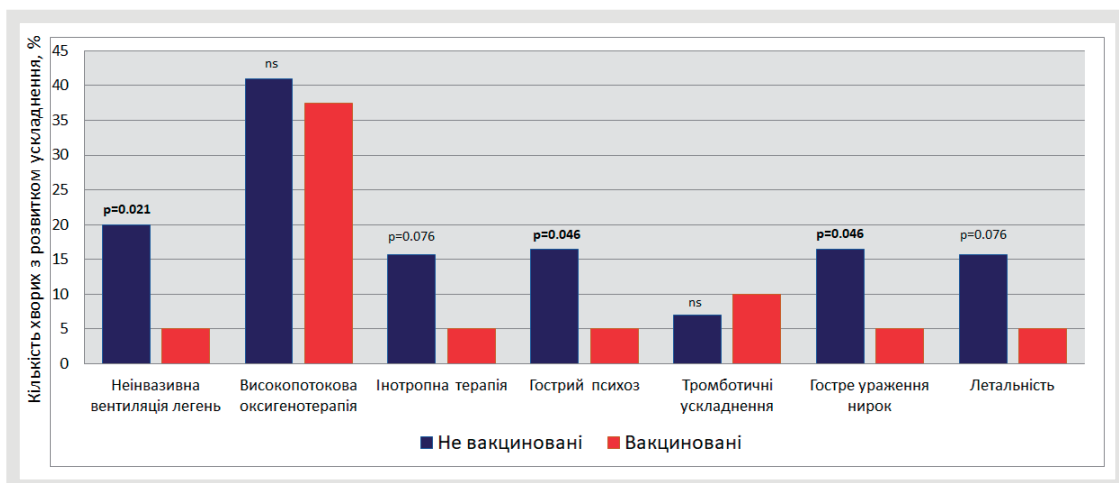


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- Госпітальний період захворювання в пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою інфекцією COVID-19
- Вплив терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах на артеріальну жорсткість у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну
- Гіпонатріємія у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю



Джардінс®
(емпагліфлозин)

ДОЛАЙТЕ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ

**ДЖАРДІНС® – перший і єдиний препарат групи ІНЗКТГ2*
для лікування ВСІХ ФОРМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НЕЗАЛЕЖНО
ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ, який доведено знижує ризик ССС або ГСН** 1-3**

ПРОСТО, ЕФЕКТИВНО ТА БЕЗПЕЧНО¹

**1 таблетка 10 мг
1 раз на добу**

**Без титрування
доз[§]**

**Незалежно
від прийому їжі**

ССС – серцево-судинна смертність, ГСН – госпіталізація через серцеву недостатність.

* ДЖАРДІНС® – 1-й і єдиний інгібітор НЗКТГ2 станом на 01.09.2022 зареєстрований в Україні з показанням до застосування лікування симптоматичної серцевої недостатності.

** Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зНФВ і зБФВ (клас II, III або IV за класифікацією NYHA) і зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$).

§ При застосуванні ДЖАРДІНС® у комбінації з похідними сульфонілсечовини або інсуліном можна розглянути можливість використання нижчої дози похідних сульфонілсечовини або інсуліну для зниження ризику гіпоглікемії.

1. Інструкція до медичного застосування препарату Джардінс®, серпень 2022. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.) 3. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461. (EMPEROR-Preserved 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. **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 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² 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 по-

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

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска"
Національної академії медичних наук 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
5-6

2022



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2022



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:

М. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 125284–15224 ПР від 07.10.2022 р.

