamic measurements was shown by two parameters: TAPSE – with cardiac index ($p<0.05$), pulmonary vascular resistance (PVR) ($p<0.05$), diastolic pressure in the pulmonary artery ($p<0.05$); and RIMP – with diastolic pulmonary artery pressure ($p<0.001$) and mean pulmonary artery pressure ($p<0.05$).

Conclusions. According to our results, we can conclude that a comprehensive assessment of RV function using transthoracic and ST-echocardiography allows a more individualized assessment of patients with IPAH. ST-Echo can be used in PH reference centers for initial examination and follow-up of such patients. ST-Echo is a complex and time-consuming study, so our data did not demonstrate the feasibility of using this technique in routine practice for the initial assessment of patients with suspected IPAH.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, speckle-tracking echocardiography, diagnosis of pulmonary hypertension.

УДК 616.12-008.46-036.12-037+616.124.2+575.113
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.4049>

Зв'язок алельних поліморфізмів T(–786)C та G894T гена ендотеліальної NO-синтази зі станом вазодилататорної функції ендотелію та довготерміновим клінічним прогнозом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков¹, І.Д. Мазур¹, Н.Г. Горovenko²

¹ ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ
² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Мета роботи – дослідити зв'язок алельного поліморфізму T(–786)C та G894T гена ендотеліальної NO-синтази зі станом вазодилататорної функції ендотелію і довготерміновим клінічним прогнозом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 116 пацієнтів зі стабільною ХСН (II–III функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, з ФВЛШ $\leq 45\%$. Вазомоторну функцію ендотелію вивчали в стандартизованій манжетковій пробі з визначенням потокозалежної вазодилатації (ПЗВД). Для оцінювання довготермінового клінічного прогнозу пацієнтів спостерігали 2,5 року (медіана 20 [11,5; 22,5] міс).

Результати та обговорення. Розподіл за поліморфізмом промотора T(–786)C гена eNOS становив: TT – 40,5 % (n=47), TC – 43,1 % (n=50), CC – 16,4 % (n=19); за поліморфізмом сьомого екзона G894T був таким: GG – 56,0 % (n=65), GT – 33,6 % (n=39), TT – 10,4 % (n=12). ПЗВД у пацієнтів з генотипом TT поліморфізму T(–786)C гена eNOS становила 7,2 [4,7; 8,3] %, у гетерозигот TC – 6,6 [4,4; 9,1] %, тоді як у гомозигот CC – 4,7 [2,8; 6,0] %; $p=0,034$ для TT проти CC; $p=0,046$ для TC проти CC. У пацієнтів з генотипом GG поліморфізму G894T ПЗВД становила 7,1 [4,3; 9,4] %, у гетерозигот GT – 6,2 [5,1; 8,1] %, у носіїв генотипу TT – 4,2 [2,5; 5,3] %; $p=0,030$ для GG проти TT. У пацієнтів з генотипом CC поліморфізму промотора T(–786)C був вищий рівень госпіталізацій, зумовлених декомпенсацією ХСН (log-rank 5,304; $p=0,021$) та більша частота серцево-судинної смерті (log-rank 4,011; $p=0,045$) порівняно з носіями генотипу TT. ФВЛШ, рівень ПЗВД та генотип CC були предикторами серцево-судинної смерті при уніваріантному аналізі Кокса; при мультиваріантному аналізі такими предикторами залишилися лише величина ФВЛШ та рівень ПЗВД. При дослідженні довготермінового клінічного прогнозу серед носіїв різних генотипів поліморфізму сьомого екзона G894T статистично значущої різниці не виявлено.

Висновки. У пацієнтів з ХСН генотип CC поліморфізму промотора T(–786)C eNOS асоціюється з більш вираженою ендотеліальною дисфункцією та гіршим довготерміновим клінічним прогнозом порівняно з носіями генотипу TT. У пацієнтів з генотипом TT поліморфізму сьомого екзона G894T виявили гіршу ендотеліальну функцію порівняно з носіями генотипу GG.

Ключові слова: серцева недостатність, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, поліморфізм T(–786)C, поліморфізм G894T, довготерміновий клінічний прогноз.

Патофізіологічна роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) є доведеною [7]. Показано, що вираженість порушення вазодилататорної функції ендотелію асоціюється з гіршим клінічним прогнозом у пацієнтів із систолічною ХСН [10, 16]. Ендотеліальна дисфункція характеризується зниженням біодоступності оксиду азоту (NO), що зокрема можна пояснити мутаціями в гені ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*) [31], локалізованому в сьомій хромосомі (7q35-36); мутації зазначеного гена характеризуються заміною одного нуклеотиду іншим або наявністю різних алелів. Найбільш вивчені серед них – поліморфізм промотора (T(-786)C), поліморфізм сьомого екзона (G894T) та поліморфізм четвертого інтрона (4 a/b). Роль цих поліморфізмів вивчали у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) [8, 14, 17], інфарктом міокарда (ІМ) [3, 5, 40], артеріальною гіпертензією [4, 30, 37], тоді як при ХСН кількість таких досліджень обмежена [33, 35, 39].

Мета роботи – дослідити зв'язок алельного поліморфізму T(-786)C та G894T гена ендотеліальної NO-синтази зі станом вазодилататорної функції ендотелію і довготерміновим клінічним прогнозом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 116 пацієнтів (чоловіки – 87, жінки – 29) віком від 40 до 72 років із ХСН, зумовленою ІХС. Пацієнти мали клінічні ознаки ХСН на рівні II–III функціонального класу (ФК) за критеріями NYHA (Нью-Йоркської асоціації серця) та фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 45\%$ (медіана 35,4 [28,3; 41,8]). Усі хворі отримували оптимізовану, згідно з чинними рекомендаціями, терапію ХСН [29]. Критеріями незалучення в дослідження були IV ФК за NYHA, гострий коронарний синдром давністю менше 3 міс, інсульт в анамнезі, некоронарогенні захворювання міокарда, анемія, онкологічна патологія, гострі та хронічні інфекційні захворювання, статус курця та вік понад 75 років. У дослідження також не залучали пацієнтів, які в структурі стандартної терапії приймали β -адреноблокатор карведилол або небіволлол, оскільки останні можуть у різний спосіб збільшувати біодоступність NO [19, 36].

Усім пацієнтам були проведені клінічне обстеження, рутинні лабораторні аналізи, 12-канальна ЕКГ та стандартна ехокардіографія. Для оцінювання ендотеліальної функції всім хворим виконували стандартну манжеткову пробу з вимірюванням

потокозалежної дилатації плечової артерії (ПА) [2]. У контрольну групу було залучено 30 осіб зівставного віку, без серцево-судинної та іншої документованої клінічно значущої внутрішньої патології.

Після залучення пацієнтів у дослідження їх спостерігали з метою оцінювання клінічного прогнозу протягом 2,5 року; медіана спостереження становила 20 [11,5; 22,5] міс. Дані про серцево-судинну смерть (ССС) та госпіталізацію, зумовлену погіршенням перебігу ХСН, були отримані щодо 94 пацієнтів. ССС визначали в таких випадках: 1) раптова серцева смерть відповідно до її чинного визначення [9]; 2) смерть унаслідок прогресування ХСН; 3) смерть унаслідок ІМ або інсульту. Госпіталізацію внаслідок ХСН визначали як таку, що не була запланована і відбулася внаслідок прогресування клінічних симптомів ХСН.

Проведення дослідження було схвалено етичною комісією ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» та не суперечило принципам Гельсінської декларації.

Оцінювання ендотеліальної функції. Для оцінювання вазодилататорної функції ендотелію вимірювали потокозалежну вазодилатацію (ПЗВД) у пробі з реактивною гіперемією (стандартизована манжеткова проба). Цей метод, шляхом механічної стимуляції ендотелію периферичних артерій підвищеним кровоплином, після артеріальної оклюзії, дає уявлення про стан ПЗВД [2]. У ході дослідження у всіх 116 пацієнтів та 30 здорових осіб вимірювали діаметр ПА у стані спокою, потім навколо плеча накладали манжету сфїгмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки і накачували її до 200 мм рт. ст. Тривалість фази оклюзії становила 5 хв. Через 90 с після зняття манжети (декомпресії) вимірювали діаметр ПА вдруге. Вимірювання проводили лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох крапок, встановлених ультразвуковим курсором: одна – на межі «адвентиція – медія» передньої стінки судини, друга – на межі «медія – адвентиція» задньої стінки. За діаметр ПА брали середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у фазу діастолі. Розраховували ПЗВД як відношення зміни діаметра ПА протягом реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, вираженому у відсотках до вихідного діаметра.

Визначення поліморфізмів промотора T(-786)C та сьомого екзона G894T гена *eNOS*. Для вивчення поліморфних варіантів застосовували полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів [32, 38]. Для цього ампліфікували ділянку промотора гена *eNOS*

за допомогою пари специфічних праймерів: прямий (sense) – 5'-CACCAGCATCTGGGAAGTGT-3' і зворотний (antisense) – 5'-GCCGCAGTAGCAGAGAGAC-3'. Для сьомого екзона праймерами були: прямий (sense) – 5'-GGCTGGACCCAGGAAAC-3' і зворотний (antisense) – 5'-CCACCCAGTCAATCCCTTTG-3'. Надалі 6 мкл продукту ампліфікації фрагментів досліджуваних генів інкубували при 37 °С протягом 18 год з 5 од. рестриктази P_dil (Ферментас, Латвія) у відповідному буфері. Ампліфікати фрагментів після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі. Візуалізацію ДНК після горизонтального електрофорезу (160 В протягом 40 хв) проводили за допомогою транслюмінатора (Біоком, Росія).

Статистичні методи. Кількісні змінні представлені у вигляді медіани [нижній квартиль; верхній квартиль] (якщо розподіл був неправильний) або у вигляді середнього значення зі стандартним відхиленням (якщо розподіл був правильним); категоріальні змінні наведено у вигляді кількості випадків і частки у відсотках. Для перевірки гіпотез про розходження в групах кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим порівнянням груп за допомогою апостеріорного критерію Тьюкі; розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для попарного порівняння груп за категоріальними змінними було застосовано критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса; у разі невиконання передумов зазначеного критерію застосовували точний критерій Фішера.

Для дослідження прогнозу та побудови кривих виживання використовували метод Каплана – Мейера. Порівняння виживання в групах проводили за критерієм Кокса та лог-ранговим критерієм. Для визначення предикторів виживання застосовували уні- та мультиваріантний регресійний аналіз Кокса.

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми SPSSInc (США).

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 116 хворих із систолічною ХСН розподіл за поліморфізмом промотора T(-786)C гена *eNOS* був таким: 40,5 % (n=47) пацієнтів належали до гомозигот TT; 43,1 % (n=50) – до гетерозигот TC; 16,4 % (n=19) були гомозиготами CC. Для поліморфізму сьомого екзона G894T співвідношення було таким: гомозиготи GG становили 56,0 % (n=65) осіб, гетерозигот GT було 33,6 % (n=39), так званий рідкісний генотип TT мали 10,4 % (n=12).

Між трьома групами пацієнтів, сформованими залежно від поліморфізму промотора T(-786)C гена *eNOS* (носії генотипу TT, гетерозиготи TC та носії рідкісного генотипу CC), не було різниці за віком, співвідношенням статей, рівнем артеріального тиску та частотою серцевих скорочень (ЧСС) (табл. 1).

Також не виявлено різниці між групами за такими показниками, як середнє значення ФК за NYHA, кількість перенесених ІМ в анамнезі та частка хворих з фібриляцією передсердь. Однак першу маніфестацію симптомів ХСН у хворих з генотипом CC виявляли статистично значуще раніше, ніж у носіїв генотипу TT ($p < 0,05$). За такими показниками ехокардіографії, як ФВЛШ, кінцеводіастолічний розмір ЛШ, передньозадній розмір ЛП та рівень розрахункового систолічного тиску в ЛА, пацієнти трьох груп не відрізнялися.

При порівнянні всіх вищезазначених клініко-інструментальних показників серед трьох груп поліморфізму сьомого екзона G894T гена *eNOS* – гомозиготи GG, гетерозиготи GT та гомозиготи TT – статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$ для усіх значень; табл. 2).

ПЗВД у контрольній групі становила 11,2 [10,3; 12,3] %, що є статистично значуще більшим порівняно з хворими на ХСН – носіями як генотипів TT, TC, так і генотипу CC поліморфізму промотора T(-786)C гена *eNOS* ($p < 0,05$). ПЗВД у хворих з генотипом TT становила 7,2 [4,7; 8,3] %, у гетерозигот TC – 6,6 [4,4; 9,1] %, тоді як в осіб з генотипом CC – 4,7 [2,8; 6,0] %, що є статистично значуще меншим порівняно як з носіями генотипу TT ($p = 0,034$), так і носіями генотипу TC ($p = 0,046$).

Серед носіїв трьох генотипів поліморфізму сьомого екзона G894T гена *eNOS* спостерігали подібну до вищезазначеного ситуацію – гомозиготи GG, гетерозиготи GT та гомозиготи TT мали гірші показники ПЗВД порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). ПЗВД у хворих з генотипом GG становила 7,1 [4,3; 9,4] %, у гетерозигот GT – 6,2 [5,1; 8,1] %, у носіїв TT – 4,2 [2,5; 5,3] %, що статистично значуще менше при порівнянні з носіями генотипу GG ($p = 0,030$), а при порівнянні з гетерозиготами GT статистичної значущості не виявлено ($p = 0,097$).

Беручи до уваги дані деяких досліджень [10, 16] про те, що ендотеліальна дисфункція може бути асоційована з гіршим виживанням у хворих із систолічною ХСН, ми оцінили вплив поліморфізму T(-786)C та G894T гена *eNOS* на клінічний прогноз. Аналіз даних щодо госпіталізацій, зумовлених декомпенсацією ХСН, серед носіїв різних варіантів поліморфізму T(-786)C гена *eNOS* показав, що половина гомозигот TT таку госпіталізацію мали впродовж перших 12 місяців з моменту спо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з генотипами ТТ, ТС і СС поліморфізму промотора T(-786)C гена eNOS

Показник	Усі пацієнти (n=116)	Генотип ТТ (n=47)	Генотип ТС (n=50)	Генотип СС (n=19)	p, ТТ vs СС
Вік, роки	64,5 [55,8; 71,0]	67,0 [56,0; 71,0]	62,5 [55,0; 70,3]	70,5 [56,8; 72,3]	нд
Чоловіки	87 (75,0 %)	35 (74,5 %)	36 (72,0 %)	16 (88,9 %)	нд
САТ, мм рт. ст.	120,0 [111,5; 135,0]	125,0 [110,0; 140,5]	120,0 [115,0; 130,5]	120,0 [115,5; 132,5]	нд
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [70,5; 90,0]	80,5 [70,0; 89,5]	77,5 [69,0; 90,0]	нд
ЧСС	80,0 [71,5; 94,3]	85,0 [79,5; 100,0]	80,0 [70,0; 89,3]	83,0 [69,0; 102,5]	нд
Артеріальна гіпертензія	98 (84,5 %)	40 (87,0 %)	42 (84,0 %)	16 (84,2 %)	нд
ІМ	39 (33,6 %)	16 (34,1 %)	16 (32,0 %)	7 (36,8 %)	нд
Фібриляція передсердь	74 (63,8 %)	29 (61,7 %)	32 (64,0 %)	13 (68,4 %)	нд
Тривалість СН, роки	2,0 [1,0; 3,6]	2,0 [1,1; 5,0]	2,0 [1,0; 4,0]	1,25 [0,5; 2,6]*	0,02
ФК за NYHA	2,6±0,5	2,6±0,5	2,6±0,5	2,7±0,5	нд
ФВЛШ, %	33,0 [27,8; 40,0]	33,0 [25,0; 37,0]	35,0 [28,0; 42,5]	34,5 [27,0; 44,0]	нд
ІКДО ЛШ, мл/м ²	94,3 [76,2,0; 112,9]	95,3 [79,2; 119,3]	90,5 [68,4; 113,7]	96,0 [76,5; 121,3]	нд
Поперечний розмір ЛП, мм	50,4 [48,3; 53,3]	49,1 [45,7; 54,4]	50,2 [39,6; 50,1]	51,3 [38,9; 55,2]	нд
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	60,0 [47,3; 65,0]	60,0 [50,0; 70,5]	55,0 [45,0; 65,0]	65,0 [55,0; 68,8]	нд
ШКФ (ЕРІ), мл/(хв·1,73 м ²)	64,7 [42,4; 73,6]	68,1 [44,9; 75,1]	62,0 [40,1; 74,2]	63,5 [41,6; 72,0]	нд
Лікування					
Бета-адреноблокатори	101 (87,1 %)	41 (87,2 %)	43 (86,0 %)	17 (89,5 %)	нд
ІАПФ/БРА	85 (73,3 %)	34 (72,3 %)	37 (74,0 %)	14 (73,7 %)	нд
АМР	57 (49,1 %)	25 (53,2 %)	23 (46,0 %)	9 (47,4 %)	нд
Петльовий діуретик	112 (96,6 %)	45 (95,7 %)	49 (98,0 %)	18 (94,7 %)	нд

Дані наведено у вигляді медіани [нижній квартиль; верхній квартиль], середнього значення ± стандартне відхилення або кількості випадків та частки у %. нд – недостовірно; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; СН – серцева недостатність; ЛП – ліве передсердя; ЛА – легенева артерія; ІКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з генотипом ТТ (p=0,02).

стереження, в той час як половина носіїв ТС та СС – відповідно 9 та 6 місяців. Криві виживання значуще розрізнялися між групами пацієнтів – носіїв генотипу ТТ та генотипу СС (log-rank 5,304; p=0,021) (рис. 1).

При порівнянні груп пацієнтів – носіїв генотипу ТС та генотипу ТТ – статистично значущих відмінностей не виявлено; такі ж дані отримали при порівнянні носіїв генотипів ТС і СС.

Для з'ясування оцінки клінічного прогнозу в групах з різними генотипами поліморфізму сьомого екзона G894T гена eNOS, носіїв відповідного рідкісного генотипу ТТ, враховуючи їх малочис-

сельність, об'єднали в одну групу з гетерозиготами GT (GT+TT) (n=45). У половини хворих з генотипом GG (n=42) перша госпіталізація була зумовлена погіршенням ХСН упродовж 13 місяців з моменту спостереження. Для носіїв алеля Т цей показник становив 11 місяців, але статистично значущої різниці при порівнянні не виявлено (log-rank 1,271; p=0,446).

У 37 (39,4 %) із 94 пацієнтів при тривалому спостереженні була зареєстрована ССС. У носіїв генотипу ТТ поліморфізму T(-786)C гена eNOS смертність становила 39,5 %, у гетерозигот ТС – 33,3 %, у носіїв СС – сягала 52,9 %. Криві виживан-

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих з генотипами GG, GT і TT поліморфізму G(894)T гена eNOS

Показник	Генотип GG (n=65)	Генотип GT (n=39)	Генотип TT (n=12)	p, GG vs TT
Вік, роки	65,0 [57,0; 71,0]	68,0 [54,0; 72,0]	57,0 [51,8; 65,3]	нд
Чоловіки	49 (75,4 %)	28 (73,7 %)	10 (83,3 %)	нд
САТ, мм рт. ст.	120,0 [110,0; 140,0]	120,0 [115,0; 130,0]	120,0 [112,8; 130,0]	нд
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [70,0; 80,0]	75,0 [70,0; 88,8]	нд
ЧСС за 1 хв	85,0 [72,8; 100,0]	80,0 [70,0; 86,0]	79,0 [68,0; 93,5]	нд
Артеріальна гіпертензія	56 (86,2 %)	42 (81,0 %)	10 (83,3 %)	нд
ІМ	22 (33,8 %)	13 (33,3 %)	4 (33,3 %)	нд
Фібриляція передсердь	42 (64,4 %)	24 (61,5 %)	12 (66,6 %)	нд
Тривалість СН, роки	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [0,7; 4,8]	нд
ФК за NYHA	2,7±1,0	2,6±1,1	2,7±1,0	нд
ФВЛШ, %	34,0 [25,0; 40,0]	35,0 [30,0; 43,0]	33,5 [27,8; 38,0]	нд
ІКДО ЛШ, мл/м ²	94,5 [78,9; 122,2]	87,1 [74,1; 112,2]	93,4 [82,1; 107,2]	нд
Поперечний розмір ЛП, мм	50,5 [46,3; 54,8]	49,3 [46,5; 52,2]	50,2 [45,2; 53,8]	нд
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	55,0 [45,0; 65,0]	60,0 [45,0; 65,0]	55,0 [55,0; 65,0]	нд
ШКФ (ЕРІ), мл/(хв · 1,73 м ²)	63,8 [40,2; 80,1]	68,6 [38,3; 76,9]	62,5 [41,4; 77,3]	нд
Лікування				
Бета-адреноблокатори	58 (89,2 %)	33 (84,6 %)	10 (83,3 %)	нд
ІАПФ/БРА	46 (78,3 %)	30 (76,9 %)	9 (75,0 %)	нд
АМР	32 (49,2 %)	20 (51,3 %)	5 (41,8 %)	нд
Петльовий діуретик	62 (95,4 %)	38 (97,4 %)	12 (100,0 %)	нд

Дані наведено у вигляді медіани [нижній квартиль; верхній квартиль], середнього значення ± стандартне відхилення або кількості випадків та частки у %.

ня статистично значуще відрізнялися між групами носіїв генотипу TT та генотипу CC (log-rank 4,011; p=0,045) (рис. 2).

Уніваріантний регресійний аналіз за Коксом встановив, що предикторами ССС в обстежених пацієнтів є ФВЛШ, ПЗВД та генотип CC поліморфізму T(-786)C гена eNOS. При мультіваріантному аналізі незалежними предикторами ССС були величина ФВЛШ та показник ПЗВД (табл. 3).

При дослідженні ССС у хворих з генотипом GG та носіїв алеля T поліморфізму сьомого екзона G894T гена eNOS статистично значущої різниці не виявлено (log-rank 1,425; p=0,631).

ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження було встановлено, з одного боку, наявність у пацієнтів з ХСН – носіїв генотипу CC поліморфізму T(-786)C або TT генотипу поліморфізму G894T гена eNOS – більш вираженого порушення вазодилаторної функції ендотелію, з другого – зв'язку наявності генотипу CC поліморфізму T(-786)C з гіршим довготерміновим клінічним прогнозом.

Оксид азоту, що синтезується ферментом eNOS, є одним із найпотужніших факторів розслаблення гладенької мускулатури [24]. Зменшення його біодоступності лежить в основі

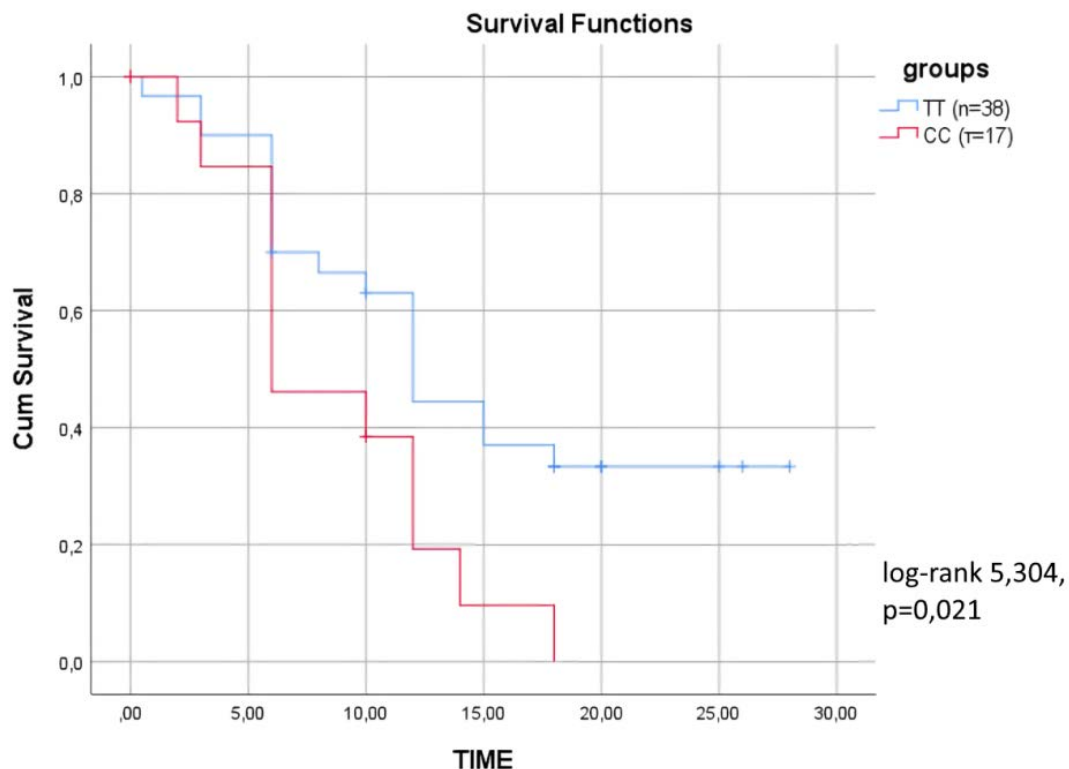


Рис. 1. Кумулятивні криві настання події «Госпіталізація внаслідок декомпенсації СН» носіїв генотипів TT і CC поліморфізму T(-786)C гена eNOS.