Засновник:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Адреса редакції:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Святослава Хороброго, 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

Підготовлено до публікації 29.12.2022 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Зам. № 8

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

Аналіз перебігу госпітального періоду захворювання в пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою інфекцією COVID-19: реєстр одного центру

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко,
Д.В. Хомяков, О.І. Іркін, С.П. Кушнір,
Ю.В. Корнацький

7 Analysis of in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology and co-infection with COVID-19: a registry of one center

Ya.M. Lutai, O.M. Parkhomenko,
D.V. Khomyakov, O.I. Irkin, S.P. Kushnir,
Yu.V. Kornatskyi

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вплив терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах на артеріальну жорсткість у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко,
Н.А. Крушинська, О.О. Торбас

17 Influence of therapy continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko,
N.A. Krushynska, O.O. Torbas

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Клініко-лабораторні паралелі у хворих з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією на тлі порушень вуглеводного обміну

О.І. Мітченко, К.О. Тімохова

30 Clinical and laboratory parallels in patients with «possible» familial hypercholesterolemia on the background of carbohydrate metabolism disorders

O.I. Mitchenko, K.O. Timokhova

Випадок із практики / Case report

Лікування пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин

А.В. Габрієлян, В.Й. Смержевський,
І.В. Кудлай

37 Treatment of a patient with dilated cardiomyopathy using mesenchymal stem cells

A.V. Gabriyelyan, V.J. Smorzhevskiy,
I.V. Kudlai

Клінічний випадок: лікування гострого перикардиту в пацієнта з вибуховою травмою

**В.О. Ружанська, Л.М. Чорна,
Ю.П. Пашкова, С.Л. Очеретний,
А.П. Риженко**

43 Clinical case: treatment of acute pericarditis in patient with a mine-explosive injury

**V.O. Ruzhanska, L.M. Chorna,
Yu.P. Pashkova, S.L. Ocheretniy,
A.P. Ryzhenko**

Огляди / Reviews

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Частина 1. Причини виникнення, діагностика, запобігання формуванню

О.І. Іркін, Д.О. Білий

52 Thrombosis in the cavity of the left ventricle. Part 1. Causes, diagnosis, prevention of formation

O.I. Irkin, D.O. Bilyi

Гіпонатріємія у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю

В.Й. Целуйко, Н.Є. Міщук, Л.В. Іваницька

59 Hyponatremia in patients with decompensated heart failure

V.Y. Tseluyko, N.E. Mishchuk, L.V. Ivanytska

Зміна «правил гри» в лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю: фокус на емпагліфлозин

О.О. Куцин, А.В. Кедик

71 Changing the «rules of the game» in the treatment of patients with heart failure: a focus on empagliflozin

O.O. Kutsyn, A.V. Kedyk

Інформація / Information

Резолюція XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–23 вересня 2022 р.)

До відома авторів

91 Resolution of the XXIII Ukrainian National Congress of Cardiology (Kyiv, September 20-23, 2022)

95 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, клінічної та регенеративної медицини
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН УКРАЇНИ»**



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

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

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

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



УДК 616.12+616.921.5

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.5-6.716>

Аналіз перебігу госпітального періоду захворювання в пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою інфекцією COVID-19: реєстр одного центру

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, Д.В. Хомяков, О.І. Іркін,
С.П. Кушнір, Ю.В. Корнацький

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

Мета роботи – провести аналіз госпітального перебігу захворювання в пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю і мали супутню інфекцію COVID-19.

Матеріали і методи. Обстежено 139 пацієнтів, яких госпіталізували у зв'язку з розвитком таких станів: гострого коронарного синдрому, – 69 (49,6 %) хворих (47 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда), ускладненого гіпертензивного кризу – 33 (23,7 %), гострої серцевої недостатності (ГСН) – 24 (17,3 %), тахісistolічної форми фібриляції передсердь – 9 (6,5 %), тромбоемболії легеневої артерії – 2 (1,4 %) та синкопального стану – 2 (1,4 %) хворих. Середній вік пацієнтів – (67,9±12,7) року, чоловіків було 70 (50,4 %). У 79 (56,8 %) пацієнтів діагноз COVID-19 був встановлений та лабораторно підтверджений до госпіталізації. При госпіталізації та в різні строки під час стаціонарного лікування COVID-19 інфекцію діагностували у 31 (22,3 %) та 29 (20,9 %) пацієнтів відповідно. За даними анамнезу та наявної медичної документації лише 20 (14,4 %) хворих були вакциновані від COVID-19. Лікування серцево-судинної патології проводили відповідно до рекомендацій. У лікуванні COVID-19 використовували антикоагулянтну терапію – у 94,2 % пацієнтів, гормональну (дексаметазон, середня доза – (7,1±3,5) мг) – у 61,9 % пацієнтів та оксигенотерапію.

Результати та обговорення. Ускладнення госпітального періоду захворювання спостерігали у 47 (33,8 %) пацієнтів, з них: венозні тромбоемболії реєстрували у 4 (2,9 %), ішемічний інсульт – у 2 (1,4 %), гостре пошкодження нирок – у 21 (15,4 %), клінічно значущі кровотечі – у 4 (2,9 %), гострий психоз/делірій – у 21 (15,1 %), набряк легень/кардіогенний шок – у 16 (11,5 %) пацієнтів. Протягом періоду госпіталізації зниження $SpO_2 < 90\%$ спостерігали у 52 (37,4 %) пацієнтів, мінімальне $SpO_2 < 80\%$ реєстрували у 22 (15,8 %) пацієнтів. Необхідність проведення високопоточної (> 10 л/хв) оксигенотерапії була в 57 (41,0 %) пацієнтів, неінвазивної/інвазивної штучної вентиляції легень – у 25 (18,0 %), інотропної терапії – у 20 (14,4 %) хворих. Протягом госпітального періоду померло 20 (14,4 %) пацієнтів. Найвищий рівень госпітальної летальності відзначено в пацієнтів, яких госпіталізували з діагнозами ГСН – 28,0 % ($p < 0,001$) або гострого інфаркту міокарда – 19,1 % ($p < 0,05$ порівняно з іншими пацієнтами). Основною причиною смерті був розвиток серцево-легеневої недостатності на тлі прогресування вірусної інфекції та/або серцево-судинної патології – 14 (70,0 %) пацієнтів. Вакциновані від COVID-19 пацієнти мали меншу вірогідність розвитку основних ускладнень госпітального періоду, а саме гострого ураження нирок, гострого гіпоксичного делірію, рідше потребували проведення неінвазивної вентиляції легень та мали тенденцію до зниження показника госпітальної летальності.

Висновки. Супутня інфекція COVID-19 погіршує результати госпітального лікування пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Найвищу кількість ускладнень і найбільшу летальність спостерігали в пацієнтів, яких госпіталізували з приводу ГСН або гострого інфаркту міокарда. Проведення вакцинації від COVID-19 (більше ніж за 2 тижні до госпіталізації) суттєво зменшувало кількість госпітальних ускладнень та поліпшувало виживання хворих з невідкладною серцево-судинною патологією і супутньою інфекцією вірусом SARS-CoV2.

Ключові слова: COVID-19, гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, госпітальний період, летальність, вакцинація.

Клінічні прояви COVID-19 варіюють від асимптомного перебігу до тяжкої пневмонії і гострого респіраторного дистрес-синдрому. Хоча серцево-судинні ускладнення не є основними проявами захворювання, вірус SARS-CoV2 уражає ендотелій судинної стінки, збільшує ризик тромботичних ускладнень, а також сприяє пошкодженню міокарда безпосередньо або внаслідок вторинної системної гіпоксії [6, 15]. При цьому пацієнти із супутньою серцево-судинною патологією мають значно вищий ризик несприятливих подій та смерті [18]. В умовах пандемії робота багатьох кардіологічних центрів була переформатована для забезпечення своєчасної діагностики COVID-19, ізоляції хворих і запобігання поширенню цієї висококонтагіозної інфекції. Розроблена схема маршрутизації пацієнтів у нашому відділенні дозволила одночасно здійснювати допомогу хворим з невідкладною серцево-судинною патологією (НССП) незалежно від наявності супутньої інфекції COVID-19.