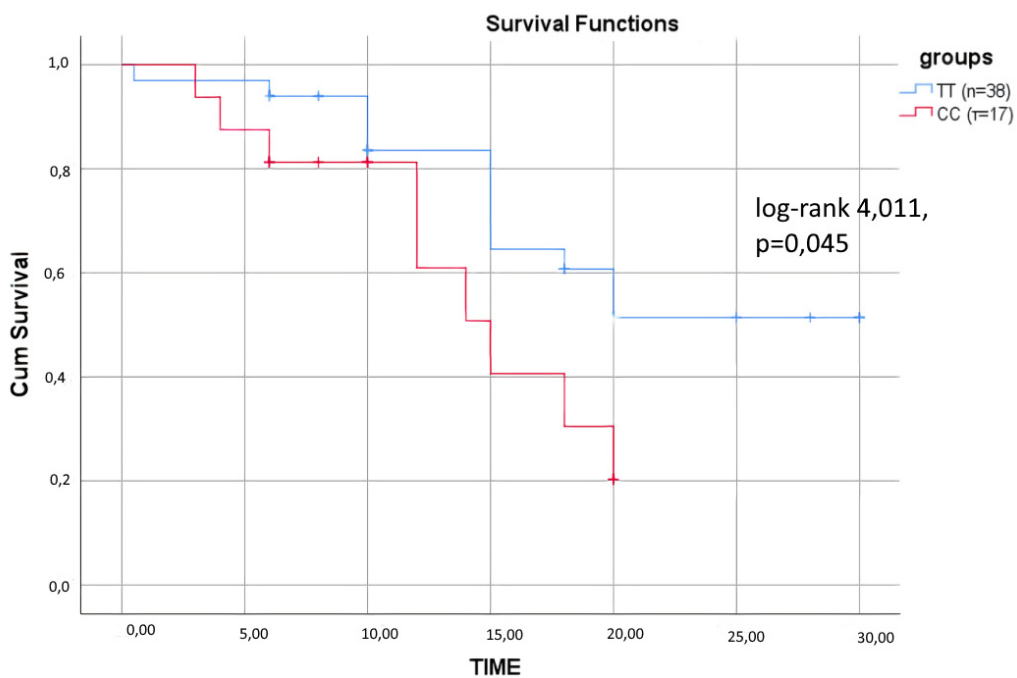


Рис. 2. Кумулятивні криві настання події «Смерть від серцево-судинної причини» носіїв генотипів TT і CC поліморфізму T(-786)C гена eNOS.

Таблиця 3

Предиктори виживання за даними регресійного аналізу Кокса

Показник	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	Відносний ризик	95 % ДІ	p	Відносний ризик	95 % ДІ	p
Вік	1,268	0,942–2,028	0,984	–	–	–
ФВЛШ	0,942	0,890–0,987	0,040	0,918	0,860–0,979	0,042
ПЗВД	0,810	0,678–0,969	0,021	0,81	0,669–0,980	0,031
СС проти ТТ генотипи	2,405	1,013–5,711	0,047	0,667	0,255–1,746	0,409

ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології, зокрема і при ХСН [1, 7, 27]. Зменшення біодоступності NO може бути зумовлено, з одного боку, зниженням його синтезу, а з другого – збільшенням його інактивації, зокрема вільними радикалами кисню [20]. Фермент eNOS в ендотеліоцитах активується під дією пульсуючого кровоплину, який спричинює напругу зсуву; остання, своєю чергою, активує калієві канали мембран ендотеліальних клітин та призводить до збільшення потоку в них іонів кальцію [28]. Водночас іони кальцію стимулюють eNOS, наслідком чого є синтезування ендотеліального NO [28]. В умовах ХСН закономірно знижується пульсуючий кровоплин, і, відповідно, напруга зсуву, що призводить до зменшення активації ферменту eNOS [11, 15, 28]. Зниження синтезу NO може бути зумовлене також зміною активності та/або кількості ферменту eNOS унаслідок поліморфізму гена, що його кодує [6, 25]. Функціональне значення та зв'язок із серцево-судинними захворюваннями найбільш вивчений для трьох поліморфних варіантів гена *eNOS*: поліморфізм промотора T(–786)C, сьомого екзона G894T (Glu289Asp) та четвертого інтрона 4a/b [31].

Поліморфізм промотора T(–786)C гена *eNOS* полягає в заміні азотистої основи тимідину (T) на цитозин (C) у положенні –786 і, за експериментальними даними, асоціюється з меншою експресією eNOS [25]. А.А. Doshi та співавтори, досліджуючи зразки тканини міокарда хворих із ХСН, відзначили статистично значуще меншу кількість матриксної РНК ферменту eNOS у гомозигот CC поліморфізму промотора T(–786)C, порівняно з носіями алеля T (гомозиготи TT та гетерозиготи TC) [6]. Подібні дані були отримані й іншими дослідниками, що вивчали міокард хворих із ХСН, яким була проведена трансплантація серця [25]; в

носіїв алеля C (TC та CC генотипи) кількість матриксної РНК гена *eNOS* була меншою та, відповідно, була меншою кількістю ферменту eNOS у тканині міокарда [25]. Такі експериментальні дані підтверджуються клінічними дослідженнями, згаданими нижче.

Поліморфізм сьомого екзона G894T (Glu289Asp) характеризується заміною азотистої основи гуанін (G) на тимін (T) у положенні 894 сьомого екзона гена *eNOS*, що призводить до заміни глутамінової (Glu) амінокислоти на аспарагінову (Asp) у 289 позиції білка eNOS. Зазначена заміна амінокислот відбувається в оксигеназному домені ферменту eNOS, який не відповідає за його активність. Більшість експериментальних досліджень не підтверджують гіпотезу, що фермент eNOS із заміненою амінокислотою має нижчу активність [6, 12], проте його фізико-хімічні властивості в культурі клітин змінюються, що може призводити до його швидшого розпаду [34].

Вплив поліморфізму T(–786)C та G894T гена *eNOS* на ендотеліальну функцію. А. Imamura та співавтори оцінювали вплив поліморфізму T(–786)C гена *eNOS* на ендотеліальну функцію серед здорових молодих чоловіків. Носії алеля C демонстрували меншу ПЗВД порівняно з гомозиготами TT [13]. Водночас в іншому дослідженні не виявлено зв'язку поліморфізму T(–786)C з ПЗВД серед здорових добровольців, тоді як гомозиготи TT поліморфізму G894T мали нижчі її значення порівняно з носіями алеля G [26]. I.F. Metzger та співавтори досліджували T(–786)C, 4a/b, та G894T поліморфізми гена *eNOS* серед 179 здорових афроамериканців. Жоден із поліморфізмів окремо не впливав на рівень нітритів у плазмі (опосередкований показник рівня NO в плазмі), тоді як носії гаплотипу C-4b-G мали статистично значуще нижчі їх рівні [23]. G. Rossi та співавтори

виявили гіршу ендотелійзалежну вазодилатацію, визначену методом венозної плетизмографії, в пацієнтів з гіпертонічною хворобою, які мали алель С поліморфізму T(-786)C [30], у той час як інші дослідники серед подібної когорти пацієнтів такого зв'язку не знайшли [4].

Такі ж суперечливі дані отримані і в пацієнтів з ІХС. S. Erbs та співавтори визначили гіршу ендотелійзалежну вазодилатацію грудної артерії в носіїв алеля С, яким виконували аортокоронарне шунтування, порівняно з носіями генотипу ТТ поліморфізму T(-786)C гена *eNOS* [8]. В іншому дослідженні було виявлено вплив поліморфізму T(-786)C на ступінь вираження атеросклерозу вінцевих артерій, який оцінювали за даними коронароангіографії; більше того, в носіїв алеля С були статистично значуще меншими рівень експресії гена *eNOS* та концентрація NO в плазмі [17]. Водночас E. Ingelsson та співавтори, вивчаючи 23 поліморфних варіанти гена *eNOS* серед осіб похилого віку, визначили, що лише поліморфізм G894T впливав на ПЗВД [14].

Ми не знайшли попередніх досліджень, в яких вивчався би вплив поліморфізму T(-786)C та G894T гена *eNOS* на ендотеліальну функцію у хворих з ХСН.

Поліморфізми T(-786)C та G894T гена *eNOS* і клінічний прогноз у пацієнтів з ХСН. N.C. Martinelli та співавтори показали, що в афроамериканців із систолічною ХСН носії гаплотипу C(-786)/4b/Asp298 мали кращу виживаність порівняно з іншими хворими [21], тоді як кожен із трьох поліморфізмів окремо серед цього клінічного контингенту не впливав на прогноз. Серед представників білої раси вплив поліморфізмів гена *eNOS* на клінічний прогноз не виявлено [21]. Водночас D.M. McNamara та співавтори визначили зв'язок алеля Asp298 з гіршою виживаністю в пацієнтів білої раси із систолічною ХСН, особливо неішемічного генезу [22]. Подібні ж дані отримали K.M. Kim та співавтори: носії генотипу Asp298Asp поліморфізму гена *eNOS* мали вищу частоту госпіталізацій, зумовлених погіршенням перебігу ХСН [18].

Цілком імовірно, що наведені вище суперечливі дані про вплив поліморфізмів гена *eNOS* на клінічний прогноз ХСН пов'язані з відмінностями етнічних характеристик у зазначених дослідженнях.

S. Terzi та співавтори вивчали вплив поліморфізму T(-786)C гена *eNOS* на довгостроковий прогноз у хворих із систолічною ХСН. Були отримані дані подібні до наших, а саме: носії генотипу СС мали статистично значуще вищий рівень смертності від серцево-судинних причин порівняно з носіями генотипу ТТ [33].

Обмеження дослідження. Виконане дослідження має певні обмеження. По-перше, отримані дані базуються на когорти пацієнтів, які спостерігалися лише в одному клінічному центрі. По-друге, зміни доз рекомендованої стандартної фармакотерапії під час спостереження були доступні лише частково, і тому не могли бути враховані в остаточному аналізі.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю генотип СС T(-786)C поліморфізму гена *eNOS* асоціюється з більш ранньою маніфестацією клінічних проявів цього синдрому, більш вираженою ендотеліальною дисфункцією та гіршим довготерміновим клінічним прогнозом порівняно з носіями генотипу ТТ.

2. Носії генотипу ТТ поліморфізму G894T мають більш виражену ендотеліальну дисфункцію порівняно з гомозиготами GG, однак малочисельність групи не дає змоги провести відокремлений статистичний аналіз щодо її впливу на клінічний прогноз хронічної серцевої недостатності.

3. Отримані докази зв'язку гомозиготного стану СС T(-786)C поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази з клінічним перебігом хронічної серцевої недостатності обґрунтовують доцільність скринінгової оцінки зазначеного вище генотипу з метою формування груп активного клінічного спостереження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи – Л.В., Н.Г.; збір матеріалу – І.М., Н.Г.; статистичне опрацювання даних, написання статті – І.М.; редагування статті – Л.В.

Література

1. Barton M, Haudenschild CC. Endothelium and pathogenesis: endothelial therapy revisited. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:23–5. <https://doi.org/10.1097/00005344-200111002-00007>.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f).
3. Çiftçi Ç, Melil S, Çebi Y, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease. *Lipids Health Dis*. 2008;7:5. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-7-5>.
4. Dell’Omo G, Penno G, Pucci L, et al. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men. *J Hypertens*. 2007;25(7):1389–95. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3281268548>.
5. Dosenko V, Zagorij V, Lutay Y, et al. Allelic polymorphism in the promoter (T-786→C), but not in exon 7 (G894→T) or the variable number tandem repeat in intron 4, of the endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with acute coronary syndrome in the Ukrainian population. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(1):11–3.
6. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, et al. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010;16(4):314–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.013>.
7. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;69:1596–1601. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90710-g](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90710-g).
8. Erbs S, Möbius-Winkler S, Linke A, et al. Both T-786C and G894T polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affect in-vitro endothelium-dependent relaxation of internal mammary artery rings from patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):826–31. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000230100.70900.37>.
9. Fellmann F, van El CG, Charron Ph, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1763–73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>.
10. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation or death. *Eur Heart J*. 2005;26(1):65–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi001>.
11. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, et al. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:1–7. doi: 10.1177/2048004019843047.
12. Golser R, Gorren AC, Mayer B, et al. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system. *Nitric Oxide*. 2003;8:7–14.
13. Imamura A, Takahashi R, Murakami R, et al. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):189–95. <https://doi.org/10.1530/eje-07-0632>.
14. Ingelsson E, Syvänen AC, Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in conduit and resistance vessels in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene. *J Hum Hypertens*. 2008;22(8):569–78. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.37>.
15. Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4–18. <https://doi.org/10.2174/157016112798829760>.
16. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111(3):310–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000153349.77489.cf>.
17. Khalil M, Soltanpour MS, Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T-786C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease. *J Res Med Sci*. 2017;22:34. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.202144>.
18. Kim KM, Murray MD, Tu W, et al. Pharmacogenetics and health care outcomes in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1483–91. DOI: 10.1007/s00228-012-1280-z.
19. Lombardi WL, Gilbert EM. Carvedilol in the failing heart. *Clin Cardiol*. 2001;24(12):757–66. <https://doi.org/10.1002/clc.4960241202>.
20. Lopez FA, Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38:1400–5. <https://doi.org/10.1161/hy1201.099612>.
21. Martinelli NC, Santos KG, Biolo A, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis. *Nitric Oxide*. 2012;26(3):141–7. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.01.003>.
22. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Effect of the Asp²⁹⁸ variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2003;107(12):1598–602. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000060540.93836.aa>.
23. Metzger IF, Ishizawa MH, Rios-Santos F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes affect nitrite levels in black subjects. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(6):393–9. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.52>.
24. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23:222–231. <https://doi.org/10.5830/cvja-2011-068>.
25. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99:2864–70. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2864>.
26. Paradossi U, Ciofini E, Clerico A, et al. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298→Asp and T-786→C polymorphisms. *Stroke*. 2004;35(6):1305–9. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000126482.86708.37>.
27. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213–25. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213>.

28. Petroff MG, Kim SH, Pepe S, et al. Endogenous nitric oxide mechanisms mediate the stretch dependence of Ca^{2+} release in cardiomyocytes. *Nat Cell Biol.* 2001;3:867–73. <https://doi.org/10.1038/ncb1001-867>.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
30. Rossi G, Taddei S, Virdis A, Cavallin M, et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):938–45. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)03011-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)03011-5).
31. Senthil D, Raveendran M, Shen Y, et al. Genotype-dependent expression of Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cell. *DNA Cell Biol.* 2005;24:218–24. <https://doi.org/10.1089/dna.2005.24.218>.
32. Shampa Nasreen, Toru Nabika, Hiroshi Shibata. T-786C Polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers: possible gene-environmental interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:605–10. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000013286.60021.fe>.
33. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The endothelial nitric oxide synthase (NOS3-786T>C) genetic polymorphism in chronic heart failure: effects of mutant -786C allele on long-term mortality. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(4):420–8. doi: 10.6515/ACS20161215B.
34. Tesaurio M, Thompson WC, Rogliani P. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:832–2835. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2832>.
35. Vecoli C, Andreassi MG, Ligo R, et al. T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *BMC Med Genet.* 2012;13:92. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-92>.
36. Veverka A, Salinas JL. Nebivolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):647–54.
37. Wenquan Niu, Yue Qi An. Updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One.* 2011;6(9):e24266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024266>.
38. Yoshihiro Miyamoto, Yoshihiko Saito, Noboru Kajiyama, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension.* 1998;32:3–8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.3>.
39. Zakrzewski-Jakubiak M, de Denus S, Dubé MP, et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):742–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x>.
40. Zigra A, Rallidis LS, Anastasiou G, et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis Markers.* 2013;34(6):431–6. <https://doi.org/10.1155/2013/235056>.

The link of T(-786)C and G894T polymorphisms of the endothelial NO-synthase gene with endothelial vasodilatory function and long-term clinical prognosis in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

L.G. Voronkov¹, I.D. Mazur¹, N.G. Gorovenko²

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

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – chronic heart failure (CHF) is associated with endothelial dysfunction. The pivotal role of nitric oxide in the maintenance of endothelial function (EF) is well-known. But it is unknown whether endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms associated with both EF and clinical outcomes in systolic CHF.

Materials and methods. 116 stable (NYHA II–III) ischemic CHF patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 45 % were examined. Flow-mediated vasodilation (FMVD) of a. brachialis was carried out by standard cuff test. Patients were followed-up for a median of twenty months to determine long-term outcomes. The frequency of T(-786)C genotypes was: TT – 40.5 % (n=47), TC – 43.1 % (n=50), CC – 16.4 % (n=19); the frequency of G894T genotypes was: GG 56.0 % (n=65), GT 33.6 % (n=39), TT 10.4 % (n=12).

Results and discussion. FMVD in patients with TT genotype of T(-786)C polymorphisms was 7.2 [4.7; 8.3] %, in patients with TC – 6.6 [4.4; 9.1] %, where as FMVD in patients with genotype CC was 4.7 [2.8; 6.0] %, p=0.034 for TT vs. CC; p=0.046 for TC vs. CC. FMVD in patients with GG genotype of G894T polymorphisms was 7.1 [4.3; 9.4] %, in patients with GT – 6.2 [5.1; 8.1] %, in patients with genotype TT was 4.2 [2.5; 5.3] %. The difference between FMVD was significant only TT vs. CC – p=0.030. The patients with CC genotype demonstrated a significantly higher heart failure hospitalization rate (log-rank 5.304, p=0.021) and higher cardiovascular (CV) mortality rate (log-rank 4.011, p=0.045) as compared with the TT homozygote group. LVEF, FMVD, and CC genotype were the predictors of CV mortality in univariate Cox regression analysis, and only LVEF and FMVD in multivariate Cox model. Long-term outcomes were similar in patients with GG, GT and TT genotypes of G894T polymorphisms.

Conclusion. In stable ischemic systolic CHF CC T(-786)C eNOS genotype is associated with worse FMVD response and worse long-term outcome versus TT T(-786)C eNOS genotype. TT G(894)T eNOS genotype is associated with worse FMVD response only, but not with long-term outcomes versus GG G(894)T eNOS genotype.

Key words: heart failure, endothelial nitricoxide synthase, T(-786)C gene polymorphism, G(894)T gene polymorphism, long-term outcome.

Предиктори трирічного виживання в госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь

А.В. Акер¹, У.П. Черняга-Ройко¹, М.С. Сороківський¹, І.М. Тумак¹,
Ю.А. Іванів¹, О.Й. Жарінов²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Мета роботи – проаналізувати виживання пацієнтів з тріпотінням передсердь (ТП) після індексної госпіталізації протягом трирічного спостереження та визначити його незалежні предиктори.

Матеріали і методи. До одноцентрового проспективного дослідження залучили 126 пацієнтів з різними формами ТП, зокрема 86 (68,3 %) чоловіків і 40 (31,7 %) жінок, медіана віку – 65,5 (квартилі 55–73) року. Медіана тривалості спостереження становила 26 (квартилі 1–46) місяців з моменту індексної госпіталізації. Аналіз впливу на виживання проводили методом регресії Кокса для неперервних характеристик, шляхом оцінки кривих Каплана – Мейєра з допомогою модуля «порівняння кількох груп» і розрахунку χ^2 для рангових характеристик (при кількості рангів більше 2) та з допомогою F-критерію Кокса для альтернативних (бінарних) характеристик.

Результати. За трирічний період померли 22 (17,5 %) пацієнти. Кумулятивна частка виживання на 36-й місяць спостереження становила 80,9 %. Незалежні предиктори фатальних виходів у пацієнтів з ТП за даними багатофакторного аналізу за методом регресії Кокса: зниження фракції викиду лівого шлуночка, гіпертрофія стінок лівого шлуночка, наявність попередніх епізодів ТП, порушення гемодинаміки на тлі пароксизму та хронічна хвороба нирок ($p < 0,05$).

Висновки. Кумулятивна частка виживання пацієнтів з ТП на 36-й місяць спостереження становила 80,9 %. Незалежними предикторами гіршого виживання є зниження фракції викиду лівого шлуночка та гіпертрофія його стінок, повторні епізоди ТП, порушення гемодинаміки на тлі пароксизму та наявність хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, прогноз, предиктори, виживання.

Тріпотіння передсердь (ТП) – передсердна тахікардія за механізмом макрорентрі, що поступається за поширеністю тільки фібриляції передсердь (ФП). За даними проведеного у США популяційного дослідження, поширеність ТП становить 88 на 100 000 населення щорічно та збільшується з віком. У чоловіків ця аритмія трапляється у більш ніж удвічі частіше, ніж у жінок (125 проти 59 на 100 000 осіб на рік) [1]. У багатьох випадках існують можливості радикального усунення ТП, але в частини пацієнтів після катетерного лікування з'являється ФП. За даними різних

джерел, поширеність супутньої ФП у пацієнтів з ТП перед абляцією становить 24–62 %, а після втручання – 30–70 % [2, 3]. Таким чином, аналіз поширеності ТП має певні обмеження через часте співіснування цих аритмій.

Хоча зазвичай антитромботична терапія в пацієнтів з ТП базується на рекомендаціях, розроблених для пацієнтів з ФП, підходи до призначення антикоагулянтів при ізольованому ТП і ФП не зовсім ідентичні. Зокрема, дотепер не з'ясовано, при якому порозі ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc потрібно призначати антикоагулянтну тера-

пію в пацієнтів з ТП без супутньої ФП [4]. У нещодавньому проведеному дослідженні суттєве зростання кількості ішемічних подій спостерігалось лише в пацієнтів з ТП і більш ніж 4 балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc [5]. Загалом використання цієї шкали було чутливим критерієм ризику ускладнень у пацієнтів з типовим ТП після абляції [6]. Водночас у пацієнтів з нападами ТП можуть існувати інші ризики, обумовлені гострими серцево-судинними захворюваннями і коморбідностями. Від цих ризиків можуть залежати стратегія і тактика ведення пацієнтів, а також необхідна частота подальшого спостереження.

Мета роботи – проаналізувати виживання пацієнтів з тріпотінням передсердь після індексної госпіталізації протягом трирічного спостереження та визначити його незалежні предиктори.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

До одноцентрового проспективного дослідження залучили 126 пацієнтів з різними формами ТП, послідовно госпіталізованих у спеціалізовану кардіологічну клініку у 2011–2012 рр. За початкову точку спостереження брали дату індексної госпіталізації. Серед залучених у дослідження було 86 (68,3 %) чоловіків і 40 (31,7 %) жінок, медіана віку – 65,5 (квартилі 55–73) року.

У дослідження не залучали хворих з клапанними вадами серця, з перенесеним протягом останніх 3 місяців інфарктом міокарда (ІМ) або гострим порушенням мозкового кровообігу, із супутніми захворюваннями, що можуть незалежно впливати на виживання (злоякісні пухлини, інфекційні захворювання, тяжкі хвороби печінки та нирок тощо).

При госпіталізації всім пацієнтам виконували загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. При опитуванні та аналізі медичної документації отримували дані про клінічну форму ТП, особливості перебігу аритмії (наявність епізодів ТП і супутньої ФП, тривалість захворювання, частоту та тривалість епізодів аритмії), а також супутні хвороби, ризик тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc та фонове застосування лікарських засобів. Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила 3 (квартилі 2–4) бали.