Мета роботи – провести аналіз госпітального перебігу захворювання в пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю та мали супутню інфекцію COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 139 пацієнтів з НССП, у яких до госпіталізації або під час перебування в стаціонарі діагностували COVID-19. Перший хворий був госпіталізований 29.09.2020 р., останній – 14.02.2022 р. Основними причинами госпіталізації були: гострий коронарний синдром (ГКС) – 69 (49,6 %) хворих (47 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ)), ускладнений гіпертензивний криз – 33 (23,7 %) хворих, гостра серцева недостатність (ГСН) – 24 (17,3 %) хворих, тахісistolічна форма фібриляції передсердь – 9 (6,5 %) хворих, тромбоемболія легеневої артерії – 2 (1,4 %) пацієнти, синкопальний стан – 2 (1,4 %) пацієнти. Середній вік пацієнтів становив (67,9±12,7) року. 70 (50,4 %) пацієнтів були чоловічої статі. Основні клініко-анамнестичні характеристики хворих наведені в *табл. 1*.

Значна кількість хворих мали тривалий анамнез ішемічної хвороби серця та майже кожен п'ятий хворий раніше переніс інфаркт міокарда. Привертає увагу велика кількість пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю II або III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (30,9 %) та супутньою фібриляцією передсердь (28,8 %). Наявність хронічної хвороби нирок оцінювали за даними наявної медичної документації. Таким чином, отримана

категорія хворих за своїми клініко-анамнестичними даними мала високий ризик серцево-судинних ускладнень, вірогідність яких суттєво збільшувалася на тлі активної респіраторної інфекції.

Усім пацієнтам при госпіталізації проводили експрес-тест на визначення антигену вірусу SARS-CoV2 (у сумнівних випадках поєднували з ПЛР-тестом). У 79 (56,8 %) пацієнтів діагноз COVID-19 був встановлений та лабораторно підтверджений ще до госпіталізації, 31 (22,3 %) пацієнт мав симптоматику захворювання догоспітально, але лабораторно діагноз був підтверджений під час експрес-тестування на момент (5,3±3,6) доби (від 1 до 16 діб) від початку респіраторної симптоматики. Таким чином, у 110 (79,1 %) хворих загострення серцево-судинної патології відбувалося вже на тлі передіснування інфекції COVID-19. 29 (20,9 %) хворих при госпіталізації не мали клінічних та лабораторних ознак інфекції, COVID-19 у них виявили в різні строки під час лікування з приводу невідкладної серцево-судинної патології. Ці пацієнти або перебували в інкубаційному періоді захворювання до госпіталізації або заразилися вже під час перебування в стаціонарі.

На момент госпіталізації загальний стан хворих був оцінений як середнього ступеня тяжкості у 48 (34,5 %) і як тяжкий – у 82 (59,0 %) пацієнтів. 9 пацієнтів надійшли у вкрай тяжкому/критичному стані (серцево-легенева реанімація, ареактивний кардіогенний шок). Середній рівень систолічного артеріального тиску (АТ) при госпіталізації – (137,3±28,0) мм рт. ст., частоти скорочень серця (ЧСС) – (82,7±17,1) за 1 хв. З огляду на те, що причиною госпіталізації хворих була невідкладна серцево-судинна патологія, а не ускладнення інфекції COVID-19, не всі пацієнти при госпіталізації мали суттєве зниження показників насичення крові киснем. Початковий середній рівень SpO₂ за даними пульсоксиметрії становив (91,6±10,3) %, при цьому більш ніж половина (53,2 %) хворих мали SpO₂ < 95 % та майже в кожного четвертого (23,2 %) пацієнта зафіксовано значне зниження сатурації (SpO₂ < 90 %). Основні клініко-лабораторні характеристики хворих на момент госпіталізації представлені в *табл. 2*.

Початкові характеристики пацієнтів, а саме зниження показників сатурації крові за даними пульсоксиметрії (майже 40 % хворих мали SpO₂ < 92 %) та підвищення рівнів С-реактивного білка, D-димера і лактатдегідрогенази свідчили також про високий ризик ускладнень респіраторної інфекції в обстеженій категорії пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Попри те, що за даними медичної документації, діагноз хронічної хвороби нирок був виставлений лише 10,1 % пацієнтів, уже при госпіталізації 64 (64,0 %) хворих мали зниження ШКФ менше ніж

Таблиця 1

Основні клініко-анамнестичні характеристики обстежених хворих

Показник	Кількість хворих
Артеріальна гіпертензія	121 (87,1 %)
Цукровий діабет	29 (20,9 %)
Стабільна ішемічна хвороба серця	82 (59,0 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	28 (20,1 %)
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	18 (12,9 %)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	43 (30,9 %)
Ішемічний інсульт в анамнезі	13 (9,4 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	13 (9,4 %)
Відома хронічна хвороба нирок	14 (10,1 %)
Персистентна/постійна фібриляція передсердь	40 (28,8 %)

60 мл/(хв · 1,73 м²), а 7 (5,1 %) пацієнтів – менше ніж 30 мл/(хв · 1,73 м²).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія протягом періоду госпіталізації або на догоспітальному етапі була проведена у 39 (28,1 %) хворих. Ураження паренхіми легень до 25 % було виявлено у 2 (5,1 %) пацієнтів; від 25 до 50 % – у 22 (56,4 %); від 50 до 75 % – у 10 (25,6 %); більш як 75 % – у 5 (12,8 %) хворих.

Частина хворих вже на амбулаторному етапі почали отримувати терапію для лікування COVID-19: гормональна терапія призначалася 13 (9,4 %) хворим, антибіотикотерапія – 20 (14,4 %), протівірусна терапія – 6 (4,3 %). У зв'язку із серцево-судинними причинами або для тромбопрофілактики при COVID-19 антикоагулянти отримували 38 (27,3 %) хворих, антитромбоцитарні препарати – 46 (33,1 %) хворих. За даними анамнезу та наявної медичної документації лише 20 (14,4 %) хворих були вакциновані від COVID-19, при цьому 90 % вакцинованих пацієнтів отримали 2 або 3 дози вакцини. Для вакцинації частіше використовували вакцини CoronaVac (Sinovac Biotech) або Comirnaty (Pfizer-BioNTech). Вакцинованими вважали пацієнтів, які отримали щеплення за 2 та більше тижнів до госпіталізації.

Лікування НССП проводили згідно з відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також протоколами МОЗ України [2, 3, 13]. Лікування COVID-19 проводили відповідно до

Таблиця 2

Основні клініко-лабораторні характеристики хворих на момент госпіталізації

Показник	Величина показника
Систолічний АТ, мм рт. ст.	137,3±28,0
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	84,1±15,4
ЧСС за 1 хв	82,7±17,1
SpO ₂ , %	91,6±10,3
Початкові лабораторні показники:	
• загальний гемоглобін, г/л	135,6±19,1
• кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	8,0±4,2
• гранулоцити, %	74,2±12,8
• лімфоцити, %	20,7±11,1
• кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	213,6±81,1
• С-реактивний білок, мг/л	27,8±30,1
• D-димер, мг/л	811,9±1386,4
• глюкоза, ммоль/л	7,2±3,1
• креатинін, мкмоль/л	110,7±66,1
• ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	63,3±20,3
• лактатдегідрогеназа, Од/л	681,4±414,0
• фібриноген, г/л	3,8±1,3

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

протоколу МОЗ [1], використовували антикоагулянтну (94,2 % пацієнтів) та гормональну (61,9 % пацієнтів) терапію (переважно дексаметазон, середня доза – (7,1±3,5) мг), оксигенотерапію. Антибіотики призначали 59,0 % пацієнтам. Проведена на госпітальному та догоспітальному етапах терапія представлена в *табл. 3*.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ускладнення госпітального періоду захворювання спостерігали у 47 (33,8%) пацієнтів (*табл. 4*), з них: венозні тромбоемболії реєстрували у 4 (2,9 %), ішемічний інсульт – у 2 (1,4 %), гостре пошкодження нирок – у 21 (15,4 %), клінічно значущі кровотечі – у 4 (2,9 %), гострий психоз / делірій – у 21 (15,1 %), набряк легень / кардіогенний шок – у 16 (11,5 %) пацієнтів. Протягом періоду госпіталізації зниження SpO₂ < 90 % спостерігали у 52 (37,4 %) пацієнтів, мінімальне SpO₂ < 80 % реєстрували у 22 (15,8 %) пацієнтів. Необхідність проведення високопоточної (> 10 л/хв) оксигенотерапії була у 57 (41,0 %) пацієнтів, неінвазивної/інвазивної штучної вентиляції легень – у 25 (18,0 %), інотропної терапії – у 20 (14,4 %) хворих (*табл. 4*).