Ізольоване ТП діагностували у 58 (46,0 %), у решти 68 (54,0 %) пацієнтів ТП поєднувалося з різними формами ФП. Фонова гіпертонічна хвороба (ГХ) була у 102 (81,0 %) пацієнтів. Перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу зареєстрували у 12 (9,5 %) хворих, 27 (21,4 %) осіб перенесли ІМ. Дилатаційну кардіоміопатію діагностували у 5 (4,0 %) пацієнтів. У 46 (36,5 %) осіб

серцевої недостатності (СН) не було або її прояви відповідали I, у 37 (29,4 %) – II, у 31 (24,6 %) – III, у 12 (9,5 %) – IV функціональному класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Постійний штучний водій ритму імплантовано 6 (4,8 %) хворим. Цукровий діабет 2-го типу був у 27 (21,4 %) випадках, хвороби щитоподібної залози – у 15 (11,9 %), з них у 7 пацієнтів виявили гіперфункцію, у решти виявили гіпофункцію; хронічне обструктивне захворювання легень або бронхіальна астма зареєстровані у 27 (21,4 %) пацієнтів. У 9 (7,1 %) пацієнтів раніше виконували оперативні втручання на серці, у 6 з них – аортокоронарне шунтування, у двох випадках – пластику мітрального клапана, в одному – ушивання дефекту між-передсердної перегородки в дитячому віці.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Нормальний показник ШКФ (більше 90 мл/(хв·1,73 м²)) було зареєстровано у 103 (81,7 %), ШКФ 60–89 мл/(хв·1,73 м²) – у 16 (12,7 %), ШКФ 30–59 мл/(хв·1,73 м²) – у 5 (4,0 %), ШКФ 15–29 мл/(хв·1,73 м²) – у 2 (1,6 %) пацієнтів.

ЕКГ реєстрували у 12 відведеннях. Оцінювали частоту серцевих скорочень, частоту передсердних хвиль, регулярність та кратність атріовентрикулярного проведення, тривалість інтервалів PQ у випадку відновлення синусового ритму та QT, клінічну форму аритмії. Перший епізод ТП було зафіксовано у 27 (21,4 %). Пароксизмальну форму ТП діагностовано у 9 (7,1 %) пацієнтів, персистентну – у 105 (83,3 %), перманентну – ще у 12 (9,5 %). Супутню ФП в анамнезі зареєстровано у 68 (54,0 %) пацієнтів. Тривалість анамнезу аритмії до індексної госпіталізації становила 24 (квартилі 1–144) тижні.

У 100 пацієнтів була здійснена спроба медикаментозної кардіоверсії. За відсутності відновлення синусового ритму через 24–72 год у 44 пацієнтів здійснювали черезстраховідну електрокардіостимуляцію передсердь. Синусовий ритм на момент виписування зареєстровано у 79 (62,7 %) осіб. У 47 (37,3 %) не вдалося відновити/утримати синусовий ритм (у 15 з них у підсумку зареєстрували ФП, у 12 форма ТП на момент госпіталізації була перманентна). Також у 5 пацієнтів на тлі пароксизму, що супроводжувався гіпотензією (сistolічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.), ознаками гострої СН або ішемії міокарда, виконали ургентне відновлення ритму шляхом електроімпульсної терапії.

Ехокардіографічне дослідження здійснювали за допомогою ультразвукової системи HD 11 XE (Philips, Нідерланди/США) секторним датчиком 3,5 МГц за стандартним протоколом в М- і В-режимах. Визначали показники морфофункціонального стану міокарда: розміри лівого передсер-

дя (ЛП), лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка, аорти, товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ, функцію клапанів серця. Оцінювали сумарну скоротливість ЛШ (за методом Сімпсона) та сегментарну скоротливість ЛШ (шляхом оцінки індексу локальної скоротливості). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за формулою R. Devereux, а індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) обчислювали за формулою: $ІММЛШ = ММЛШ / \text{площа поверхні тіла}$. Оскільки норми параметричних характеристик камер і стінок серця (оцінюваних при ехокардіографії) різні для чоловіків і жінок, в аналіз їх залучали після трансформації в рангові відповідно до чинних рекомендацій [7]. Ехокардіографічні характеристики досліджуваної групи подано в табл. 1. Частка пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ (фракція викиду (ФВ) $\leq 45\%$) і дилатацією ЛП (передньозадній розмір більше 4,0 см) становила відповідно 67 (53,0%) і 101 (80,2%).

Виживання аналізували за даними візиту пацієнта або за допомогою телефонного контакту з пацієнтом або його родиною. За відсутності інформації пацієнта класифікували як втраченого для подальшого спостереження. Дату останнього контакту з пацієнтом визначали як кінцеву дату спостереження.

Медіана тривалості спостереження становила 26 (квартилі 1–46) місяців з моменту індексної госпіталізації. Факт серцево-судинної смерті або смерті з невідомих причин підтверджено у 22 пацієнтів. Із них протягом першого року спостереження померли – 8, протягом другого – 12, третього – 2 пацієнти. Причиною смерті у 4 хворих було гостре порушення мозкового кровообігу (в 1 випадку – повторне), 2 досліджуваних померли раптово, 2 – від ІМ, 1 – після тромбоемболії легеневої артерії, 3 – на тлі декомпенсації СН, ще в 10 причину смерті не було з'ясовано. Для решти пацієнтів кінцевою датою спостереження вважали дату останнього візиту або контакту. Термін до останнього безпідійного контакту становив 12–24 міс у 32 пацієнтів, 24–36 міс – у 60 пацієнтів, понад 3 роки – у 12 осіб.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft, США). Параметричні показники подавали як медіану (нижній і верхній квартилі) через негаусівський розподіл багатьох із них (перевірка з допомогою критерію Шапіро – Вілка). Аналіз впливу на виживання проводили методом регресії Кокса для неперервних характеристик, шляхом оцінки кривих Каплана – Мейєра з допомогою модуля «порівняння кількох груп» і розрахунку χ^2 для рангових характеристик (при кількості рангів більше 2) та з допомогою F-критерію

Таблиця 1
Ехокардіографічні параметри в пацієнтів з ТП під час госпіталізації (n=126)

Показник	Значення показника
ФВ ЛШ, %*	45 (35–55)
у тому числі менше 30 %	16 (12,7 %)
30–44 %	40 (31,7 %)
45–54 %	36 (28,6 %)
55 і більше %	37 (29,4 %)
Розмір аорти на рівні синусів Вальсальви, см*	3,2 (2,9–3,4)
Правий шлуночок, см*	2,6 (2,4–2,9)
Діаметр ЛП, см*	4,4 (4,1–4,8)
Ступінь ймовірності легеневої гіпертензії	
I	16 (12,7 %)
II	43 (34,1 %)
III	15 (11,9 %)
Дилатація ЛП**	101 (80,16 %)
КДРЛШ, см*	5,3 (5,0–5,8)
Дилатація ЛШ***	30 (23,8 %)
ІММЛШ, г/м ² *	128,2 (109,8–151,7)
Гіпертрофія ЛШ****	90 (71,4 %)

КДРЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка. * Медіана (нижній – верхній квартилі). ** Передньозадній розмір > 4,0 см. *** Перевищення порогового рівня КДРЛШ (> 5,8 см у чоловіків і > 5,2 см у жінок). **** Перевищення порогового рівня ІММЛШ (> 115 г/м² у чоловіків і > 95 г/м² у жінок).

Кокса для альтернативних (бінарних) характеристик. Усі наведені характеристики оцінювали вказаними вище методами як потенційні предиктори виживання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За трирічний період спостереження померли 22 (17,5%) пацієнти. Значна частка фатальних випадків сталися в перший рік спостереження, що значною мірою могло бути обумовлене фоною супутньою патологією в госпіталізованих пацієнтів з ТП. Серед померлих було 16 (72,7%) чоловіків, медіана віку становила 69,5 року (квартилі 59–80). У 19 (86,4%) пацієнтів була ГХ. Серцево-судинні події в анамнезі було зареєстровано у 9

Таблиця 2

Незалежні предиктори фатальних виходів у пацієнтів з ТП при довготривалому спостереженні (аналіз методом множинної регресії)

Показник	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка β	Статистика Вальда	p	Відношення ризиків (95 % ДІ)
Гіпертрофія ЛШ	2,201	0,791	7,739	0,005	9,03 (1,92–42,584)
Перший епізод ТП	-2,158	0,898	5,773	0,016	0,12 (0,02–0,67)
Порушення гемодинаміки на тлі пароксизму ТП	2,218	0,666	11,096	0,001	9,19 (2,49–33,89)
Зниження ФВ < 30 %	1,209	0,461	6,870	0,009	3,35 (1,36–8,28)
Зниження ШКФ < 89 мл/(хв · 1,73) м ²)	1,285	0,467	7,569	0,006	3,62 (1,45–9,03)

$\chi^2=29,0306$; $df=5$; $p=0,0002$.

(41,0 %) пацієнтів (з них у 6 – перенесений ІМ, у 3 – гостре порушення мозкового кровообігу). Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила 3 (2–4 квартилі) бали.

За даними оцінки таблиць доживання хворих із ТП, кумулятивна частка виживання на 36-й місяць спостереження становила 80,9 %. Із параметричних характеристик істотний або пограничний зв'язок з виживанням мали вік ($p=0,037$), розмір ЛП ($p=0,07$), ФВ ЛШ ($p=0,031$) та ІММЛШ ($p=0,015$). Однак для ехокардіографічних показників через статеві відмінності нормативних меж (розміри камер, товщина стінок) та особливості клінічної інтерпретації (ФВ ЛШ) вагомішою є оцінка впливу на виживання цих показників, поданих у ранговій або бінарній формі (норма – патологія). У результаті істотними або погранично значущими предикторами гіршого виживання були ФВ < 30 % ($F=3,03$; $p=0,009$), дилатація ЛП ($F=2,607$; $p=0,0499$), дилатація ЛШ ($F=2,127$; $p=0,058$), наявність гіпертрофії ЛШ ($F=4,557$; $p=0,004$), а також наявність ехокардіографічних ознак вираженої легеневої гіпертензії ($F=1,79$; $p=0,085$). Вік 75 років був пороговим значенням, при перевищенні якого найбільш істотно погіршувався віддалений прогноз ($F=2,286$; $p=0,043$).

Серед якісних і рангових характеристик вагомими предикторами зростання ризику смерті виявилися: повторні епізоди ТП ($F=2,870$; $p=0,035$), ранні (госпітальні) рецидиви ($F=2,871$; $p=0,035$); хронічні захворювання нирок ($F=2,906$; $p=0,014$); наявність штучного водія ритму серця ($F=3,256$; $p=0,071$); нерегулярне проведення на шлуночки ($F=2,092$; $p=0,043$); порушення гемодинаміки на тлі пароксизму ТП ($F=3,189$; $p=0,044$); СН II–IV функціональних класів ($F=2,819$; $p=0,016$).

Показники, які виявили вплив на виживання в монофакторному аналізі, залучили в багатофак-

торний аналіз за методом регресії Кокса. У ході аналізу проводили покрокове вилучення з аналізу характеристик, які в багатофакторному аналізі не підтвердили істотності впливу ($p>0,05$). У кінцеву модель увійшли 5 характеристик (табл. 2).

Було оцінено також зв'язок виживання з прийомом основних груп фармакотерапевтичних засобів. Істотно гіршим було виживання пацієнтів, які приймали діуретики ($F=2,97$; $p=0,009$), що, очевидно, обумовлено наявністю в багатьох із них СН. Крім того, спостерігали тенденцію до погіршення виживання при прийомі глікозидів ($F=1,90$; $p=0,069$) та блокаторів кальцієвих каналів ($F=2,204$; $p=0,073$). Для інших препаратів зв'язку з виживанням не було встановлено.

На *рисунок* наведено криві кумулятивного виживання пацієнтів з ТП залежно від наявності визначених предикторів ризику. Привертає увагу суттєва відмінність виживання за наявності повторних епізодів ТП порівняно з тими, в кого на момент госпіталізації фіксували вперше діагностовану аритмію. Особливої уваги потребують пацієнти, котрі на момент пароксизму мають порушення гемодинаміки та, отже, показання для ургентної кардіоверсії.

У досліджуваній групі не було зареєстровано випадків інтервенційного лікування аритмії. Потрібно зважати на те, що на час відбору пацієнтів у дослідження катетерні втручання ще були відносно малодоступними. Крім того, наявні супутні хвороби нерідко обмежують можливість виконання радіочастотних абляцій.

Варто звернути увагу на те, що медикаментозна відновлення та утримання синусового ритму не чинило незалежного впливу на виживання. Отримані результати непрямо свідчать на користь виконання катетерних втручань, як найбільш надійного шляху запобігання рецидивам ТП і серцево-судинним ускладненням. Утім чинники не-

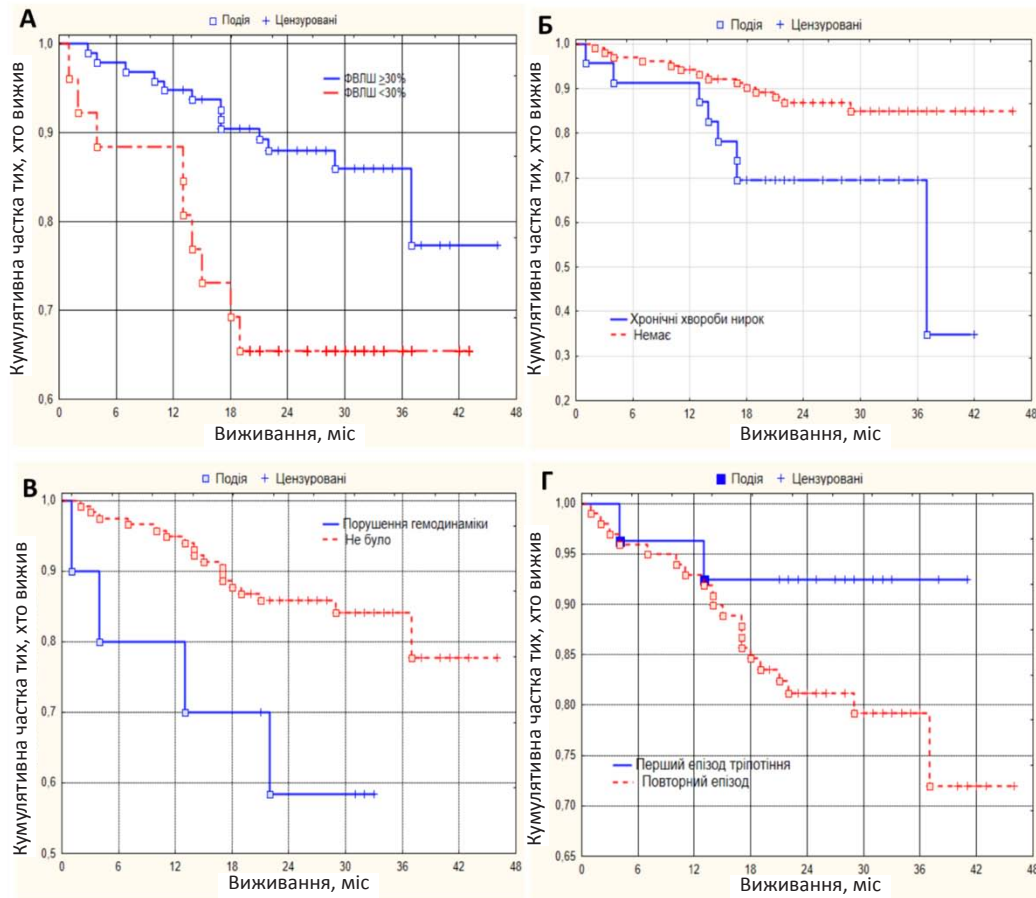


Рисунок. Криві виживання Каплана – Мейєра в пацієнтів з ТП при трирічному спостереженні (незалежні предиктори впливу): А – ФВ ЛШ $< 30\%$, Б – ХХН (ШКФ < 89 мл/(хв $\cdot 1,73$ м 2) за формулою СКД-ЕРІ), В – порушення гемодинаміки на момент обстеження, Г – перший епізод аритмії на момент госпіталізації.

сприятливого прогностичного впливу ТП, у тому числі після катетерних втручань, залишаються до кінця не з'ясованими. За даними Данського реєстру, п'ятирічна смертність після абляції ТП становила 3,5 % проти 1,6 % після абляції ФП [8]. Автори пояснювали вищий ризик смерті в пацієнтів з ТП більшою поширеністю супутніх хвороб, але вказана відмінність рівнів смертності зберігалася після багатофакторного аналізу. Відомо також, що більш ніж у половини пацієнтів з ізольованим ТП, у тому числі після успішної абляції, надалі може виникнути ФП [9]. У нашому дослідженні супутня ФП не чинила прямого незалежного впливу на виживання. У досліджуваній когорті пацієнтів більше половини пацієнтів мали супутню ФП, що більше, ніж зазвичай у дослідженнях ТП [3].

Отримані дані узгоджуються з результатами Фремінгемського дослідження та свідчать про загалом несприятливий прогноз перебігу хвороби серця в пацієнтів, госпіталізованих з ТП. За даними вивчення 10-річного прогнозу у Фремінгем-

ському дослідженні, при ТП у 4 рази частіше виникає СН, удвічі більшим є ризик виникнення інсульту, ІМ та загальної смертності порівняно зі здоровими особами [10].

Електрокардіографічні характеристики аритмії, за винятком нерегулярного проведення, не мали значення для виживання. Тож логічно залишається відкритим запитання: чи прогноз визначається насамперед власне ТП, чи зростання смертності є наслідком сумарного впливу фонових серцево-судинних та супутніх хвороб, структурного ураження міокарда і супутньої ФП?

Певним обмеженням проведеного аналізу є відсутність випадків катетерного лікування аритмії та достовірних даних про причини всіх випадків смерті, що не дозволило окремо проаналізувати смертність від серцево-судинних причин. Мала частка пацієнтів із пароксизмальним ТП обумовлена їх переважно амбулаторним веденням, що зумовило нерівномірність структури різних клінічних форм ТП серед обстежених. Крім того,

гострі події, які супроводжувалися ТП, не вплинули на прогноз, адже такі були критерієм вилучення в дослідженні. Певним обмеженням є також брак даних про перебіг аритмії при тривалому спостереженні.

Отже, кумулятивна частка виживання в госпіталізованих пацієнтів з ТП на 36-й місяць спостереження становила 80,9 %. Тривале спостереження за пацієнтами після госпіталізації дозво-

лило довести несприятливий вплив повторних епізодів ТП на прогноз у разі відсутності радикального інвазивного лікування. Незалежними предикторами гіршого виживання є зниження ФВ ЛШ та гіпертрофія його стінок, порушення гемодинаміки на тлі пароксизму та наявність хронічної хвороби нирок. Отримані результати мають важливі наслідки для вибору стратегії ведення пацієнтів з ТП.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – О.Ж., Ю.І.; збір і опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних – А.А., І.Т.; написання тексту – А.А., У. Ч.-П., М.С.

Література

1. Granada J, Uribe W, Chyou P, Maassen K, Vierkant R, Smith P, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000;36(7):2242–6. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00982-7.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, 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). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Glover B, Chen J, Hong K, Boveda S, Baranchuk A, Haugaa KH, et al. Catheter ablation for atrial flutter: a survey by the European Heart Rhythm Association and Canadian Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18(12):1880–5. doi: 10.1093/europace/euw402.
4. Lin Y, Chen Y, Chen T, Lin M, Liu C, Yang T, et al. Comparison of clinical outcomes among patients with atrial fibrillation or atrial flutter stratified by CHA₂DS₂-VASc Score. *JAMA Netw open*. 2018;1(4):e180941. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0941.
5. Chen YL, Lin YS, Wang HT, Liu WH, Chen HC, Chen MC. Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: A national cohort study. *Europace*. 2019;21(2):313–21. doi: 10.1093/europace/euy181.
6. Jastrzębski M, Stec J, Fijorek K, Pavlinec C, Czarnecka D. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores as tools for long-term mortality prognosis in patients with typical atrial flutter after catheter ablation. *Kardiol Pol*. 2020;78(1):59–64. doi: 10.33963/KP.15102.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015;16(3):233–71. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
8. Vadmann H, Gorst-Rasmussen A, Hjortshøj SP, Riahi S, Lip GYH, Larsen TB. Death and thrombo-embolic risk after ablation of atrial flutter compared with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2017;19(5):838–42. doi: 10.1093/europace/euw107. PMID: 27738075.
9. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal Jm, Olivier A, Manenti V, Villemin T, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2014;25(8):813–20. doi: 10.1111/jce.12413.
10. Rahman F, Wang N, Yin X, Ellinor PT, Lubitz SA, LeLorier PA, McManus DD, Sullivan LM, Seshadri S, Vasan RS, Benjamin EJ, Magnani JW. Atrial flutter: Clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):139–48. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.031.

Predictors of three-year survival in hospitalized patients with atrial flutterA.V. Aker ¹, U.P. Chernyaga-Royko ¹, M.S. Sorokivskyy ¹, I.M. Tumak ¹, Yu.A. Ivaniv ¹, O.J. Zharinov ²¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to estimate the survival analysis of patients with atrial flutter after index hospitalization during a three-year follow-up and to determine independent predictors of survival.

Materials and methods. The one-center prospective study included 126 patients with various forms of AFL, among them 86 (68.3 %) men and 40 (31.7 %) women, the median age was 65.5 (quartiles 55–73) years. The median follow-up was 26 (quartiles 1–46) months after index hospitalization. Survival analysis was performed by Cox regression for continuous variables, also by estimating Kaplan – Meier curves and by χ^2 for ranked variables (with more than 2 ranks) and using Cox's F-test for binary variables.

Results. During the three-year follow-up period 22 (17.5 %) patients died. The 36-months cumulative survival rate was 80.9 %. In multivariate Cox regression analysis presence of decreased left ventricular ejection fraction, left ventricular wall hypertrophy, previous episodes of AFL, hemodynamic instability during AFL and chronic kidney disease ($p < 0.05$) were significant risk factors associated with mortality.

Conclusion. The cumulative survival rate at 36 months of follow-up was 80.9 %. Independent predictors of poor survival are decreased left ventricular ejection fraction, left ventricular wall hypertrophy, presence of previous episodes of AFL, hemodynamic instability during AFL, chronic kidney disease.

Key words: atrial flutter, prognosis, predictors, survival.

УДК 616.12-008.311-02+615.22
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.5771>

Суправентрикулярні тахікардії: механізми формування та вибір тактики лікування

О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалєва, С.В. Лизогуб

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

Лекція присвячена одній із найбільш актуальних проблем кардіології – пароксизмальним порушенням серцевого ритму в клінічній практиці. Суправентрикулярні тахікардії (СВТ) – поширена група порушень ритму серця, яка вимагає діагностичного пошуку з метою встановлення механізмів формування та вибору оптимальної тактики лікування. В лекції розглянуті основні критерії визначення СВТ та їх електрофізіологічні механізми. Викладена клініка й ЕКГ-діагностика окремих форм тахікардій. Представлені причини виникнення тахікардій з широкими комплексами QRS, електрокардіографічні критерії диференційної діагностики між шлуночковими тахікардіями та суправентрикулярними з аберацією проведення. Обговорені ключові положення діагностики тахікардій з широкими комплексами QRS. Розглянуто невідкладну допомогу і тривалу терапію при тахікардіях з вузькими та широкими комплексами QRS. Згідно з оновленими у 2019 р. рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів щодо ведення пацієнтів з СВТ, показані способи лікування й алгоритми ведення пацієнтів із СВТ. Наведені антиаритмічні препарати, показання до їхнього застосування, викладені загальні принципи катетерного лікування тахікардій.

Ключові слова: тахікардія, комплекс QRS, механізми, діагностика, терапія, антиаритмічні препарати, катетерна абляція.

Пароксизмальні порушення серцевого ритму – одна з актуальних проблем сучасної кардіології. За даними Американської асоціації серця, щорічно вони забирають від 300 до 600 тисяч життів, тобто щохвилини помирає одна людина. Як правило, до фатального наслідку у вигляді зупинки кровообігу призводять фібриляція шлуночків (75 %), асистолія (20 %) та електромеханічна дисоціація (5 %), причому частина пацієнтів, які вижили і хоча б одноразово перенесли подібний епізод, досить мала (19 %) [12]. Сучасні, значно розширені уявлення про тахікардії, їхні механізми і форми засновані на величезному досвіді електрокардіографічних та електрофізіологічних досліджень. На частоту суправентрикулярних тахікардій (СВТ) припадає близько 4/5 загальної кількості тахікардій (на ці форми аритмій страждають до 0,2 % людей у загальній популяції). Вони займають проміжне місце між потенційно летальними аритміями і доброякісними порушеннями ритму [5].

Найбільш загальні стратегії лікування пароксизмальних СВТ передбачають антиаритмічну медикаментозну терапію і катетерну абляцію. Впродовж минулого десятиліття продемонстровано високу ефективність катетерної абляції та її часте застосування при лікуванні суправентрикулярних аритмій.

Суправентрикулярна тахікардія – узагальнювальний термін, який охоплює тахікардії (з частотою скорочень передсердь та/або шлуночків у спокої понад 100 скорочень за 1 хв), у механізм розвитку яких залучені тканини пучка Гіса і розташованих вище відділів провідної системи серця (ПСС). До СВТ належать неадекватна синусова тахікардія (СТ), передсердна тахікардія (ПТ) (зокрема фокальна й мультифокальна), ПТ за механізмом макроріентрі (зокрема типове тріпотіння передсердь (ТП)), атривентрикулярна вузлова ріентрі тахікардія (АВВРТ), різні форми тахікардій, спричинені додатковими провідними

шляхами (ДПШ) [21]. Пароксизмальні СВТ мають такі характеристики: раптовий початок і закінчення нападу, зазвичай регулярний ритм з невеликими коливаннями частоти, частота скорочень серця (ЧСС) у діапазоні 100–250 за 1 хв, частота скорочень шлуночків відповідає частоті скорочень передсердь або, за наявності атріовентрикулярної (АВ) блокади, є меншою, комплекси QRS, як правило, вузькі, але при аберантному проведенні можуть розширюватися [3].

Провідна система серця, яка генерує і поширює збудження в серці, а також погоджує роботу його камер, представлена двома вузлами і численними волокнами [2]. Головним є синоатріальний (СА) вузол, який у фізіологічних умовах виступає водієм ритму. У ньому спонтанно виникають потенціали дії (ПД), що поширюються на передсердя та АВ-вузол, від якого передаються далі складовими ПСС (пучок Гіса, права і ліва ніжки пучка Гіса, їхні периферійні розгалуження). Управління ПСС здійснюється через взаємозв'язок

СА- та АВ-вузлів із симпатичними і парасимпатичними нервами.

До основних механізмів розвитку пароксизмальних тахікардій належать ріентрі, ектопічний автоматизм і тригерна активність [4].

Механізм ріентрі (ріентрі) трапляється частіше за інші механізми й означає циркуляцію збудження. Залежно від розмірів контуру циркуляції розрізняють: 1) макроріентрі, або впорядковане; 2) мікроріентрі, або «випадкове» (рис. 1) [16].

Для формування макроріентрі потрібні такі компоненти: стійка замкнена петля, довжина якої залежить від периметра анатомічної незбудливої перешкоди; односпрямована блокада проведення в одному із сегментів петлі ріентрі; уповільнення проведення в прилеглому компоненті петлі, що забезпечує можливість відновлення збудливості раніше від рефрактерного компонента. Довжина хвилі збудження, що рухається, повинна бути коротшою за довжину петлі. Концепція «довжини хвилі» є складовою анатомічної моделі ріентрі.

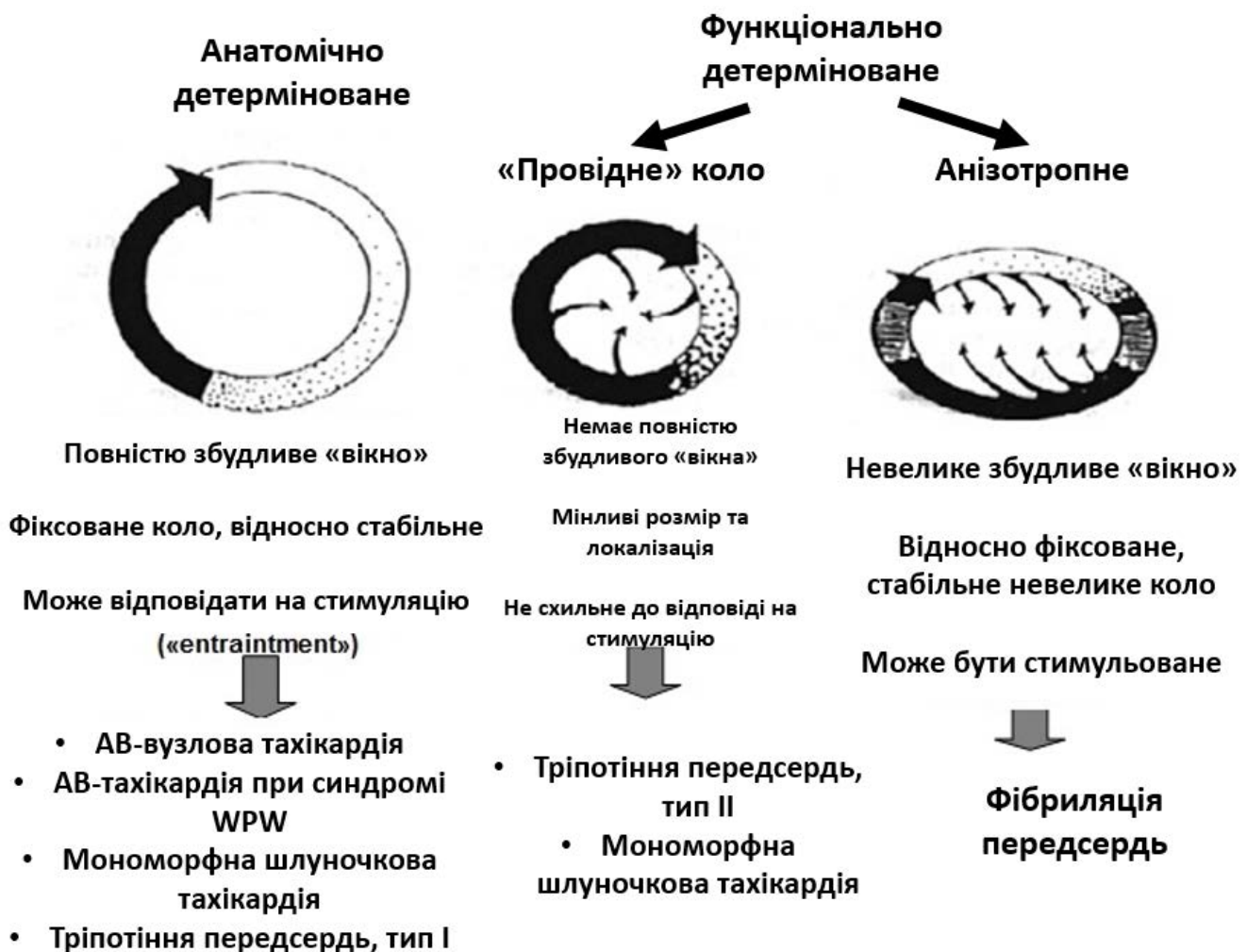


Рис. 1. Механізм повторного входу (ріентрі) [16]. Синдром WPW – синдром Вольфа – Паркінсона – Вайта.

Довжина петлі повинна перевищувати добуток швидкості проведення і періоду відновлення тканини. Важливу роль у формуванні циркуляції збудження, крім ДПШ, відіграють поздовжня функціональна дисоціація АВ-вузла, яка виступає причиною АВ-вузлових тахікардій, відмінності в рефрактерності лівої і правої ніжок пучка Гіса, які призводять до фасцикулярної шлуночкової тахікардії (ШТ). Описаний механізм макрорієнтрі лежить в основі ТП типу I. Вважають, що рієнтрі може бути стійким за відсутності анатомічного кільця і патології міокарда. Цей тип рієнтрі називають функціональним (мікрорієнтрі) – рух імпульсу відбувається малим замкненим кільцем, не пов'язаним з будь-якою анатомічною перешкодою. М. Alessie та співавтори [8] назвали цю систему, що рухається й обертається, *leading circle*, тобто провідне коло або провідна петля мікрорієнтрі. Довжина провідного кола виявляється однаковою з довжиною збудження.

Проходження імпульсів у тканини серця залежить від орієнтації волокон міоцитів. Різниця властивостей проведення в поздовжньому і поперечному напрямках формує субстрат для анізотропного рієнтрі. З анізотропією можуть бути пов'язані аритмії, що виникають у передсерді, АВ-вузлі та періінфарктних зонах міокарда. Анізотропна структура волокон міокарда ще більше сприяє виникненню аритмій за типом повторного входу. Ймовірно, багато складних тахіаритмій, зокрема, фібриляції, пов'язані з механізмом мікрорієнтрі.

Автоматизм. Тканини з аномальним автоматизмом, що лежить в основі механізму аритмій, можуть міститися в передсердях, АВ-з'єднанні або м'язових муфтах судин, що безпосередньо вступають у контакт з передсердцями, – таких як верхня і нижня порожнисті вени або легеневі вени. Якщо швидкість формування імпульсу в ектопічному вогнищі вища, ніж у синоатріальному вузлі, то ектопічне вогнище стає домінуючим вогнищем автоматизму серця. Клінічним прикладом автоматичної аритмії є ПТ або ШТ, яка запускається при навантаженні в пацієнтів без структурного захворювання серця. Вважають, що такі форми тахікардії пов'язані з адренергічним опосередкованим автоматизмом, оскільки програмована стимуляція не може запустити або припинити аритмію, тоді як тахікардія індукується катехоламіновою стимуляцією і чутлива до β -адреноблокаторів [20]. Катехоламіни модулюють потоки в автоматичних клітинах через збільшення синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), а також змінюють кінетику каналу I_f так, що він активується при нижчих значеннях мембранних потенціалів (МП). Аденозин здатен послаблювати I_f через пригнічен-

ня синтезу цАМФ. Це є антиадренергічним механізмом – подібним до такого, що опосередковується стимуляцією вагусу [18].

Тригерна активність. Осциляції МП кардіальних клітин, які відбуваються під час або після ПД, позначають як постдеполяризації. Їх класифікують на два підтипи: ранні та пізні постдеполяризації (відповідно РПД і ППД). Тригерна активність відрізняється від патологічного автоматизму, який відбувається під час фази 4 ПД, і залежить від часткової деполяризації мембранного потенціалу спокою. РПД можуть виникати під час фази плато (фаза 2) та/або реполяризації (фаза 3) ПД. Зазвичай критичне подовження реполяризації – необхідна передумова виникнення РПД-індукованої ектопічної активності. ППД є осциляціями МП, які виникають після реполяризації і під час фази 4 ПД. Часта стимуляція потенціє ППД, оскільки більше Na^+ (і Ca^{2+}) надходить до клітини під час швидкої реполяризації, збільшуючи перевантаження клітини іонами Ca^{2+} . Клінічною аритмією, пов'язаною з цАМФ-опосередкованою тригерною активністю (ППД-залежною), є ідіопатична ШТ з вихідного тракту правого шлуночка. Оскільки активація аденілатциклази є ключовим моментом для розвитку цАМФ-опосередкованої тригерної активності, можна вважати, що тригерна аритмія буде чутлива до β -адреноблокади, блокади кальцієвих каналів (верапаміл), вагусних проб та аденозину [27].

Тахікардії із вузькими комплексами QRS. Тахікардія з вузькими комплексами QRS (комплекс < 120 мс) може бути викликана формуванням імпульсів в СА-вузлі, петлею рієнтрі в СА-вузлі або в прилеглий ділянці передсердя, в передсерді, в ділянці АВ-вузол – пучок Гіса, а також в результаті рієнтрі, яке виникає в АВ-вузлі або в перехідній зоні по периметру АВ-вузла. Правильна ідентифікація передсердної активності, її частоти та зв'язку зі шлуночковим ритмом має важливе значення.

Диференційна діагностика тахікардії з вузькими комплексами QRS [6]. Пацієнтам необхідно зробити ЕКГ у 12 стандартних відведеннях у стані спокою. Виявлення синдрому передзбудження шлуночків (Δ -хвилі) на ЕКГ у пацієнтів з аналізом пароксизмів ритмічного серцебиття достатньо для встановлення діагнозу синдрому Вольфа – Паркінсона – Вайта (ВПВ). Клінічний аналіз ритмічного та неритмічного серцебиття в пацієнтів зі встановленим синдромом передзбудження шлуночків вказує на епізоди фібриляції передсердь (ФП), що потребує проведення електрофізіологічного дослідження (ЕФД), оскільки в цьому випадку існує великий ризик раптової серцевої смерті (РСС). За наявності вузьких (< 120 мс) комплексів QRS тахікардія майже завжди є суправентри-

кулярною. Якщо зубці Р або явні ознаки передсердної активності відсутні, а інтервали RR однакові, найімовірніше, що це АВВРТ. Зубець P1 при АВВРТ може частково приховуватися всередині комплексу QRS. Якщо зубець P1 при АВВРТ виявляється на сегменті ST та віддалений від комплексу QRS більше ніж на 70 мс, то висока ймовірність розвитку АВ-реципрокної тахікардії (АВРТ). Якщо при тахікардії інтервал RP довший за інтервал PR, більш імовірним є діагноз атипової АВВРТ. У диференційній діагностиці можуть допомогти реакції тахікардії з вузькими комплексами QRS на ін'єкцію аденозину або масаж каротидного синуса (КС). Якщо зубців P1 не видно, може бути корисним використання стравохідних електродів. Упровадження у клінічну практику внутрішньосерцевого ЕФД значно розширило уявлення про механізми виникнення та формування більшості таких тахікардій.

Тахікардії з широкими комплексами QRS (QRS > 120 мс). У клінічній практиці серйозною проблемою є діагностика і лікування тахікардій з широкими комплексами QRS [22]. До основних категорій широких тахікардій належать ШТ, СВТ з порушенням внутрішньошлуночкової провідності, СВТ з проведенням через ДПШ, ріентрі в правій ніжці пучка Гіса. Відсутність фонового структурного захворювання серця не дозволяє заперечити ШТ і не обов'язково свідчить про доброякісний прогноз. Однак, якщо в пацієнта виникали подібні епізоди впродовж попередніх років, СВТ є більш імовірною, ніж ШТ. Закінчення тахікардії за допомогою проби Вальсальви або ін'єкції аденозину також дозволяє припустити суправентрикулярний характер, хоча деякі види ШТ можуть припинитися за допомогою вагусних проб (наприклад, фасцикулярна ШТ) [26].

Ідентифікація тахікардії з широкими комплексами QRS:

– **ЕКГ у 12 відведеннях.** Реєстрація 12-канальної ЕКГ під час тахікардії допомагає визначити локалізацію її джерела. Дисоціація зубців Р і комплексів QRS на ЕКГ свідчить на користь діагнозу ШТ. Зв'язок 1 : 1 між зубцями Р і комплексами QRS можна спостерігати при ШТ або СВТ з широкими комплексами QRS.

– **24–72-годинне амбулаторне моніторування ЕКГ (холтеровське моніторування).** Показано при нападах серцебиття, синкопальних станах, для верифікації ризику РСС, оцінки ефекту антиаритмічної терапії.

– **Навантажувальне тестування.** Проба з дозованим фізичним навантаженням рекомендована пацієнтам, в яких є ймовірною ішемічна хвороба серця, з урахуванням віку, статі та симптоматики.

– **Електрофізіологічне дослідження.** ЕФД дозволяє діагностувати практично всі тахікардії з широкими комплексами, а також визначити послідовність і взаємозв'язок між активацією передсердь і шлуночків. Оскільки знання механізму аритмії має критичне значення для вибору належної терапії, ЕФД посідає важливе місце в клінічній діагностиці в пацієнтів з нападами серцебиття і синкопальними станами. Значущість ЕФД зростає при проведенні картування міокарда та уточнення джерела тахікардії перед виконанням процедури катетерної абляції ектопічних вогнищ, а також імплантації кардіовертера-дефібрилятора [15, 24].

Клінічні прояви залежать від гемодинамічних наслідків тахікардії, ЧСС, ступеня вираження дисфункції міокарда, обставин і раптової початку тахікардії, а також вегетативних розладів. Фізикальне обстеження пацієнтів з тахікардіями з широкими комплексами може вказувати на гемодинамічні порушення (гіпотензія, серцева недостатність або кардіогенний шок). При збереженні серцевого викиду й артеріального тиску та/або короткочасності тахікардії аритмія може виявлятися серцебиттям, задишкою або відчуттям дискомфорту [17].

Диференційна діагностика тахікардій з широкими комплексами QRS [1, 10]

Суправентрикулярна тахікардія з широкими комплексами QRS. Порушення внутрішньошлуночкової провідності (рис. 2) може бути наслідком змін ЧСС, а також порушень ПСС. У пацієнтів з фоною блокою ніжки пучка Гіса (БНПГ) будь-яка СВТ може призвести до тахікардії з широкими комплексами QRS. У той же час, частотно-залежна та/або «функціональна» (є лише під час тахікардії) БНПГ також може призвести до тахікардії з широкими комплексами. Функціональна аберация є наслідком раптового зменшення тривалості серцевого циклу, коли ділянки системи Гіса – Пуркін'є частково або повністю втрачають збудливість.

Суправентрикулярна тахікардія при синдромі Вольфа – Паркінсона – Вайта. При цих тахікардіях активація шлуночків відбувається переважно через ДПШ. За наявності ФП дуже частий ритм шлуночків, зумовлений антеградним проведенням через ДПШ, може призвести до фібриляції шлуночків (ФШ) і РСС. Якщо при реципрокній тахікардії імпульс проходить антеградно по ДПШ, тахікардію називають антидромною. Ретроградним компонентом кільця ріентрі є АВ-вузол, іноді – інший ДПШ. Оскільки ДПШ з'єднує міокард передсердя і шлуночка на рівні АВ-з'єднання, ЕКГ при СВТ з преєкзитацією

іноді неможливо відрізнити від ШТ, яка походить зі шлуночків.

До інших механізмів аберації належать порушення проведення шлуночками внаслідок ефектів препаратів або електролітного дисбалансу, наприклад гіперкаліємії. Великі дози блокаторів натрієвих каналів (антиаритмічні препарати підкласів IA і IC) можуть викликати збільшення тривалості комплексу QRS. Іноді препарати підкласу IC провокують тахікардії з широкими комплексами через уповільнення частоти збудження передсердь, що дозволяє реалізуватися проведенню 1 : 1 [9, 11, 22]. Такі властивості тахікардії, як морфологія комплексу QRS, темп і регулярність ритму, не дають остаточної відповіді. Якщо конфігурація комплексу QRS під час тахікардії з широкими комплексами не відповідає аберації внутрішньошлуночкової провідності, найбільш ймовірною є ШТ.

АВ-дисоціація є одним із найбільш важливих критеріїв диференційної діагностики ШТ і СВТ. Вона трапляється у 20–50 % випадків ШТ і майже ніколи – при СВТ. При АВ-дисоціації можна спостерігати зливні скорочення, які є наслідком одночасного збудження передсердь і шлуночків. Надійними ознаками ШТ є «захоплення», але вони трапляються нечасто. За наявності сумнівів щодо походження тахікардії з широкими комплексами пацієнта слід лікувати так, як при ШТ [21, 23, 26].

Рекомендації ACC/AHA/ESC щодо ведення пацієнтів з СВТ видавалися у 2003 р. Були присвячені всім суправентрикулярним аритміям (за винятком ФП), висвітлювали електрофізіологічні механізми, диференційну діагностику і давали рекомендації щодо способів лікування пацієнтів різних популяційних груп [8]. У 2015 р. були опубліковані рекомендації робочої групи Американ-

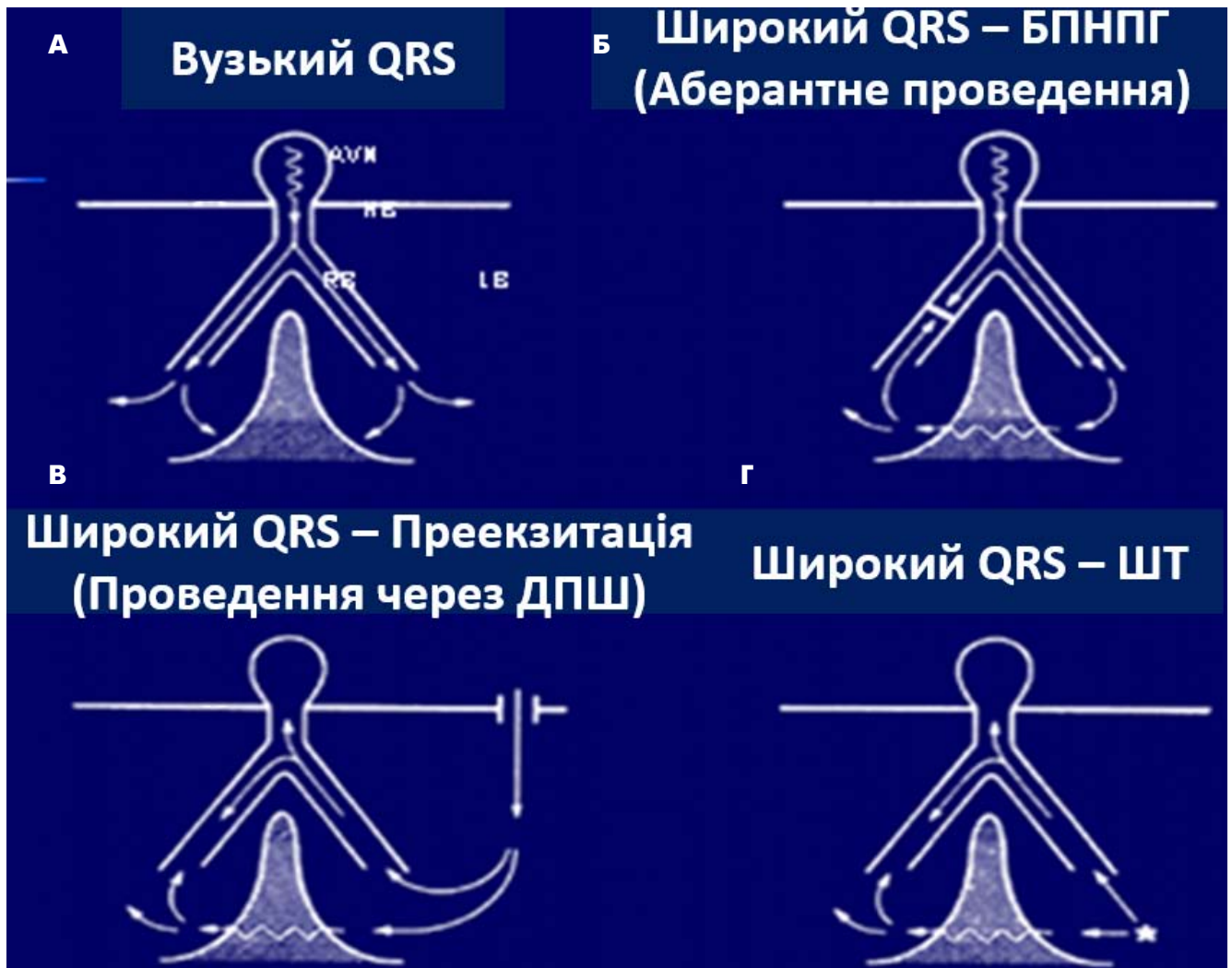


Рис. 2. Схема циркуляції імпульсу в ПСС, яка функціонує нормально і додатковим шляхом [26]: А – вузький QRS (проведення через АВ-вузол); Б – широкий QRS – БПНПГ (абераційне проведення); В – широкий QRS – преєкзитація (проведення через ДПШ); Г – широкий QRS – шлуночкова тахікардія.

ської колегії кардіологів / Американської асоціації серця / Товариства ритму серця з ведення пацієнтів із СВТ [21]. Основною метою документа було створення настанов з лікування дорослих з усіма типами СВТ. Щоб полегшити й оптимізувати ведення пацієнтів із СВТ, Європейське товариство кардіологів у 2019 р. опублікувало рекомендації з тактики ведення цих гетерогенних тахікардій [14]. У цьому документі підсумовані підходи до ведення пацієнтів із СВТ, зокрема наведені рекомендації щодо проведення діагностичних процедур, а також принципи застосування антиаритмічних засобів та/або немедикаментозного лікування. Оновлений документ висвітлює нові переглянуті концепції та дає рекомендації щодо способів лікування пацієнтів із СВТ: що потрібно і що не слід робити; що нового в рекомендаціях 2019 р.; представлені антиаритмічні препарати та алгоритми ведення пацієнтів із СВТ.

I. Нові переглянуті концепції [14]:

- Медикаментозна терапія неадекватної синусової і фокальної тахікардії.
- Терапевтичні можливості для невідкладної конверсії та антикоагуляції ТП.
- Терапія АВВРТ.
- Терапія антидромної тахікардії та ФП з пре-екзитацією.
- Діагноз і терапія тахікардіоміопатії (ТКМ).

II. Повідомлення «Що робити?» (табл. 1–6) [14]

Таблиця 1

Рекомендації з невідкладної терапії тахікардії з вузькими і широкими комплексами QRS за відсутності встановленого діагнозу

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
З вузькими комплексами QRS (гемодинамічно стабільні пацієнти)		
Реєстрація 12-канальної ЕКГ	I	C
Виконання вагальних маневрів у положенні лежачи з піднятими ногами	I	B
У випадку неефективності вагальних маневрів рекомендований аденозин (6–8 мг внутрішньовенним болюсом)	I	B
З широкими комплексами QRS (гемодинамічно стабільні пацієнти)		
Реєстрація 12-канальної ЕКГ	I	C
Виконання вагусних маневрів	I	C

Тут і далі: ¹ – клас рекомендацій; ² – рівень доказів.

Таблиця 2

Рекомендації щодо терапії фокальної передсердної тахікардії та макроріентрі передсердної тахікардії

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Фокальна ПТ (хронічна терапія)		
Катетерна абляція рекомендована при рекурентній фокальній ПТ, особливо безперервній або такій, що призводить до ТКМ	I	B
Макроріентрі ПТ		
Пацієнтам з ТП та супутньою ФП рекомендована антикоагулянтна терапія, як при ФП	I	B
Хронічна терапія		
Катетерна абляція рекомендована при симптомних, рекурентних епізодах кавотрикуспідального істмус-залежного ТП	I	A
Катетерна абляція рекомендована пацієнтам з персистентним тріпотінням передсердь або наявністю зниженої систолічної функції ЛШ через ТКМ	I	B

Таблиця 3

Рекомендації з ведення атріовентрикулярної вузлової ріентрі тахікардії

Рекомендації (хронічна терапія)	Клас ¹	Рівень ²
Катетерна абляція рекомендована при симптомній, рекурентній АВВРТ	I	B
Призначення дилтіазему або верапамілу в пацієнтів без хронічної серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ, або β-адреноблокаторів потрібно розглянути, якщо абляція небажана або неможлива	IIa	B
Можливість утриматися від терапії потрібно розглядати в пацієнтів з мінімальними симптомами з дуже рідкісними, короткочасними епізодами тахікардії	IIa	B

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Таблиця 4

Рекомендації щодо терапії АВРТ, обумовленої маніфестними або прихованими додатковими шляхами

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Катетерна абляція рекомендована при симптомній, рекурентній АВРТ	I	B
Невідкладна терапія ФП з преекзитацією (гемодинамічно стабільні пацієнти)		
Рекомендоване виконання синхронізованої електричної кардіоверсії при неефективності медикаментозної терапії в конверсії ритму або контролі тахікардії	I	B
Рекомендації щодо ведення пацієнтів з безсимптомною преекзитацією		
Виконання ЕФД з використанням ізопреналіну рекомендовано для стратифікації ризику в осіб з безсимптомною преекзитацією, які мають пов'язані з високим ризиком професії/хобі та ті, що беруть участь у змагальних видах спорту	I	B
Катетерна абляція рекомендована безсимптомним пацієнтам, в яких під час ЕФД із застосуванням ізопреналіну були ідентифіковані характеристики високого ризику, такі як найкоротший преекзитований інтервал RR під час ФП ≤ 250 мс, ЕРП ДШ ≤ 250 мс та можливість індукції опосередкованої ДШ тахікардії	I	B

ЕРП – ефективний рефрактерний період; ДШ – додатковий шлях.

Таблиця 5

Рекомендації щодо терапії СВТ у вагітних

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Катетерна абляція рекомендована жінкам із симптомами з рекурентною СВТ, які планують вагітність	I	C
Хронічна терапія		
У першому триместрі вагітності рекомендовано при можливості уникати всіх антиаритмічних засобів	I	C
Невідкладна терапія		
Невідкладна електрична кардіоверсія рекомендована для будь-якої тахікардії з гемодинамічною нестабільністю	I	C
Вагусні маневри та, у випадку невдачі, аденозин рекомендовані для гострої конверсії СВТ	I	C

Таблиця 6

Рекомендації щодо терапії СВТ при підозрі або встановленій серцевій недостатності, обумовленій тахікардіоміопатією

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Катетерна абляція рекомендована при ТКМ через СВТ	I	B
Бета-адреноблокатори (із переліку з доведеними перевагами у смертності та захворюваності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю) рекомендовані для лікування ТКМ через СВТ при неефективності катетерної абляції або якщо її застосувати неможливо	I	A
Наявність ТКМ рекомендовано розглянути в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ та підвищеним серцебиттям (> 100 скорочень за 1 хв)	I	B
Абляція АВ-вузла з подальшою бівентрикулярною або Гіс-стимуляцією рекомендована, якщо тахікардія, яка є причиною ТКМ, не піддається абляції або не контролюється препаратами	I	C

III. Повідомлення «Що не робити?» (табл. 7–9) [14]

Таблиця 7

Рекомендації з невідкладної терапії тахікардії з широкими комплексами QRS та терапії МРПТ за відсутності встановленого діагнозу

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Тахікардія з широкими комплексами QRS		
Верапаміл не рекомендований при тахікардії з широкими комплексами QRS невстановленого походження	III	B
МРПТ		
Пропафенон та флекаїнід не рекомендовані для конверсії МРПТ у синусовий ритм	III	B

МРПТ – макрорентрі передсердна тахікардія.

Таблиця 8

Рекомендації щодо терапії АВРТ, обумовленої маніфестними або прихованими ДШ, та невідкладної терапії ФП з преєкзитацією

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
АВРТ, обумовлена маніфестними або прихованими ДШ (хронічна терапія)		
Дигоксин, β-адреноблокатори, дилтіазем, верапаміл та аміодарон не рекомендовані та потенційно шкідливі пацієнтам з ФП з преєкзитацією	III	B
ФП з преєкзитацією (невідкладна терапія)		
<i>Гемодинамічно стабільні пацієнти</i>		
Аміодарон (в/в) не рекомендований	III	B

в/в – внутрішньовенно.

Таблиця 9

Рекомендації з терапії СВТ у дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця та у вагітних

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
СВТ у дорослих пацієнтів з вродженими вадами серця (хронічна терапія)		
Соталол не рекомендований як антиаритмічний препарат першої лінії, оскільки пов'язаний із підвищеним ризиком проаритмії та смертності	III	C
СВТ у вагітних (хронічна терапія)		
Аміодарон не рекомендований вагітним жінкам	III	B

IV. Що нового в рекомендаціях 2019 року (табл. 10) [14]

Таблиця 10

Нове в рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2019 р. щодо ведення пацієнтів із СВТ

Рекомендації	Клас ¹
I	
Івабрадин один або в комбінації з β-адреноблокаторами повинен бути розглянутим у симптомних пацієнтів з неадекватною синусовою тахікардією	IIa
Ібутилід (в/в) може розглядатися для невідкладної терапії фокальної ПТ	IIb

Івабрадин може розглядатися для хронічної терапії постуральної ортостатичної тахікардії та івабрадин з β-адреноблокаторами можуть розглядатися для хронічної терапії фокальної ПТ	IIb
Пацієнтам з ТП без ФП необхідно розглянути антикоагулянтну терапію, проте поріг для ініціації не встановлений	IIa
Ібутилід (в/в) або в/в чи орально (стаціонарно) дофетилід рекомендовані для конверсії ТП	I
Високочастотна передсердна стимуляція рекомендована для припинення ТП за наявності імплантованого пейсмекера або дефібрилятора	I
II	
В/в аміодарон не рекомендований для терапії ФП з преєкзитацією	III
Виконання ЕФД повинно розглядатися для стратифікації осіб з безсимптомною преєкзитацією	IIa
Катетерна абляція рекомендована безсимптомним пацієнтам, в яких під час ЕФД із застосуванням ізопреналіну були ідентифіковані характеристики високого ризику, такі як найкоротший преєкзитований інтервал RR під час ФП ≤ 250 мс, ЕРП ДШ ≤ 250 мс та можливість індукції опосередкованої ДШ тахікардії	I
Неінвазивну оцінку властивостей проведення ДШ у осіб з безсимптомною преєкзитацією можна розглядати	IIb
Катетерну абляцію можна розглядати в пацієнтів із безсимптомною преєкзитацією та властивостями низького ризику ДШ, виявленими під час його інвазивної та неінвазивної оцінки	IIb
III	
Катетерну абляцію можна розглядати в пацієнтів з безсимптомною преєкзитацією та дисфункцією ЛШ через електричну дисинхронію	I
Абляція АВ-вузла з подальшою бівентрикулярною або Гіс-стимуляцією рекомендована, якщо тахікардія, яка є причиною ТКМ, не піддається абляції або не контролюється препаратами	I
У вагітних жінок для профілактики СВТ за відсутності синдрому ВПВ, залежно від уподобань, потрібно розглядати призначення β ₁ -селективних блокаторів (за винятком атенололу) або верапамілу	IIa
У вагітних жінок без ішемічної або структурної патології серця для профілактики СВТ за наявності синдрому ВПВ потрібно розглядати призначення флекаїніду або пропafenону	IIa

V. Алгоритми ведення пацієнтів із СВТ (Рекомендації Європейської асоціації кардіологів 2019 р.) [14]

Невідкладне лікування тахікардій з вузькими комплексами QRS за відсутності встановленого діагнозу. При наданні невідкладної допомоги пацієнту з тахікардією з вузькими комплексами QRS насамперед рекомендується виконання вагусних проб – проби Вальсальви, масажу каротидного синуса (IB)* та/або внутрішньовенне введення аденозину (IB) (рис. 3). Якщо гемодинамічний стан хворого нестабільний, а аденозин і вагусні проби неефективні або не можуть бути застосовані, слід виконати синхронізовану кардіоверсію – КВ (IB). Якщо ж гемодинамічний стан пацієнта стабільний, доцільним є внутрішньовенне введення дилтіазему або верапамілу (IIaB) або β-адреноблокаторів (IIaC) [19]. Якщо фармакологічна терапія протипоказана або неефективна, пацієнтам проводять синхронізовану КВ (IB).

Невідкладне лікування тахікардій з широкими комплексами QRS за відсутності встановленого діагнозу. Синхронізована КВ показана при гемодинамічно значущих тахікардіях (IB) (рис. 4). Якщо тахікардія не призводить до гемодинамічних порушень і є суправентрикулярною, лікування повинно бути таким же, як і при тахікардії з вузькими комплексами QRS: вагусні прийоми (IC) та/або внутрішньовенне введення аденозину (за відсутності преекзитації на ЕКГ) (IIaC) [13]. Якщо в пацієнта немає гемодинамічних порушень, можна вдаватися до фармакологічної КВ з внутрішньовенним введенням прокаїнамід (IIaB). Також може бути використаний аміодарон (IIbB), якому слід надавати перевагу перед прокаїнамідом у лікуванні пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ або з ознаками СН.

Лікування неадекватної синусової тахікардії. При неадекватній СТ частота синусового ритму в стані спокою більше 100 скорочень за 1 хв, а середня добова ЧСС більше 90 скорочень за 1 хв. Неадекватна СТ є діагнозом виключення, при встановленні якого важливо виявити можливі вторинні причини (гіпертиреоз, анемію, прийом лікарських препаратів), заперечити наявність структурних уражень серця (кардіоміопатії). Слід диференціювати подібну СТ від синдрому постуральної ортостатичної тахікардії та інших форм тахікардії, включаючи ПТ, і синусову вузлову рієнтри тахікардію.

За підозри на неадекватну СТ слід провести ретельне обстеження пацієнта для виявлення і лікування зворотних причин порушення ритму (IC) (рис. 5). При неадекватній симптомній СТ доцільно призначити івабрадин (IIaB), β-адрено-

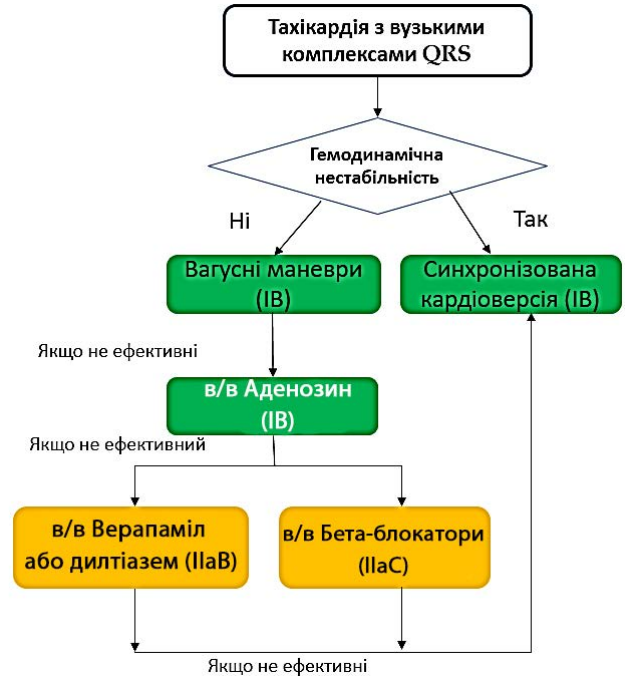


Рис. 3. Невідкладне лікування тахікардій з вузькими комплексами QRS за відсутності встановленого діагнозу.

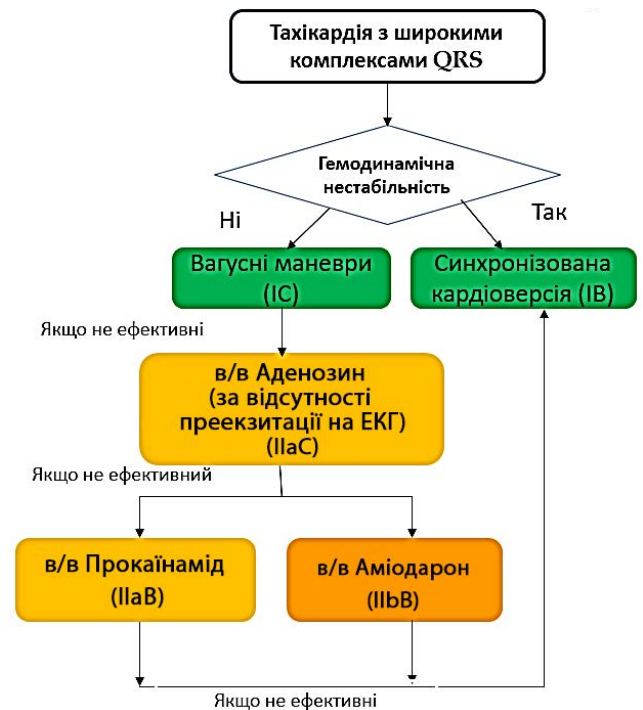


Рис. 4. Невідкладне лікування тахікардій з широкими комплексами QRS за відсутності встановленого діагнозу.

* Тут і далі в дужках зазначено клас рекомендацій і рівень доказів.

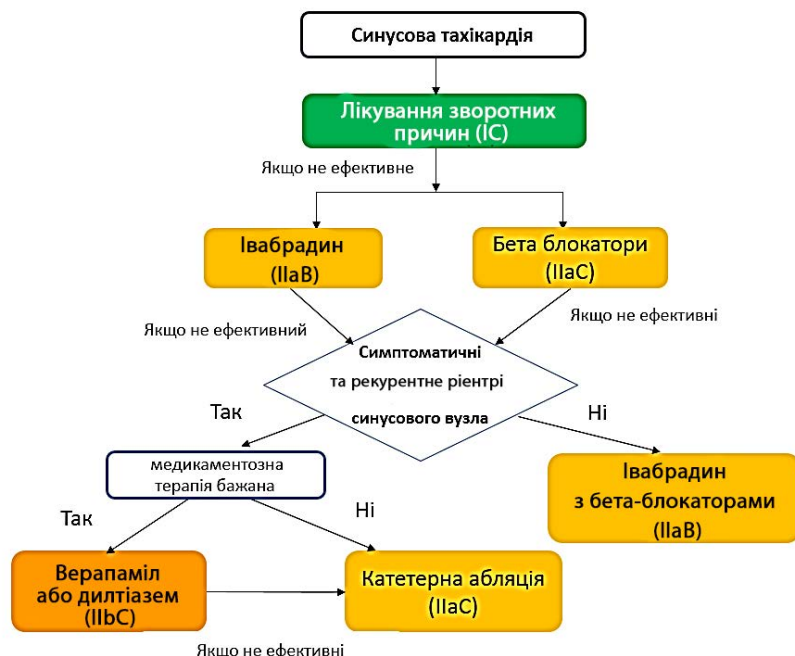


Рис. 5. Лікування неадекватної синусової тахікардії.

блокатори (IIaC) або комбінацію івабрадину та β-адреноблокатора (IIaB). Синусова вузлова рієнтрі тахікардія виникає із синусового вузла за механізмом мікрорієнтрі. Пацієнтам із симптомною тахікардією доцільно призначати пероральний прийом верапамілу/дилтіазему (IIbC). Як альтернатива фармакологічної терапії пацієнтам рекомендована катетерна абляція (IIaC).

Лікування фокальної передсердної тахікардії. Фокальна ПТ – це СВТ, що виникає з ділянки передсердь і характеризується регулярною активністю передсердь з дискретними зубцями Р. Найчастіше прогноз у дорослих з фокальною ПТ є сприятливим, хоча відзначають формування КМП приблизно у 10 % пацієнтів, яким проводиться абляція. В основі фокальної ПТ можуть бути посилення автоматизму, тригерна активність або механізм мікрорієнтрі, при цьому діагностична значущість фармакологічних проб та ЕФД, що застосовуються для диференціювання різних механізмів виникнення тахікардії, є незначною. У гострих ситуаціях при підозрі на фокальну ПТ може бути використаний аденозин як для відновлення синусового ритму, так і для діагностики механізму виникнення тахікардії (рис. 6) (IIaB). За гемодинамічно нестабільного стану пацієнта з фокальною ПТ у гострих ситуаціях рекомендовано проводити синхронізовану КВ (IB). При гемодинамічно стабільному стані пацієнта, як невідкладна терапія, показано внутрішньовенно введення верапамілу або дилтіазему (IIaC) або β-адреноблокаторів (IIaC), за неефективності яких може бути доцільним внутрішньовенно вве-

дення ібутилїду, флекаїніду, пропафенону й аміодарону (IIbC).

У пацієнтів з рекурентною та безперервною фокальною ПТ як підтримувальну терапію використовують β-адреноблокатори, верапаміл або дилтіазем, пропафенон або флекаїнід (IIaC), а

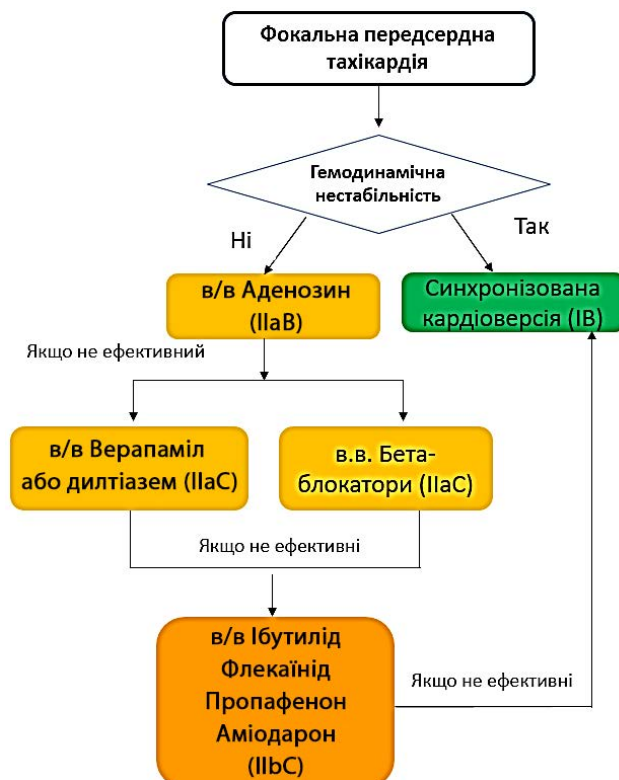


Рис. 6. Лікування фокальної передсердної тахікардії.

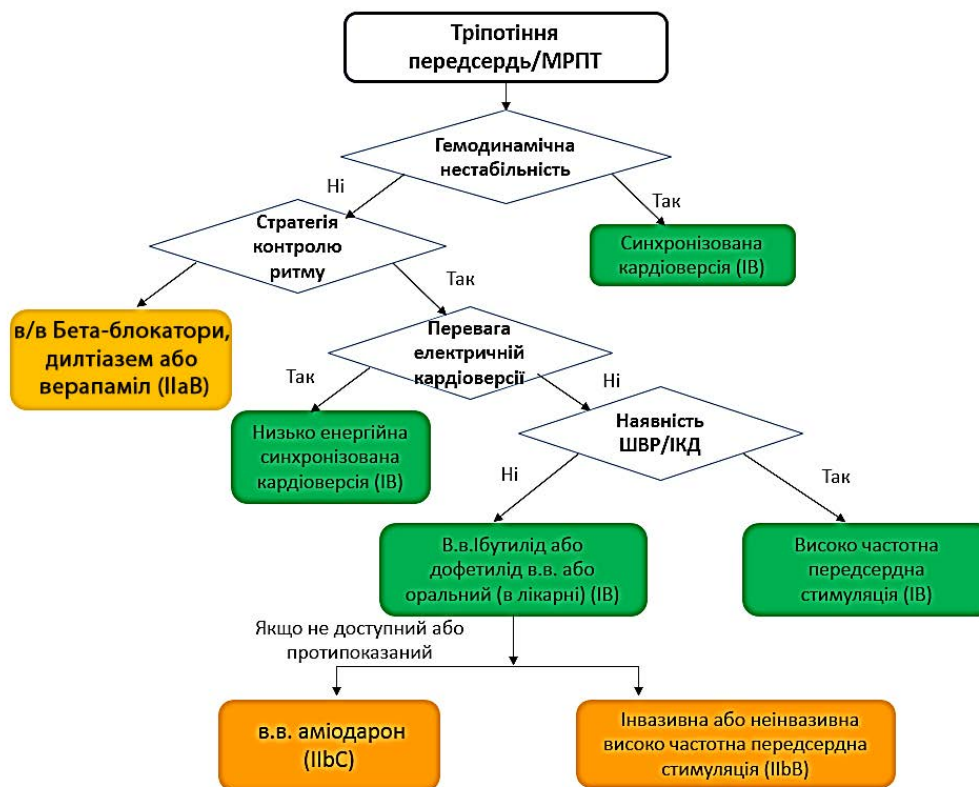


Рис. 7. Лікування тріпотіння передсердь/макрорієнтрі тахікардії.

також івабрадин з β -адреноблокатором (IIbC) або аміодарон (IIbC). Як альтернатива фармакотерапії, пацієнтам із симптомною фокальною ПТ рекомендована катетерна абляція (ІВ).

Лікування тріпотіння передсердь/макрорієнтрі передсердної тахікардії. Надання невідкладної допомоги при ТП залежить від стану гемодинаміки пацієнта й обраної стратегії лікування (рис. 7). Хворим з нестабільною гемодинамікою при виборі стратегії контролю ритму показано проведення синхронізованої КВ (ІВ), при цьому рекомендується призначення антитромботичної терапії, як при ФП (IIa). Пацієнтам зі стабільною гемодинамікою для фармакологічної КВ доцільно використовувати внутрішньовенно β -адреноблокатори або дилтіазем або верапаміл (IIaB). Таким пацієнтам може бути проведена низькоенергетична синхронізована КВ (ІВ) або високочастотна передсердна стимуляція (за наявності імплантованого пейсмейкера або дефібрилятора). Пацієнтам зі стабільною гемодинамікою для фармакологічної КВ доцільно використовувати внутрішньовенно ібутилід, або дофетилід внутрішньовенно чи перорально (ІВ) [26]. За їхньої неефективності або наявності протипоказань – внутрішньовенно аміодарон (IIbC).

При симптомній та рекурентній аритмії для істмус-залежного ТП рекомендовано проведення катетерної абляції (ІА). Для контролю ритму

можуть бути призначені β -адреноблокатори або дилтіазем чи верапаміл (IIaC); за їхньої неефективності – аміодарон (IIbC). Важливо пам'ятати, що кардіоверсія повинна проводитися лише після заперечення наявності тромбів у лівому передсерді (за даними черезстравохідної ехокардіографії) і призначення адекватної антитромботичної терапії.

Лікування атріовентрикулярної вузлової рієнтрі тахікардії. АВВРТ є найбільш поширеною СВТ, найчастіше трапляється в молодих людей без структурної патології серця. Анатомічним субстратом цієї тахікардії є поділ АВ-вузла на два ЕФД-канали: швидкий і повільний. При типовій АВВРТ хвиля збудження проводиться антероградно повільним шляхом і ретроградно – швидким («повільний – швидкий» або slow – fast тип АВВРТ). При атиповому варіанті тахікардії швидкий канал служить антероградним шляхом проведення, а повільний – ретроградним («швидкий – повільний» – fast – slow тип АВВРТ), або антероградне і ретроградне проведення відбувається повільними каналами АВ-вузла («повільний – повільний» – slow – slow тип АВВРТ).

При наданні невідкладної допомоги пацієнту з АВВРТ насамперед рекомендується виконання вагусних проб (Вальсальви, масажу каротидного синуса) (ІВ) та/або внутрішньовенне введення аденозину (ІВ) (рис. 8). Якщо гемодинамічний стан хворого нестабільний, а аденозин і вагусні

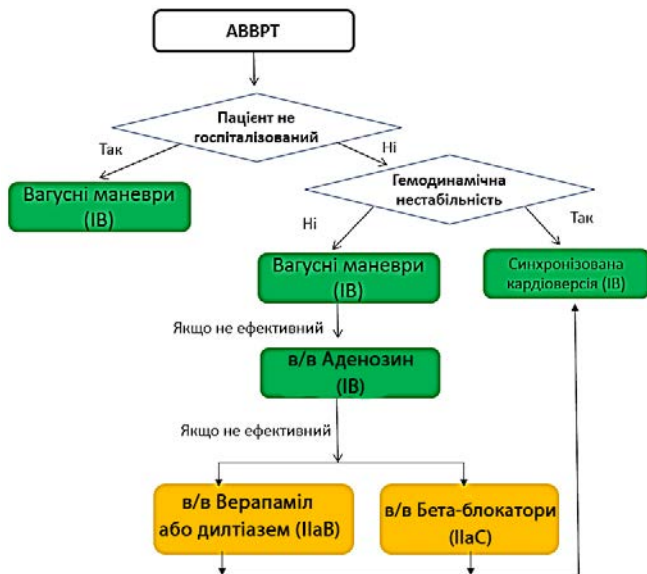


Рис. 8. Лікування атріовентрикулярної вузлової ріентрі тахікардії.

проби неефективні або не можуть бути застосовані, слід виконати синхронізовану КВ (ІВ). Якщо ж гемодинамічний стан пацієнта стабільний, доцільним є внутрішньовенне введення верапамілу або дилтіазему (ІІаВ) чи β-адреноблокаторів (ІІаС). Якщо фармакологічна терапія протипоказана або

неефективна, пацієнтам проводять синхронізовану КВ (ІВ).

У подальшому, хворим з АВВРТ рекомендована катетерна абляція повільного шляху (ІВ), яка вважається лікуванням першої лінії при симптомній аритмії. Якщо пацієнт не є кандидатом для проведення катетерної абляції, або вважає за краще відмовитися від процедури, йому показаний профілактичний прийом дилтіазему або верапамілу чи β-адреноблокатора, або дилтіазему з β-адреноблокатором (ІІаВ).

Тахікардії, викликані ДПШ. ДПШ є екстранодальними АВ-шляхами, що з'єднують міокард передсердь і шлуночків. Маніфестними є ДПШ, якими збудження проводиться антероградно, що призводить до передчасного збудження шлуночків на ЕКГ. Прихованими шляхами проведення імпульсу здійснюється лише ретроградно, і зміни на ЕКГ будуть відсутні. Найбільш поширеною тахікардією, зумовленою наявністю ДПШ, вважається ортодромна АВ-реципрокна тахікардія (АВРТ), за якої імпульс проводиться антероградно АВ-вузлом, а ретроградно – по ДПШ. При антидромній АВРТ імпульс циркулює в протилежному напрямку: антероградно – аномальним ДПШ, ретроградно – АВ-вузлом, рідше – по іншому ДПШ. У пацієнтів з ДПШ може виникати і ФП, за якої підвищується ризик ФШ і РСС.

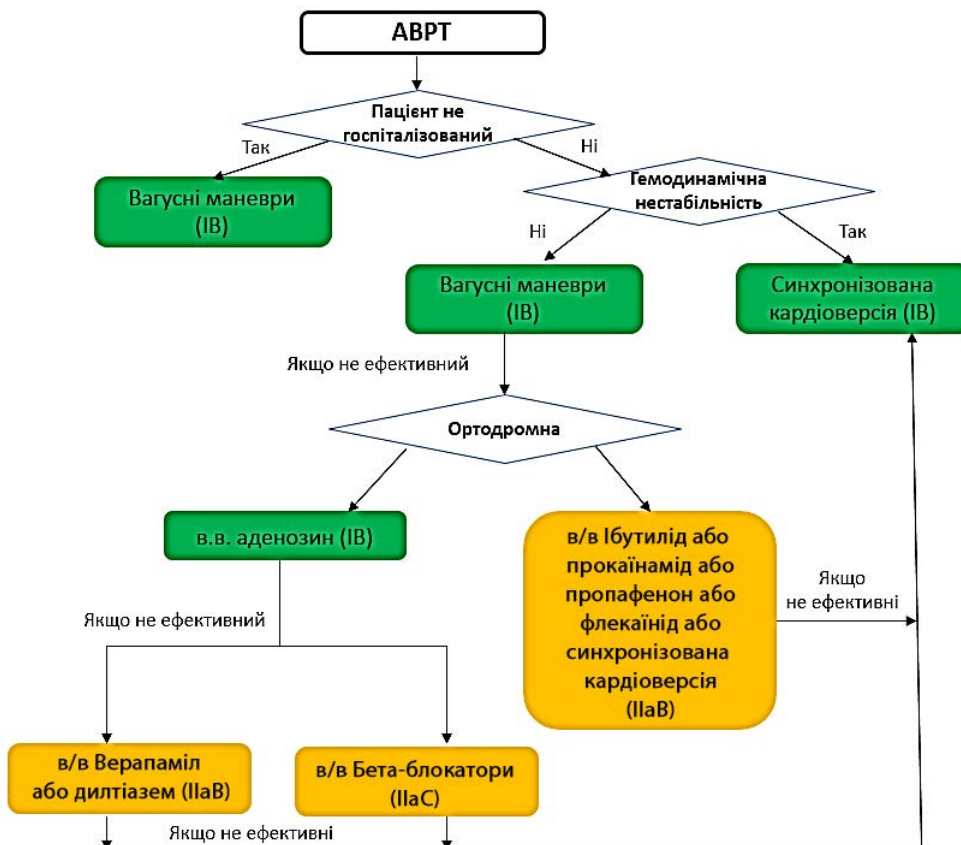


Рис. 9. Лікування атріовентрикулярної реципрокної тахікардії.

Синдром передчасного збудження шлуночків – це ЕКГ-феномен, що відображає наявність маніфестного ДПШ, який з'єднує передсердя і шлуночки. Асимптомне передзбудження характеризується наявністю змін на ЕКГ за відсутності документованої СВТ. У пацієнтів з ознаками синдрому передзбудження шлуночків на тлі синусового ритму, що мають документовану СВТ або асоційовані з нею симптоми, діагностується синдром ВПВ. Першим проявом цього синдрому може бути РСС, ризик якої особливо зростає за наявності кількох ДПШ.

При наданні невідкладної допомоги пацієнту з ортодромною АВРТ, насамперед, рекомендується виконання вагусних проб – проби Вальсальви, масажу каротидного синуса (ІВ) та/або внутрішньовенне введення аденозину (ІВ) (рис. 9). Якщо гемодинамічний стан хворого нестабільний, слід виконати синхронізовану КВ (ІВ). У пацієнтів з ортодромною АВРТ і відсутністю ознак передзбудження на тлі синусового ритму за даними ЕКГ, як невідкладна терапія, може бути ефективним внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему (ІІаВ) або β-адреноблокатора (ІІаС). Якщо в пацієнта немає гемодинамічних порушень, можна вдаватися до фармакологічної КВ з внутрішньовенним введенням ібутиліді або прокаїнаміді, чи пропafenону або флекаїніді (ІІаВ). Якщо фармакологічна терапія протипоказана або неефективна, хво-

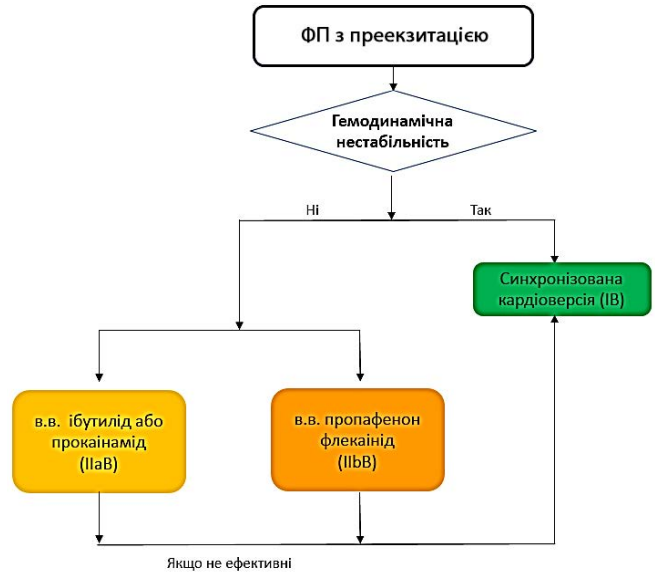


Рис. 10. Лікування ФП з преекзитацією.

рим з АВРТ рекомендовано проведення синхронізованої КВ (ІІаВ).

При подальшому спостереженні за пацієнтами з АВРТ першочерговим методом лікування є катетерна абляція ДПШ (ІВ). Тривалу фармакотерапію рекомендують у тих пацієнтів, які відмовляються від катетерної абляції, коли вона неефективна або пов'язана з високим ризиком ускладнень.



Рис. 11. Ведення пацієнтів із безсимптомною преекзитацією.

Пацієнтам з ортодромною АВРТ, без ознак передзбудження на ЕКГ спокою, показаний пероральний прийом дилтіазему або верапамілу чи β -адреноблокаторів (ІаВ). Пропафенон або флекаїнід доцільно призначати перорально як підтримувальну терапію пацієнтам, які не є кандидатами для проведення катетерної абляції або схильються до відмови від цієї процедури (ІбВ).

Невідкладна допомога пацієнтам з ФП і синдромом передзбудження полягає в проведенні синхронізованої КВ при нестабільній гемодинаміці (ІВ) (рис. 10). Якщо в пацієнта немає гемодинамічних порушень, можна вдатися до фармакологічної КВ з внутрішньовенним введенням ібутиліду або прокаїнаміду (ІаВ), а також використовувати парентеральні форми пропафенону і флекаїніду (ІбВ). Для таких пацієнтів потенційно небезпечним вважається внутрішньовенне введення дигоксину, аміодарону, внутрішньовенне або пероральне призначення β -адреноблокатора, дилтіазему і верапамілу (клас рекомендацій III: шкода).

За відсутності симптомів у пацієнтів з передчасним збудженням шлуночків (рис. 11) тактика ведення залежить від ризику розвитку життєво небезпечних аритмій, для оцінювання якого доцільно проведення ЕФД (ІВ). Якщо ризик високий, може бути виконана катетерна абляція ДПШ

(ІС) [7, 25]. Її проведення вважається обґрунтованим і в безсимптомних пацієнтів, коли наявність передзбудження унеможливує певну діяльність (наприклад, роботу пілотом) (ІбС). Як у симптомних пацієнтів, так і в безсимптомних осіб виявлення припинення проведення імпульсу маніфестним ДПШ під час фізичного навантаження, або інтермітивне зникнення ознак збудження при реєстрації ЕКГ, свідчить про низький ризик швидкого проведення через ДПШ (ІбВ).

Висновки

СВТ – досить поширена в клінічній практиці група порушень серцевого ритму, яка вимагає детального діагностичного пошуку з метою встановлення механізмів формування та вибору оптимальної тактики лікування. У 2019 р. були опубліковані оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів із СВТ, в яких детально висвітлені підходи до медикаментозного та немедикаментозного лікування, зокрема із застосуванням катетерної абляції. Окрім того, в оновленому документі окреслені перспективи подальших досліджень, спрямованих на вдосконалення діагностичних технологій, а також підвищення ефективності й поліпшення профілю безпечності лікування пацієнтів із СВТ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу, написання тексту – Г.С., Т.М., С.Л.; редагування тексту – О.С.

Література

1. Жарінов О.Й., Куць В.О., Грицай О.М., Вережнікова Г.П. Суправентрикулярні тахікардії [Електронний ресурс]. *Медицина світу*. 2013. URL: <http://msvitu.com/archive/2013/september/article-1.php>
2. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей / под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева. Киев, 2009. 654 с.
3. Обзор рекомендаций Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца / Общества ритма сердца 2015 г. по ведению пациентов с наджелудочковыми тахикардиями. *Аритмологія*. 2016. Т. 20, № 4. С. 30–35.
4. Основы кардиологии: Принципы и практика / под ред. проф. Клива Розендорффа. 2-е изд. Львов: Медицина світу, 2007. 1064 с.
5. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. Київ: МОРІОН, 2011. 408 с.
6. Соловьян А.Н., Михалева Т.В. Суправентрикулярные тахикардии: современные методы диагностики и лечения. *Ліки України*. 2016. Т. 206, № 10. С. 12–21.
7. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM. et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: a systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1617–29. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.018.
8. Allessie MA, Bonke FI, Kirhhof CJ. Atrial re-entry. *Cardiac Electrophysiologic*. Textbook / M Rosen, MJ Janse, AL Wit [eds.]. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company INC, 1990: 555–71.
9. Antzelevitch C. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:177–85. doi: 10.1586/14779072.1.2.177.
10. Antzelevitch C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med*. 2004;36,Suppl.1:5–14. doi: 10.1080/17431380410032553.
11. Beldner S, Lin D, Marchlinski FE. Flecainide and propafenone induced ST-segment elevation in patients with atrial fibrillation: clue to specificity of Brugada-type electrocardiographic changes. *Am J Cardiol*. 2004;94:1184–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.091.
12. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients

- with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias). Developed in collaboration with NASPE – Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1493–531. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.013.
13. Blomström-Lundqvist C, Scheinman M, Aliot E, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – 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 Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) *Circulation.* 2003;108:1871–909. doi: 10.1161/01.CIR.0000091380.04100.84.
 14. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J.* 2020;41:655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
 15. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008;5:934–55. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.04.015.
 16. Issa Z, Miller J, Zipes D. Clinical arrhythmology and electrophysiology: A comparison to Braunwald's Heart Disease. Saunders, 2012. 744 p.
 17. Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:213–65. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.025.
 18. Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 1993;87:382–90. doi: 10.1161/01.cir.87.2.382.
 19. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Chan Y. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation* 2009;80:523–8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.017.
 20. Markowitz S, Stein K, Mittal S, et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:489–502. doi: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00705.x.
 21. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS Guidelines for the management of adult patients with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:e27–115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
 22. Podrid P, Kowey P. Cardiac Arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management. LWW, 2001. 973 p.
 23. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2015 року щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та запобігання раптової смерті. *Аритмологія.* 2016. Т. 18, № 2. С. 5–36.
 24. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104:671–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.040.
 25. Triedman J, Perry JG, Pappone C. et al. Risk stratification for prophylactic ablation in asymptomatic Wolff–Parkinson–White Syndrome. *New Engl J Med.* 2005;352:92–3. doi: 10.1056/NEJM200501063520118.
 26. Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (The European Society of Cardiology). Oxford University Press, 2015. 882 p.
 27. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M. et al. 2006 ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1064–108. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.010.

Supraventricular tachycardias: the underlying mechanisms and the choice of treatment options

O.S. Sychov, G.M. Solovyan, T.V. Mikhailieva, S.V. Lyzogub

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

The lecture is devoted to one of the most pressing problems of cardiology – the paroxysmal heart rhythm disorders in clinical practice. Supraventricular tachycardias (SVTs) is a common group of cardiac arrhythmias that requires a diagnostic search to establish the mechanisms of formation and selection of optimal treatment tactics. The basic principles of determination of SVTs and their electrophysiological mechanisms are reviewed. The clinical picture and ECG diagnostics of certain forms of tachycardia are outlined. The causes of wide QRS complex tachycardias, and electrocardiographic criteria for the differential diagnosis between ventricular and supraventricular tachycardias with conduction aberration are presented. The key aspects of the diagnosis of wide QRS complex tachycardias are discussed. The emergency care and long-term therapy for SVTs with narrow and wide QRS complexes are presented. According to updated 2019 ESC Guidelines for the management of patients with SVTs, the treatment options and the algorithms for the management of patients with SVT are shown. What should and should not be done? What's new in 2019 Guidelines? The antiarrhythmic drugs and their use are given, and the principles of catheter treatment of tachycardia are stated.

Key words: tachycardia, QRS complex, mechanisms, diagnostics, therapy, antiarrhythmic drugs, catheter ablation.

Нова парадигма кардіогематологічного моніторингу у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, які приймають інгібітори тирозинкіназ

Н.А. Лопіна¹, І.С. Дягіль², І.В. Дмитренко², Д.С. Гамов³, Д.О. Лопін⁴

¹ ТОВ «Медик Інформ Груп», платформа симуляційного навчання для медичної освіти
«КлінКейсКвест Академія», Харків

² Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, Київ

³ КЗОЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради,
Обласний лікувально-діагностичний гематологічний центр, Черкаси

⁴ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», Харків

На теперішній час досягнуто певних успіхів у лікуванні пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, зокрема з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), що, насамперед, пов'язано з розвитком таргетної терапії, а саме зі створенням специфічних інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) – іматинібу, нілотинібу, бозутинібу, дазатинібу, понатинібу тощо. Разом з підвищенням виживаності хворих на ХМЛ при лікуванні ІТК та тривалістю їх прийому, особливу увагу стали привертати кардіоваскулярні ускладнення в цій групі хворих у зв'язку з поширеністю хвороб серцево-судинної системи в загальній популяції, старінням населення та профілем токсичності препаратів таргетної терапії. Стаття присвячена обговоренню стратегії зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ. Детально охарактеризовані складові кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ та сучасні дослідження, які підтверджують підвищений кардіоваскулярний ризик у когорті пацієнтів порівняно із загальною популяцією, що обумовлює необхідність широкого запровадження стратегії кардіоваскулярної профілактики при цьому захворюванні. Розглянуто патофізіологію впливу ІТК на серцево-судинну систему, профілі кардіоваскулярної токсичності ІТК. Запропоновано виділяти два ключових етапи в стратегії кардіоваскулярної профілактики у хворих на ХМЛ – перед початком терапії ІТК та під час лікування ІТК. Наведено діагностичні підходи перед призначенням ІТК та в процесі моніторингу терапії ІТК, обговорені особливості вибору ІТК залежно від коморбідності особи. Наголошено на необхідності проведення стратифікації ризику у хворих на ХМЛ відповідно до загальнопопуляційних алгоритмів, модифікації способу життя, призначення терапії статинами з необхідністю досягнення цільових рівнів серцево-судинних показників. Наведено невіршені питання клінічних рекомендацій та шляхи подальшого запровадження стратегії.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкіназ, серцево-судинні захворювання, кардіоваскулярний ризик, стратегія кардіоваскулярної профілактики серцево-судинних подій, статини.

Після впровадження в клінічну практику інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) з 2001 р. хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) з потенційно фатальної хвороби трансформується в захворювання, яке в більшості пацієнтів піддається контролю [1], а тривалість життя пацієнтів з ХМЛ

наближається до загальнопопуляційного рівня. З огляду на той факт, що провідна причина смертності в загальній популяції – це серцево-судинна (СС) патологія, питання зниження кардіоваскулярного ризику стає актуальним і для пацієнтів з ХМЛ. Останнім часом ця проблема все більше

привертає увагу онкогематологів і кардіологів у всьому світі, і підтвердження цьому – це поява як оглядових публікацій з цього питання, так і комплексних лікувально-діагностичних алгоритмів, мета яких – зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з ХМЛ, виходячи з необхідності поліпшення прогнозу, тривалості життя в цій групі пацієнтів [2–4].

Кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

Кардіоваскулярний ризик у популяції хворих на ХМЛ вищий, ніж у загальній популяції. У 2017 р. були опубліковані дані популяційного дослідження, в якому оцінювали поширеність ССЗ і факторів ризику ССЗ у 1639 пацієнтів з ХМЛ у США. Протягом 5 років спостереження поширеність ССЗ становила 33,0 %, а факторів ризику ССЗ – 77,7 % відповідно. Порівняно із загальною популяцією дорослого населення США, стандартизовані рівні поширеності через один рік у пацієнтів з ХМЛ були значно вищими (в 1,3–3,5 разу для ССЗ і на 20–40 % для кардіоваскулярних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і ожиріння; $p < 0,001$) [5].

Відповідно до даних рандомізованих контрольованих досліджень було встановлено, що у хворих на ХМЛ, які приймають терапію деякими ІТК, кардіоваскулярні ризики збільшуються, що підтверджується підвищенням частоти кардіоваскулярних подій у цій популяції пацієнтів. Зокрема, 5-річне спостереження ENESTnd (в якому нілотиніб порівнювали з іматинібом) продемонструвало підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ, які отримували нілотиніб як терапію першої лінії у вигляді збільшення частоти кардіоваскулярних подій [6, 7].

Також було виявлено збільшення частоти виникнення хвороби периферичних артерій, а також біохімічні зміни і зміни гомілково-плечового індексу у хворих, які приймали нілотиніб. Збільшення частоти розвитку хвороби периферичних артерій супроводжувалося необхідністю проведення оперативних втручань, як малоінвазивних (стентування), так і великих оперативних втручань (ампутація нижніх кінцівок) [6, 7].

Хоча це дослідження не було початково призначено для оцінки СС-безпеки, вперше було доведено вищу частоту судинних подій у пацієнтів, які отримували нілотиніб, порівняно з іматинібом. Ці дані були більш вражаючими через 5 років лікування: 28 (10 %) з 279 пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 300 мг двічі на добу, 44 (15,9 %) із 277 пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу, і 7 (2,5 %) з 280 пацієнтів, які

отримували іматиніб у дозі 400 мг раз на добу, мали СС-події, а саме ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемічну цереброваскулярну хворобу та хворобу периферичних артерій. Ці дані свідчать про те, що пов'язана з нілотинібом токсичність уражає всі артеріальні русла, при мінімальній кількості венозних подій [7].

Пізніше значну судинну токсичність було продемонстровано в дослідженнях з понатинібом. При спостереженні протягом 12 місяців у дослідженні PACE 6 % пацієнтів мали коронарні події, 3 % – цереброваскулярні події та 4 % – периферичні судинні події. За 28 місяців кількість подій зростає і становила відповідно 10 %, 7 % та 7 %. Ретроспективний аналіз бази даних PACE свідчив про вищий ризик судинної токсичності в пацієнтів із СС-факторами ризику або з уже наявними ССЗ, а також є предиктором розвитку СС-подій, які мали дозозалежний характер. Крім того, принаймні у чверті пацієнтів розвинулася артеріальна гіпертензія після початку лікування понатинібом. Сукупні дані переконливо свідчать про те, що понатиніб асоціюється з вищим ризиком побічних СС-явищ порівняно з іншими ІТК [8, 9].

Саме профіль СС-ризиків понатинібів привернув увагу до судинних та метаболічних ефектів й інших ІТК, які використовуються при лікуванні ХМЛ. Ці ризики мають обов'язково розглядатися перед вибором ІТК. Наприклад, у незначного відсотка пацієнтів, які отримували як дазатиніб, так і нілотиніб, спостерігалося подовження інтервалу QT, хоча чіткого ризику розвитку шлуночкових аритмій не виявлено [6, 7]. З цієї причини при призначенні нілотинібів рекомендується оцінювати інтервал QT за допомогою електрокардіографії [2–4]. У випадку з дазатинібом задишка, яка спостерігалася в частини пацієнтів, змусила FDA видати попередження та рекомендувати пацієнтам проходити обстеження щодо ознак та симптомів серцево-легеневої хвороби до та під час лікування. У початкових дослідженнях з дазатинібом значна частина пацієнтів мала плевральні випоти. Крім плеврального випоту, прийом дазатинібів асоціювався також з перикардальним випотом. Більше того, повідомлення про розвиток легеневої гіпертензії згодом були відзначені при застосуванні дазатинібів [3]. У 2012 р. французький реєстр легеневої гіпертензії повідомив про 9 важких випадків розвитку легеневої гіпертензії, пов'язаної з прийомом дазатинібів [3, 10, 11]. Під час первинної діагностики в пацієнтів з ХМЛ відзначено прекапілярну легеневу гіпертензію в середній та тяжкій формі з вираженою симптоматикою. Частота дазатиніб-асоційованої легеневої гіпертензії на підставі даних рандомізованих досліджень дорівнює 3 %. Однак у жодному з цих випробувань пацієнти не

проходили систематичного обстеження на наявність легеневої гіпертензії [3, 10–12]. У п'ятирічному звіті про клінічне дослідження DASISION (дослідження Dasatinib проти Imatinib у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, що не лікувалися; в якому дазатиніб порівнювали з іматинібом у першій лінії) відзначено 5 % ризик розвитку артеріальних ішемічних подій у пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з 2 % ризиком при прийомі іматинібу [12].

Судинні події, зокрема серцеві, церебральні та периферичні, стали найбільшою проблемою СС-безпеки в пацієнтів з ХМЛ. До того як судинні ускладнення, пов'язані з понатинібом, стали очевидними наприкінці 2013 р., повідомлялося про окремі випадки або серію випадків судинних подій при застосуванні нілотинібу.

Відносно недавно з'явилися перші дослідження, в яких проводили порівняльний аналіз застосування іматинібу в дозі 400 мг, іматинібу в дозі 800 мг, нілотинібу, дазатинібу та понатинібу. Було доведено, що терапія понатинібом асоціювалася зі збільшенням коефіцієнта розвитку кардіоваскулярних небажаних явищ (4,62; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,7–7,7; $p < 0,0001$) та атеротромботичних небажаних явищ (6,38; 95 % ДІ 1,8–21,8; $p < 0,0001$) порівняно з іматинібом у дозі 400 мг [13]. У тому ж дослідженні продемонстровано тенденції до підвищення СС-ризик у хворих на ХМЛ, що приймають ІТК, здебільшого протягом першого року лікування.

Нові небажані атеротромботичні ускладнення були найвищими в перший рік після терапії ІТК та продовжували виникати в наступні роки.

Тобто актуальність кардіоваскулярного моніторингу має важливе значення не тільки у віддале-

ному довгостроковому прогнозі для пацієнтів з ХМЛ, а й для короткострокового прогнозу, що має враховуватися до призначення терапії ІТК.

За даними ще одного популяційного дослідження було встановлено, що застосування ІТК нового покоління спричиняє більшу частоту розвитку СС-подій у пацієнтів з ХМЛ, ніж застосування іматинібу [14]. Вказане ретроспективне популяційне когортне дослідження проводилося за участю пацієнтів, які приймали як терапію першої лінії іматиніб, дазатиніб та нілотиніб у період з 1 січня 2007 р. до 31 грудня 2016 р. (залучено 1207 пацієнтів). Атеротромбоемболічні події були первинним результатом, тоді як інші події, пов'язані із СС-системою, були вторинними. Хворі, які приймали нілотиніб, мали значно вищий ризик атеротромботичних подій (відношення ризиків 4,92; 95 % ДІ 1,68–14,36), ніж ті, які отримували іматиніб. І навпаки, ніякої різниці не виявлено для інших СС-подій. Ризики атеротромботичних подій та інших СС-подій були подібними між дазатинібом та іматинібом та між нілотинібом і дазатинібом. Пацієнти, які отримували нілотиніб, мали значно вищий ризик розвитку атеротромботичних подій, ніж пацієнти, які отримували іматиніб. Однак ризик виникнення атеротромботичних подій та інших СС-подій при застосуванні дазатинібу та іматинібу істотно не відрізнявся [14].

Складові кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

Підвищений ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з ХМЛ обумовлений поєднаною дією традиційних факторів СС-ризик та супутніх ССЗ, що передуд-

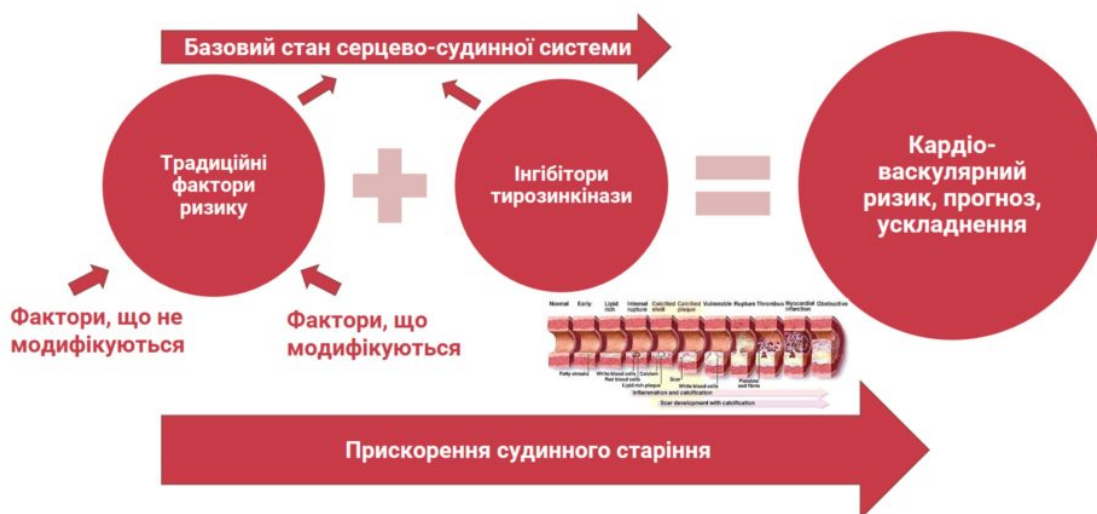


Рис. 1. Складові кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ (на думку авторів статті, що обґрунтована клінічними дослідженнями й оглядовими публікаціями).

Таблиця 1

Фактори ризику серцево-судинних захворювань у загальній популяції

Фактори ризику, які модифікуються	Фактори ризику, які не модифікуються
<ul style="list-style-type: none"> • Куріння • Дисліпідемія • Підвищення ХС ЛПНЩ • Зниження ХС ЛПВЩ • Підвищення ТГ • Підвищення АТ • Цукровий діабет • Ожиріння • Дієтичні фактори • Низька фізична активність • Алкоголь 	<ul style="list-style-type: none"> • Індивідуальний анамнез ІХС • Сімейний анамнез ІХС • Вік • Стать

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; АТ – артеріальний тиск.

вали розвитку ХМЛ. Тобто, поєднання певного базового стану СС-системи з додатковою дією ІТК прискорює процес судинного старіння, формує кардіоваскулярний ризик конкретного пацієнта та обумовлює прогноз щодо загального виживання (рис. 1).

Традиційні фактори ризику поділяються на ті, що модифікуються, та ті, що не модифікуються. Фактори ризику, які модифікуються, можуть коригуватися зміною способу життя або медикаментозно. Фактори ризику, які не модифікуються, не піддаються корекції (табл. 1).

У Фремінгемському дослідженні (Framingham Heart Study), в якому вивчалися фактори ризику розвитку ССЗ та оцінювали ризик розвитку ІХС, було встановлено, що поєднання факторів ризику збільшує ризик розвитку ІХС [15].

Патофізіологія впливу інгібіторів тирозинкінази на серцево-судинну систему

Індукована інгібіторами тирозинкінази СС-токсичність має складний патогенез, а повний механізм ураження СС-системи досі незрозумілий. Загально визнано, що різні фактори можуть відігравати важливу роль у цьому процесі.

Ураження СС-системи при застосуванні ІТК обумовлено впливом цих препаратів на судини; метаболізм; міокард.

Прийом ІТК може спричинити дисфункцію ендотелію, що є підґрунтям для розвитку атеросклерозу. Було продемонстровано, що деякі ІТК, зокрема нілотиніб, підвищують утворення проатерогенних поверхневих молекул в ендотеліальних

клітинах [16]. Дані досліджень також свідчать про те, що нілотиніб часто призводить до підвищення рівня глюкози, а іноді спричиняє цукровий діабет 2-го типу або погіршує його перебіг, блокуючи постінсуліновий рецептор. Насправді, тирозинкіназа ABL бере участь у передачі сигналу інсулінового шляху, і її блокування за допомогою ІТК може спричинити зниження чутливості до інсуліну та потребу в надлишку секреції інсуліну. Більше того, вплив нілотинібу, схоже, також знижує концентрацію адипонектину, тим самим погіршуючи чутливість тканин до інсуліну [17].

Артеріальна гіпертензія – поширена побічна реакція під час лікування нілотинібом та понатинібом. Обидва ці препарати значно інгібують фактор росту ендотелію судин VEGF. VEGF фізіологічно підтримує артеріальну вазодилатацію, залежну від оксиду азоту (NO), і регулює вироблення NO, що діє на ендотеліальні клітини, регулюючи таким чином базальний артеріальний тонус та рівень АТ. Інгібітори VEGF та рецептора VEGFR призводять до блокування цього механізму та можуть спричинити гіпертензію. Артеріальна гіпертензія сама по собі може бути потенційним фактором ризику інших і більш тяжких СС-подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [18]. VEGF також відіграє важливу роль у нирках у клітинній проліферації та гомеостазі. Інгібування його шляху може призвести до дисфункції клубочків, визначаючи або погіршуючи наявну протеїнурию та гіпертензію. Опасисті клітини відіграють важливу роль у відновленні судинної стінки, виробляючи та вивільняючи гепарин та інші біоактивні тканинні активатори плазміногену. І нілотиніб, і понатиніб мають інгібувальну активність і, отже, можуть погіршити функцію опасистих клітин. Було продемонстровано, що імаїтиніб не здатний порушити регенерацію ендотеліальних клітин та спричинити сенсбілізацію ендотелію до прогресування атеросклерозу, що свідчить про те, що одного лише порушення опасистих клітин недостатньо для визначення проатерогенного фенотипу в ендотелії клітини [19, 20].

Механізми, які беруть участь у розвитку кардіотоксичності, обумовлені інгібуванням основної мішені молекул, що використовуються для лікування ХМЛ (інгібування тирозинкінази ABL, ефекти on-target – на ціль), а також інших кіназ, які не беруть участь у патогенезі захворювання (поза ціллю, off-target) [16–20].

Більше того, кожен ІТК може мати різний спектр серцевої та/або судинної токсичності в пацієнтів, залежно від їхніх віку, статі, супутніх захворювань і наявності додаткових загальноприйнятих факторів СС-ризiku (тобто звички

Таблиця 2

Інгібітори тирозинкіназ для лікування ХМЛ (молекулярна ціль та вплив на серцево-судинну систему)

Інгібітор тирозинкіназ	Рік впровадження	Молекулярна мішень	Судинний ефект
Іматиніб	2001	PDGFR- α (0.1), KIT (0.1), ABL1 (0.6)	Позитивний метаболічний профіль, вплив на глюкозу крові і ліпідний профіль
Бозутиніб	2014	ABL1 (4.4), FGFR 2, VEGFR 2, PDGFR- β , SRC (1.2)	Артеріальна гіпертензія
Дазатиніб	2006	ABL1 (0.27), KIT (79.0), PDGFR- α , PDGFR- β , SRC (0.8)	Дисфункція тромбоцитів, легенева гіпертензія, поява ексудату в плевральній порожнині
Нілотиніб	2007	ABL1 (18.5), KIT, PDGFR- α	Захворювання периферичних артерій, ІХС/ГПМК, гіперглікемія, дисліпідемія, подовження інтервалу QT
Понатиніб	2012	ABL1 (3.7), FGFR 1 (2.2), FGFR 2 and 3, VEGFR 1, 2, and 3, PDGFR- α (1.1), PDGFR- β , KIT, SRC (5.4), TIE2	Захворювання периферичних артерій, артеріальна гіпертензія, ІХС / ГПМК, ВТЕ, гіперглікемія

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114. ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ВТЕ – венозна тромбоемболія.

куріння, дисліпідемії, надлишкової маси тіла, способу життя, цукрового діабету). Різні ІТК мають різні молекулярні мішені, що також обумовлює їх специфічний вплив на СС-систему і різний спектр побічної дії. У *табл. 2* представлено ІТК від найменш кардіотоксичної дії (іматиніб) до найбільш кардіотоксичної дії (понатиніб) з їхніми молекулярними мішенями та судинними ефектами [16].

Зниження серцево-судинного ризику у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, що отримують інгібітори тирозинкіназ

При лікуванні пацієнтів з ХМЛ, з одного боку, ми маємо зосередити всі зусилля, щоб досягти таких результатів [3, 4, 11]: великої молекулярної відповіді, глибокої молекулярної відповіді, ремісії без терапії; з другого боку – не допустити у хворого розвитку СС-ускладнень та метаболічних порушень при терапії ІТК: ІХС, гострого інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, дисліпідемії, цукрового діабету, порушення толерантності до вуглеводів.

Той факт, що кардіоваскулярні небажані побічні явища виникають у пацієнтів з ХМЛ під час терапії ІТК із наявним (або майбутнім) СС-ризиком, підтверджує гіпотезу про те, що первинна профілактика є ключовою стратегією зменшення ризику СС-подій у цих пацієнтів. Рекомендації ELN 2020 р. щодо діагностики та лікування ХМЛ повідомляють про побічні СС-явища як про осно-

вні негематологічні небажані реакції та настійно рекомендують уникати вибору понатинібу та нілотинібу в пацієнтів із попереднім або супутнім захворюванням судин [11].

У стратегії зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ можна виділити два ключових етапи: перший – оцінка ризику та вибір ІТК перед початком терапії, профілактика СС-ускладнень; другий – моніторинг та лікування під час терапії, профілактика СС-ускладнень.

Перед початком терапії ІТК та його вибором у всіх пацієнтів з ХМЛ (табл. 3):

- провести оцінку СС-ризiku з визначенням категорії ризику (низький, проміжний, високий, дуже високий) відповідно до загальнопопуляційного алгоритму;
- зробити електрокардіограму (ЕКГ);
- визначити вихідні значення показників ліпідного профілю та глюкози натще та/або HbA1c;
- оцінити наявність супутніх захворювань для оптимального вибору ІТК.

Алгоритм призначення інгібіторів тирозинкіназ першої лінії за оцінкою серцево-судинних ризиків

При виборі терапії ІТК слід враховувати супутні стани та захворювання і за можливості обирати препарати, які не мають протипоказань до їхнього призначення [3, 11] (*табл. 4*).

Відповідно за наявності тих або інших базових ССЗ слід уникати призначення ІТК, що можуть

Таблиця 3

Діагностичний мінімум при первинному контакті перед призначенням того або іншого ІТК (акцент на маркери СС-ризик)

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Гомілково-плечовий індекс	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Базовий контроль метаболічних показників	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Ліпідний профіль	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / HbA1C	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕКГ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕхоКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	За клінічними показаннями	Рекомендовано

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114.

спричинити погіршення перебігу цих захворювань та їх прогресування. Перед призначенням ІТК має обов'язково проводитися скринінг на симптоми ІХС, захворювання периферичних артерій, легенево-гіпертензію. Це передбачає обов'язкову консультацію кардіолога та використання додаткових діагностичних тестів, у тому числі з визначенням гомілково-плечового індексу (ГПІ), ультразвукове дослідження магістральних судин, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ).

Наступним кроком перед призначенням ІТК має бути визначення СС-ризик у пацієнта відповідно до загально-популяційного алгоритму [21].

У 2021 р. були опубліковані нові шкали оцінки ризиків – SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових людей відповідно до віку. До цього часу використовувалася шкала SCORE. Також для стратифікації пацієнтів можна використовувати таблиці розподілення ризиків за наявності ССЗ (табл. 5) [21].

У пацієнтів з ХМЛ з високим та дуже високим СС-ризиком не слід використовувати лікарські засоби з високим профілем кардіотоксичності та рекомендовано призначати альтернативні ІТК з низьким ризиком розвитку СС-подій [3, 11]. Оцінка ризику може бути ключовою у прийнятті рішення не тільки щодо вибору того чи іншого ІТК, а також у розробленні стратегії профілактики та частоти моніторингу в кожного пацієнта. Оцінка пацієнтів має проводитися мультидисциплінарною командою фахівців з обговоренням основної мети терапії онкогематологами та кардіологами.

Алгоритми ведення пацієнтів під час терапії інгібіторами тирозинкіназ

Усім пацієнтам з ХМЛ слід рекомендувати модифікацію СС-ризик та способу життя. Пацієнтам можуть бути рекомендовані прості практичні «ABCDE» кроки для зниження ризику розвитку ІХС у пацієнтів з ХМЛ, які отримують терапію ІТК (табл. 6) [2].

Через місяць після старту терапії рекомендується моніторувати такі кардіоваскулярні фактори ризику: АТ, глюкоза крові натщесерце / HbA1C, як наведено в табл. 7 [2, 3].

Під час терапії ІТК частота моніторингу стану СС-системи може залежати від СС-ризик пацієнта та препарату, обраного для лікування ХМЛ [2] (рис. 2, табл. 8).

Кожні 3 або 6 місяців у пацієнтів, які отримують ІТК, мають оцінюватися кардіоваскулярні маркери, як представлено в табл. 8 [2, 3].

У хворих, які приймають нілотиніб та понатиніб, обов'язково слід визначити ГПІ, виконувати доплерографію для своєчасного виявлення захворювань периферичних артерій незалежно від СС-ризик [2, 3]. Хворим, які отримують терапію дазатинібом, що формує потенційний ризик розвитку легеневої гіпертензії, а також при виникненні будь-яких кардіопульмональних симптомів, мають регулярно проводитися ЕКГ, ЕхоКГ [2, 3].

Для контролю над СС-ризиками для первинної профілактики можуть застосовуватися цільові рівні АТ, ліпідів та показників глікемії, що наведені в табл. 9 [21].

Таблиця 4

Рекомендації щодо вибору інгібіторів тирозинкіназ першої лінії за оцінкою супутніх станів та захворювань

Супутня патологія	Бозутиніб	Дазатиніб	Іматиніб	Нілотиніб
Артеріальна гіпертензія	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
ІХС	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Цереброваскулярний тромбоз	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Периферична оклюзійна хвороба	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Подовження інтервалу QT	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Уникати по можливості
Застійна серцева недостатність	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Уникати по можливості
Цукровий діабет	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Шлунково-кишкова кровотеча	Погіршення легкого ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Легенева гіпертензія	Немає протипоказань	Уникати по можливості	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Хронічна легенева хвороба	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Панкреатит	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Порушення функції печінки	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Погіршення легкого ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували

Адаптовано з Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, Goringe A, Rao A, Khorashad J, de Lavallade H, Mead AJ, Osborne W, Plummer C, Jones G, Copland M; British Society for Haematology. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol.* 2020.

Також незалежно від ризику, необхідно розглянути призначення статинів з тією різницею, що за наявності високого та дуже високого ризику статинотерапія має бути більш агресивною. В загальній популяції рекомендована мета статинотерапії – це досягнення та підтримання рівня ХС ЛПНЩ у осіб з дуже високим СС-ризиком – $< 1,4$ ммоль/л або зниження на $\geq 50\%$ від початкового рівня, при високому ризику $< 1,8$ ммоль/л або зниження на $\geq 50\%$ від початкового рівня, при проміжному ризи-

ку – $< 2,6$ ммоль/л, та низькому ризику – $< 3,0$ ммоль/л [21].

Яким має бути цільовий рівень ХС ЛПНЩ у хворих на ХМЛ, якщо ці пацієнти мають вищий СС-ризик? Це запитання поки що залишається відкритим, а клінічні рекомендації не дають чіткої відповіді, але, скоріше за все, виправданим у цій групі хворих може бути досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ менше 2,0 ммоль/л з огляду на вищий ризик виникнення СС-ускладнень у цих хворих порівняно із загальною популяцією.

Таблиця 5

Категорії та критерії серцево-судинного ризику в загальній популяції

СС-ризик	Критерії
Дуже високий ризик	<p>Задokumentоване СС3 атеросклеротичного генезу (клінічно або за даними ангіографії)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Задokumentована ІХС (попередній інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, стабільна ІХС, коронарна реваскуляризація) – Інсульт/транзиторна ішемічна атака – Захворювання периферичних артерій, які підтверджені візуалізаційними методиками (наявність атеросклеротичних бляшок) <p>Сімейна гіперхолестеринемія з підтвердженим СС3 атеросклеротичного генезу або іншим великим фактором ризику</p> <p>Хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв)</p> <p>Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія, ретинопатія, нейропатія) або не менше 3 факторів ризику, або ранній початок цукрового діабету 1-го типу загальною тривалістю більше 20 років</p> <p>Оцінка за SCORE ≥ 10 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (< 50 років – $\geq 7,5$ %; 50–69 років – ≥ 10 %; ≥ 70 років – ≥ 15 %)</p>
Високий ризик	<p>Значне підвищення рівня одного з перерахованих факторів ризику (загальний холестерин > 8 ммоль/л або ХС ЛПНЩ > 4,9 ммоль/л або АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст.)</p> <p>Сімейна гіперхолестеринемія без додаткових факторів ризику</p> <p>Цукровий діабет без ураження органів-мішеней або тривалістю > 10 років або з іншим додатковим фактором ризику</p> <p>Помірна хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв)</p> <p>Оцінка за SCORE 5–9 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (< 50 років – 2,5 до < 7,5 %; 50–69 років – 5 до < 10 %; ≥ 70 років – 7,5 до < 15 %)</p>
Проміжний ризик	<p>Молоді пацієнти (для цукрового діабету 1-го типу < 35 років; 2-го типу < 50 років) з цукровим діабетом тривалістю < 10 років без інших додаткових факторів ризику</p> <p>Оцінка за SCORE 1–4 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (< 50 років – < 2,5 %; 50–69 років – < 5 %, ≥ 70 років – < 7,5 %)</p>
Низький ризик	<p>Оцінка за SCORE < 1 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (< 50 років – < 2,5 %; 50–69 років – < 5 %, ≥ 70 років – < 7,5 %)</p>

Таблиця 6

Практичні «ABCDE» кроки для зниження ризику розвитку ІХС у пацієнтів з ХМЛ, які отримують терапію інгібіторами тирозинкіназ

ABCDE Кроки профілактики	Дії
A	<p>Збір анамнезу, виявлення симптомів ССЗ</p> <p>Ацетилсаліцилова кислота в деяких пацієнтів</p> <p>Вимірювання голілково-плечового індексу для контролю захворювання периферичних артерій</p>
B	Контроль АТ, лікування
C	<p>Відмова від сигарет і тютюну</p> <p>Контроль рівня холестерину, зокрема регулярний моніторинг і лікування, якщо необхідно</p>
D	<p>Лікування цукрового діабету та моніторинг</p> <p>Дієта і контроль маси тіла</p>
E	<p>Фізична активність</p> <p>ЕКГ</p> <p>ЕхоКГ</p>

Таблиця 7

Діагностичні заходи щодо моніторингу стану СС-системи через 1 місяць після призначення інгібіторів тирозинкіназ

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / НbA1C	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114.

Таблиця 8

Частота та обсяг кардіоваскулярного моніторингу в пацієнтів з ХМЛ під час терапії ІТК (кожні 3 або 6 місяців)

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ГПІ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Ліпідний профіль	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / НbA1C	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕхоКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями

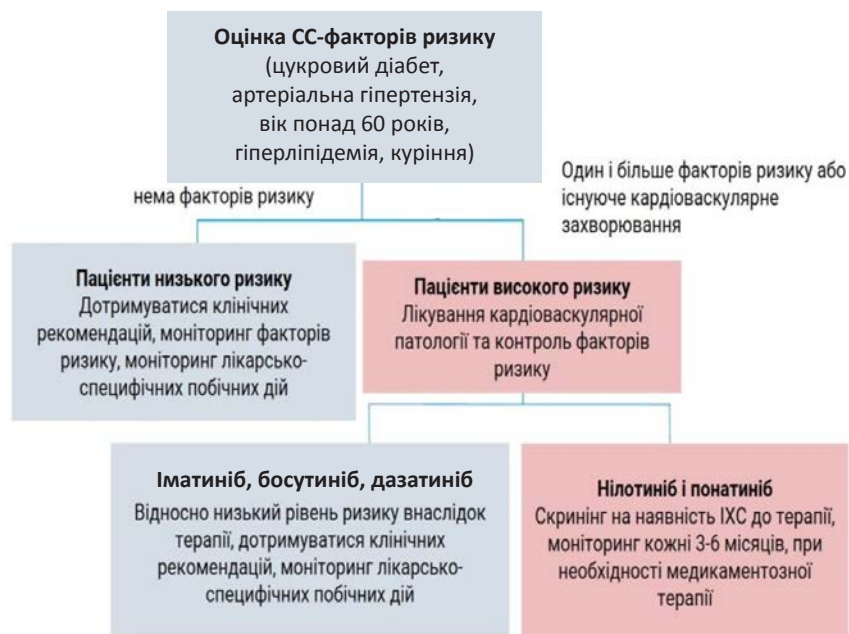


Рис. 2. Стратегія моніторингу пацієнтів з ХМЛ залежно від СС-ризiku та препарату таргетної терапії. Адаптовано з Mary C. Barber, Michael J. Mauro, and Javid Moslehi. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017. ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія.

Таблиця 9

Цільові рівні серцево-судинних показників у первинній серцево-судинній профілактиці

Показник	Цілі лікування
НьА1с	≤ 7 %
Загальний холестерин, ммоль/л	< 4,0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	≥ 1,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,6 (первинна мета), < 1,8 (при високому ризику), < 1,4 (при дуже високому ризику)
Не ХС ЛПВЩ, ммоль/л	< 2,5
Тригліцериди, ммоль/л	< 2,0
АТ, мм рт. ст.	< 140/90, ≤ 130/80 при переносимості

Відповідно до рекомендацій Британського товариства гематологів щодо діагностики та ведення пацієнтів з ХМЛ (ключові концепції, що стосуються профілактики СС-подій) [3]:

– Якщо СС-ризик високий, дуже високий > 10 % (за шкалою оцінки SCORE), слід запропонувати призначити аторвастатин у дозі 20 мг щоденно.

– Ацетилсаліцилову кислоту не слід призначати для первинної профілактики в безсимптомних пацієнтів, за винятком пацієнтів зі встановленими стенозами сонних артерій > 50 %.

– АТ має бути вимірний до та під час лікування ІТК, а артеріальна гіпертензія має лікуватися у співпраці з лікарем загальної практики відповідно до поточних рекомендацій. При призначенні ІТК часто трапляється артеріальна гіпертензія (> 10 % при деяких ІТК), але ризик загрози життю з виникненням СС-події низький. ІТК слід припинити, якщо АТ вище 180/110 мм рт. ст.

– Подовження інтервалу QT фіксують рідко: ЕКГ слід проводити на початку лікування для пацієнтів, які починають приймати бозутиніб та нілотиніб або за клінічними показаннями.

– У пацієнтів, що мають інтервал QT, оцінений за формулою Фредерика (QTcF) > 450 мс (чоловіки) або > 460 мс (жінки), необхідно визначити рівень електролітів і проконсультуватися у фахівця.

Вплив статинів на досягнення глибокої молекулярної відповіді та молекулярні мішені у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

З огляду на необхідність зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ, виправдано використовувати в цій популяції інгібітори ГМГ-КоА – статини – препарати, які довели свою ефективність у запобіганні кардіоваскулярним подіям з рівнем доказів I (A) (за даними РКИ та метааналізів). У світі статини останніми роками все частіше стали призначатися пацієнтам з ХМЛ, які отримують терапію ІТК другого покоління для модифікації факторів СС-ризiku, наприклад гіперліпідемії. У лікарів практичної охорони здоров'я може виникнути закономірне запитання щодо безпечності поєднання статинів з препаратами таргетної терапії у хворих на ХМЛ. Експериментальні дослідження показали, що ловастатин синергічно посилює протилейкемічну активність імаїнібу в клітинних лініях і первинних CD34+ клітинах пацієнтів з ХМЛ на різних фазах захворювання, зокрема пацієнтів з резистентністю до імаїнібу без виявлених мутацій [22]. Нещодавно були опубліковані дані міжнародного дослідження, в якому оцінювали ефективність поєднання статинів та ІТК при лікуванні пацієнтів з ХМЛ. У групі з 408 пацієнтів з ХМЛ частота досягнення великої молекулярної відповіді (p=0,0048) та глибокої молекулярної відповіді (p=0,0016) у пацієнтів, які отримували комбінацію статини/ІТК, була значно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували тільки ІТК. Частота глибокої молекулярної відповіді через 5 років терапії становила відповідно 55,8 % [43,4–66,5 %] і 41,0 % [35,0–47,0 %]; частота великої молекулярної відповіді через 3 роки терапії становила відповідно 77,3 % [65,9–85,3 %] і 62,5 % [56,7–67,9 %] [23].

Крім того, результати досліджень *in vitro* показали, що статини синергічно підсилюють цитотоксичну активність ІТК проти BCR-ABL1+ клітинних ліній (K562 клітинної лінії дикого типу та з мутацією T315I, а також клітинних ліній BaF3 з мутаціями T315, G250E та F317L). Показано зниження *in vitro* колонієутворювальної здатності мишачих cKit+Lineage-Sca1+ (KLS) клітин, ізольованих від мишей з ХМЛ, які отримували ІТК та статини. Цей факт дозволяє припустити, що статини потенційно можуть інгібувати/знищувати лейкемічні клітини-попередники в пацієнтів з ХМЛ. Дані транскриптомного та мішеневого РНК-секвенування в цьому дослідженні підтверджують

Таблиця 10

Цитохроми, залучені в процес біотрансформації інгібіторів тирозинкінази у печінці

Інгібітор тирозинкінази	Цитохроми, залучені в процес біотрансформації в печінці
Іматиніб	CYP3A4, CYP3A5
Дазатиніб	CYP3A4 (переважно), CYP3A5, UGT
Нілотиніб	CYP3A4, CYP2C8
Понатиніб	CYP3A4, (CYP2C8, 2D6, 3A5 меншою мірою)
Бозутиніб	CYP3A4

гіпотезу про те, що статини інгібують сигнальний шлях с-Мус у клітинах ХМЛ. Таким чином, адитивна підвищена інгібувальна активність ІТК і статинів проти клітин ХМЛ може бути опосередкована через блокаду шляху с-Мус, який можна розглядати як потенційну терапевтичну мішень для ерадикації лейкемічних клітин-попередників у пацієнтів з ХМЛ. Результати дослідження підтверджують терапевтичну користь одночасного застосування статинів і ІТК у пацієнтів з ХМЛ. Зокрема, ця комбінація може розглядатися для досягнення глибокої молекулярної відповіді в пацієнтів з ХМЛ, які не досягли глибокої молекулярної відповіді тільки при терапії ІТК. Для цих пацієнтів поєднання статинів з ІТК може сприяти досягненню глибокої молекулярної відповіді, і згодом може сприяти припиненню прийому ІТК [23].

Особливості метаболізму інгібіторів тирозинкінази та вибору препаратів супутньої терапії для контролю серцево-судинного ризику

Іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб, бозутиніб метаболізуються ферментами системи цитохромів P450, і супутнє використання ліків, які є інгібіторами системи цитохромів CYP3A4, CYP3A5, може впливати на їхні терапевтичні ефекти (табл. 10) [24].

У клінічних рекомендаціях наголошено на тому, що пацієнти старшого віку можуть по-різному переносити терапію та/або отримувати інші ліки в супутній терапії, які метаболізуються за допомогою ферментів системи CYP450 (що може знижувати швидкість метаболізму ІТК та збільшує їх токсичність), а отже, може вимагати частішого зменшення дози або перерв у лікуванні, ніж у молодих пацієнтів. Також особливості метаболізму ІТК можуть мати значення саме при виборі статину для проведення профілактики СС-подій.

Таблиця 11

Очікуване зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності для комбінованої терапії

Лікування	Середнє зниження ЛПНЩ
Статин помірної інтенсивності	~ 30 %
Статин високої інтенсивності	~ 50 %
Статин високої інтенсивності + езетиміб	~ 65 %
Інгібітор PCSK9	~ 60 %
Інгібітор PCSK9 + Статин високої інтенсивності	~ 75 %
Інгібітор PCSK9 + Статин високої інтенсивності + езетиміб	~ 85 %

Єдиними препаратами із групи статинів, які не метаболізуються через ферменти цитохромів CYP3A4, CYP3A5, є розувастатин, флувастатин, пітавастатин та правастатин, які у хворих на ХМЛ можуть розглядатися як профілактика кардіоваскулярних подій, в міжнародних рекомендаціях також зазначається й аторвастатин.

Комбінована ліпідознижувальна терапія

Іноді для того, щоб досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до ризику, необхідно провести комбіновану терапію, зокрема із призначенням езетимібу. Очікувані рівні зниження ХС ЛПНЩ із використанням того ЧИ іншого режимів терапії зазначені в табл. 11.

Використання комбінованої терапії для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ широко застосовується в загальній популяції, і пацієнти з ХМЛ не мають бути винятком задля ефективного зниження в них підвищеного кардіоваскулярного ризику.

Алгоритм прийняття рішення щодо початку ліпідознижувальної терапії у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

На основі загальнопопуляційного алгоритму, цільових рівнів ХС ЛПНЩ та різниці в профілях СС-токсичності ІТК у пацієнтів з ХМЛ можна запропонувати використовувати спеціальний алгоритм, який може бути корисним у рутинній клінічній практиці щодо прийняття рішень про початок ліпідознижувальної терапії в пацієнтів з ХМЛ, а також обрання режиму інтенсивності проведення статинотерапії (табл. 12).

Таблиця 12

Алгоритм прийняття рішення щодо початку ліпідознижувальної терапії, її інтенсивності та супутні профілактичні заходи у хворих на ХМЛ

	ІТК з низьким ризиком СС-токсичності*	ІТК з високим ризиком СС-токсичності**
Низький ризик	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК 	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Низькі дози статинів (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 3,0 ммоль/л)
Помірний ризик	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Статини (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Статини (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л)
Високий ризик	<ul style="list-style-type: none"> • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л)
Дуже високий ризик	<ul style="list-style-type: none"> • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,4 ммоль/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Модифікація способу життя • Дієта • Фізична активність • Контроль АТ та лікування, якщо необхідно • Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК • Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,4 ммоль/л)

* ІТК з низьким ризиком СС-токсичності – імаїніб, бозутиніб, дазатиніб; ** ІТК з високим ризиком СС-токсичності – нілотиніб, понатиніб.

Невирішені питання клінічних рекомендацій

Необхідність призначення статинотерапії хворим на ХМЛ з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком не викликає сумнівів.

До невирішених питань клінічних рекомендацій слід віднести:

– цільові рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ХМЛ та зіставність цільових рівнів із такими в загальній популяції або необхідність досягнення рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій для осіб з високим та дуже високим СС-ризиком;

– який статин більш рекомендований у цій популяції хворих;

– чи необхідно призначати статини пацієнтам з ХМЛ з низьким та помірним ризиком як додаткову терапію задля прискорення досягнення глибокої молекулярної відповіді;

– чи необхідно призначати статини пацієнтам, які приймають ІТК низької та нейтральної кардіоваскулярної токсичності та мають низькі й помірні ризики;

– хто має призначати та проводити моніторинг терапії – гематолог, кардіолог чи сімейний лікар, як має формуватися кардіогематологічна команда фахівців.

Висновки

Таким чином, для зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з ХМЛ, які приймають ІТК, необхідно запроваджувати двоетапну стратегію профілактики ССЗ. Перед початком терапії проводити базову оцінку факторів ризику ССЗ, базову оцінку стану СС-системи, стратифікацію ризику пацієнта та обирати ІТК залежно від наявних факторів СС-ризiku. Під час терапії ІТК запроваджувати індивідуальну стратегію профілактики, виконувати регулярний СС-моніторинг, проводити повторні стратифікації ризиків, контролювати терапію та побічні дії терапії ІТК, слідкувати за досягненням цільових рівнів ХС ЛПНЩ, АТ та показників глікемії як основних чинників, пов'язаних з прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, задля поліп-

шення прогнозу в цій популяції пацієнтів. Для поліпшення виживання пацієнтів з ХМЛ та зниження СС-ризiku вести таких хворих має мультидисциплінарна команда фахівців із залученням гематолога та кардіолога. Також велике значення має популяризація зниження СС-ризiku у хворих на ХМЛ серед фахівців охорони здоров'я, що можуть бути задіяні в наданні медичної допомоги хворим на ХМЛ (сімейні лікарі, кардіологи). Провідну роль у цьому процесі можуть відігравати пацієнтські організації та навчання пацієнтів стратегії зниження СС-ризiku. Кардіогематологічний моніторинг – це основа успіху в стратегії лікування пацієнтів з ХМЛ. Стрімкий розвиток кардіоонкології в Україні буде сприяти поліпшенню надання високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ХМЛ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: формування концепції – І.С.Д., Н.Л.; огляд літератури, збір матеріалу – Н.Л., Д.Г., Д.Л.; написання статті – Н.Л.; редагування тексту – І.С.Д., І.В.Д.

Література

1. Hehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016. *Haematologica*. 2016;101(6):657–9. doi: 10.3324/haematol.2016.142877.
2. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;1:110–4. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
3. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, Goringe A, Rao A, Khorashad J, de Lavallade H, Mead AJ, Osborne W, Plummer C, Jones G, Copland M. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol*. 2020;2:171–93. doi: 10.1111/bjh.16971.
4. Seguro FS, Silva CMPDC, Moura CMB, Conchon M, Fogliatto L, Funke VAM, Abdo A, Macedo AVS, Santos MHHD, Saraiva JFK. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors: risk assessment, stratification, treatment and monitoring. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021;43(2):191–200. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.009.
5. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;17(10):676–83. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.011.
6. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;10:2197–203. doi: 10.1038/leu.2012.134.
7. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med*. 2013;369(19):1783–96. doi: 10.1056/NEJMoa1306494.
9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final

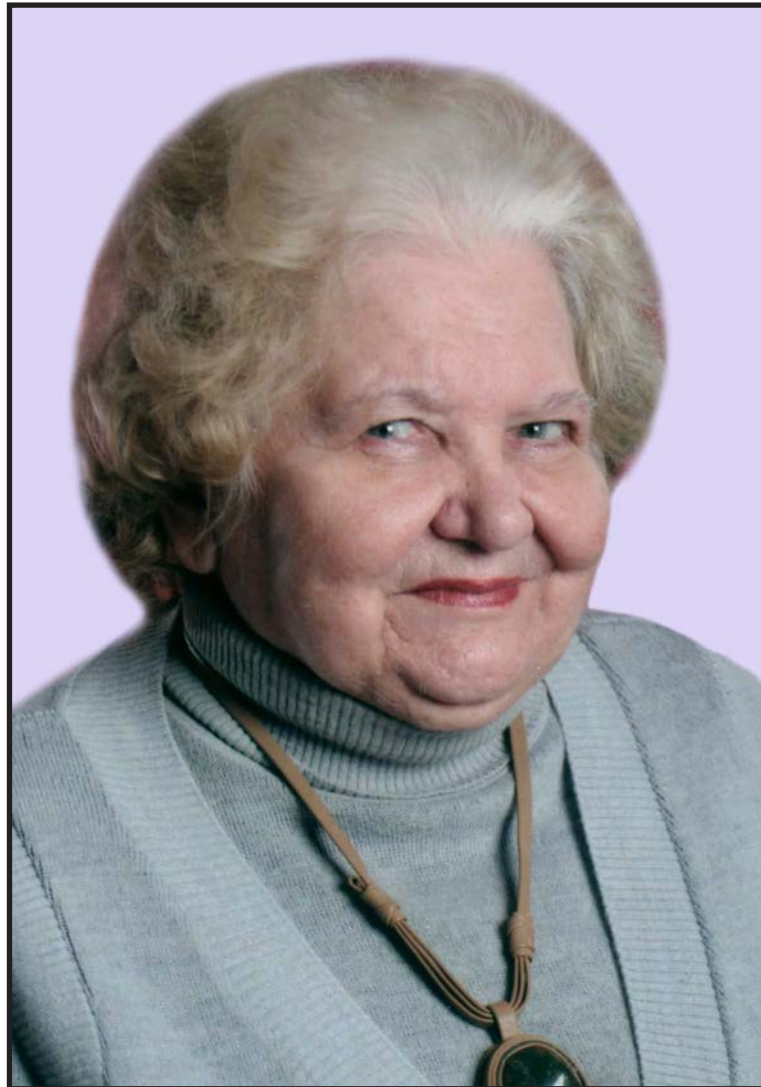
- 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
10. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, Geyer A, Pinilla-Ibarz J, Smith BD. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Identification and Management. *Clin Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017;17(2):78–82. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.012.
 11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, SauBele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
 12. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A. Final 5-year study results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncology*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
 13. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Nogueras-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Borthakur G, Sasaki K, Kadia TM, Sam P, Ahaneku H, O'Brien S, Estrov Z, Ravandi F, Jabbour E, Cortes JE. Analysis of cardiovascular and arterio-thrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019 Mar 26;3(6):851–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025874.
 14. Yang YC, Huang RY, Tsai HJ, Li PC, Yang YH, Hsieh KP. Cardiovascular events in patients with chronic myeloid leukaemia treated with tyrosine kinase inhibitors in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Preventive Cardiol*. 2021;28:zwab043. doi: 10.1093/eurjpc/zwab043.
 15. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 15;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
 16. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(2):301–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313353.
 17. Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, Maki T, Akashi K, Kamimura T. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Intern J Hematology*. 2013; 97:135–8. doi: 10.1007/s12185-012-1222-7.
 18. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor – associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2017;71:e1–e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
 19. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *New Engl J Med*. 2016;375:1457–67. doi: 10.1056/NEJMra1100265
 20. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncology*. 2015;33:4210–8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718.
 21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
 22. Glodkowska-Mrowka E, Mrowka P, Basak GW, Niesiobedzka-Krezel J, Seferynska I, Wlodarski PK, Jakobisiak M, Stoklosa T. Statins inhibit ABCB1 and ABCG2 drug transporter activity in chronic myeloid leukemia cells and potentiate antileukemic effects of imatinib. *Exp Hematol*. 2014;42(6):439–47. doi: 10.1016/j.exphem.2014.02.006.
 23. Jang HJ, Woo YM, Naka K, Park JH, Han HJ, Kim HJ, Kim SH, Ahn JS, Kim T, Kimura S, Zarabi S, Lipton JH, Minden MD, Jung CW, Kim HJ, Kim JW, Kim DDH. Statins enhance the molecular response in chronic myeloid leukemia when combined with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers*. 2021;13:5543. <https://doi.org/10.3390/cancers13215543>.
 24. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, DeAngelo DJ, Gotlib J, Hobbs G, Maness L, Mead M, Metheny L, Mohan S, Moore JO, Naqvi K, Oehler V, Pallera AM, Patnaik M, Pratz K, Pusic I, Rose MG, Smith BD, Snyder DS, Sweet KL, Talpaz M, Thompson J, Yang DT, Gregory KM, Sundar H. Chronic myeloid leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Nat Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(10):1385–1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.

A new paradigm of cardiohematological monitoring in patients with chronic myeloid leukemia taking tyrosine kinase inhibitors**N.A. Lopina¹, I.S. Dyagil², I.V. Dmitrenko², D.S. Hamov³, D.O. Lopin⁴**¹ LLC «Medic Inform Group», Simulation Training Platform for medical education «ClinCaseQuest», Kharkiv² National Scientific Center of Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine, Kyiv³ Cherkasy Regional Oncology Dispensary of Cherkasy Regional Council, Regional Medical Hematology Center, Cherkasy⁴ Institute of General and Emergency Surgery V.T. Zaitseva of NAMS of Ukraine, Kharkiv

Currently, significant progress has been achieved in patients with oncohematological diseases treatment, including chronic myeloid leukemia (CML). This is primarily associated with the development of targeted therapy named tyrosine kinase inhibitors (TKI) – imatinib, nilotinib, bosutinib, dasatinib, ponatinib, etc.). Along with the increased survival of patients with CML, special attention has recently been paid to cardiovascular complications in this group of patients due to the prevalence of cardiovascular diseases in the general population and the toxicity profile of targeted drugs. The article is devoted to the discussion of the cardiovascular risk-reducing strategy in patients with CML. The components of cardiovascular risk in patients with CML are described in detail, and current studies confirm the increased cardiovascular risk in this group of patients compared to the general population, which requires the widespread introduction of cardiovascular prophylaxis for patients with CML. The pathophysiology of the TKI effects on the cardiovascular system are presented, the profiles of cardiovascular toxicity of TKI are considered. The article proposes to implement two concepts in the strategy of cardiovascular prophylaxis in patients with CML – before the start of TKI therapy and during the TKI treatment. The article presents diagnostic measures before the TKI prescribing and for monitoring the TKI therapy, discusses the features of the TKI choice depending on concomitant conditions and diseases. Emphasis is made on the necessity of the risk stratification in patients with CML in accordance with general population algorithms, lifestyle modifications, statin therapy with the achievement of the targeted levels of cardiovascular markers in patients with CML. The article also presents unresolved issues of clinical recommendations and ways to further implement the strategy.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, strategy for cardiovascular events prevention, statins.

Пам'яті Валентини Костянтинівни Серкової (1931–2021)



17 грудня 2021 року на 91 році життя перестало битися серце Валентини Костянтинівни Серкової, доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, заслуженого діяча науки і техніки України, корифея вітчизняної кардіології, вченого, вчителя, лікаря, чудової людини.

Валентина Костянтинівна Серкова народилася 27 червня 1931 року в Брянській області в родині вчителів. Після закінчення з відзнакою ліку-

вального факультету Вінницького медичного інституту в 1955 р. була зарахована до аспірантури при кафедрі факультетської терапії Вінницького медичного інституту. Виконувала кандидатську дисертацію під керівництвом професора Бориса Соломоновича Шкляра, який жартома називав її «мала медична енциклопедія».

З 1958 р. В.К. Серкова працювала асистентом, з 1977 р. – доцентом кафедри факультетської терапії. У 1960 р. захистила кандидатську дисертацію на тему «Тривалість окремих фаз серцевого

циклу при тахікардії різної етіології», присвячену ролі діастолі в розвитку та прогресуванні патології серця, а у 1986 р. – докторську дисертацію на тему «Клініко-біохімічна характеристика функціональних класів стенокардії». У 1988 р. отримала звання професора. З 1987 до 2006 р. була завідувачем кафедри факультетської терапії (внутрішньої медицини № 1) Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, із серпня 2006 р. до кінця 2021 р. – професором кафедри.

Особистий значущий внесок Валентини Костянтинівни в науку висвітлений у більш ніж 500 наукових працях, зокрема в зарубіжних виданнях, понад 12 монографіях, численних наукових розробках, патентах, раціоналізаторських пропозиціях.

В.К. Серкова здійснювала величезну науково-педагогічну діяльність, яка знайшла своє відображення в значній кількості методичних рекомендацій, навчальних посібників для студентів, лікарів-інтернів і терапевтів, підручників, зокрема «Факультетська терапія» (2005), «Внутрішня медицина» (2016–2018), «Internal Medicine: textbook for English-speaking students of higher medical educational establishments» (2019).

Під керівництвом професора В.К. Серкової захищено 36 кандидатських та 4 докторських дисертації. Сьогодні учні Валентини Костянтинівни очолюють кафедри ВНМУ, медичні установи, обіймають керівні посади органів охорони здоров'я, є фахівцями в різних галузях внутрішньої медицини.

Валентина Костянтинівна власним прикладом довела можливість поєднувати блискуче наукове та клінічне мислення, щоденну лікувально-консультативну роботу з вирішенням фундаментальних наукових завдань.

Професор В.К. Серкова була членом робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, центральної методичної комісії при Міністерстві охорони здоров'я України, головою обласного товариства терапевтів, членом правління національних товариств

терапевтів, кардіологів і нефрологів, очолювала профільну терапевтичну комісію в університеті.

Нагороджена медаллю «За трудову доблесть» (1981), медаллю імені академіка М.Д. Стражеска (2012), численними Почесними грамотами МОЗ України і МОН України, Вінницької держадміністрації та обласної Ради, університету; знаками «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України». У 2003 р. їй присвоєно звання заслуженого діяча науки і техніки України. У 2013 р. наказом Президента України В.К. Серковій було призначено довічну державну стипендію.

Лекції Валентини Костянтинівни завжди відрізнялися особливою майстерністю, доступністю сприйняття складної інформації, мали визнання серед студентів і лікарів, дозволяли ознайомитися з останніми досягненнями в галузі лікування та діагностики захворювань внутрішніх органів.

В.К. Серкова була унікальним клініцистом з енциклопедичним рівнем знань. Проводила масштабну консультативну роботу в Подільському регіоні, сприяла створенню й успішній роботі кардіологічної школи для лікарів області, консультувала хворих у відділеннях терапевтичного профілю та в поліклініці Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова. Брала активну участь у розвитку кардіологічного та в становленні гастроентерологічного і нефрологічного відділень обласної лікарні імені М.І. Пирогова.

Валентина Костянтинівна мала унікальні людські якості, високий рівень інтелігентності та скромності. З повагою і доброзичливістю ставилася до співробітників, студентів, пацієнтів, мала високе почуття відповідальності. Вона з особливою чуйністю сприймала не лише успіхи й радощі, а й негаразди та біди своїх колег. Була не тільки уважним наставником, а й добрим другом. Валентину Костянтинівну заслужено поважали колеги, медики та науковці України.

Відхід із життя Валентини Костянтинівни Серкової – непоправна втрата для української кардіологічної спільноти. Світла пам'ять Вченому, Вчителю, Лікарю, Людині.

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 або англійською 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-

ляє 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 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 двома мовами (українською, англійською), 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.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повто-

рюються 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 «Матеріали 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 8302:2015)

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 CBE)

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 8302:2015)

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом CBE)

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 8302:2015)

Жарінов О.Й., Куць В.О. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля, 2022. 248 с.

Список 2 – References (згідно зі стандартом CBE)

Zharinov OI, Kuts VO. Atrial fibrillation and flutter. Kyiv: Chetverta hvylia, 2022. 248 p. (in Ukr.).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ 8302:2015, другий – згідно зі стандартом CBE. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).