Таблиця 3

Терапія на догоспітальному та госпітальному етапах

Показник	Кількість хворих, n (%)
Догоспітальний етап:	
гормональна терапія	13 (9,4)
• антибіотикотерапія	20 (14,4)
• антикоагулянти	38 (27,3)
• антитромбоцитарна терапія	46 (33,1)
• статини	42 (30,2)
• противірусна терапія	6 (4,3)
Госпітальний етап:	
• гормональна терапія	86 (61,9)
• антибіотикотерапія	82 (59,0)
• антикоагулянти	131 (94,2)
• антитромбоцитарна терапія	76 (54,7)
• блокатор протонної помпи	103 (87,8)
• інгібітор АПФ/БРА	118 (84,9)
• статини	102 (73,4)

Протягом госпітального періоду померло 20 пацієнтів. Таким чином, середня летальність хворих з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою COVID-19 інфекцією становила 14,4 %. При цьому рівень летальності суттєвим чином залежав від серцево-судинної патології, яка була безпосередньою причиною госпіталізації, і був найвищим у пацієнтів з діагнозами ГСН – 28,0 % або ГІМ – 19,1 % та супутньою COVID-19 інфекцією. Летальність хворих, госпіталізованих з приводу нестабільної стенокардії, ускладненого гіпертензивного кризу або тахісistolічної форми фібриляції передсердь (разом) становила 5,2 % ($p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з ГІМ або ГДСН) (рис. 1).

Основною причиною смерті був розвиток серцево-легеневої недостатності на тлі прогресування вірусної інфекції та/або серцево-судинної патології – 14 (70,0 %) пацієнтів. Ці хворі помирали в середньому через $(6,4 \pm 3,8)$ доби від госпіталізації. 4 (20,0 %) пацієнти померли від ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда (набряк легень, порушення ритму та провідності). Один пацієнт помер від тромбоемболії легеневої артерії та один – від гострого ішемічного інсульту (рис. 2), 7 (35,0 %) пацієнтів померли протягом першої доби госпіталізації. На основі аналізу можна виділити два критичні періоди в розвитку госпітальної летальності у хворих з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою COVID-19 інфекцією. Перший період – протягом перших двох діб госпіталізації. Причинами смерті цих хворих були в основному ускладнення гострої серцево-судинної патології та тромботичні події. Другий період – 7-ма–10-та доба госпіталізації, смерть обумовлена

Таблиця 4

Перебіг та ускладнення госпітального періоду захворювання

Показник	Кількість хворих, n (%)
Гостре пошкодження нирок	21 (15,4)
Венозні тромбоемболії	4 (2,9)
Гострий ішемічний інсульт	2 (1,4)
Клінічно значуща кровотеча	4 (2,9)
Набряк легень / кардіогенний шок	16 (11,5)
Гострий психоз	21 (15,1)
Мінімальний рівень SpO_2 протягом госпіталізації:	
• $SpO_2 < 95$ %	97 (69,8)
• $SpO_2 < 90$ %	52 (37,4)
• $SpO_2 < 80$ %	22 (15,8)
Високопоточна оксигенотерапія (>10 л/хв)	57 (41,0)
Неінвазивна вентиляція легень	25 (18,0)
Інотропна терапія	20 (14,4)
Летальність	20 (14,4)

розвитком поліорганної недостатності на тлі вираженої гіпоксії через прогресування серцево-легеневих ускладнень (рис. 2).

Вищий рівень летальності відзначали в пацієнтів, у яких COVID-19 діагностували догоспітально, при цьому розвиток невідкладної серцево-судинної патології відбувався вже на тлі вірусного захворювання (17,4 % проти 5,0 %, якщо COVID-19 розвивався в стаціонарі, $p < 0,05$).

Можливість (завдяки розробленій маршрутизації) одночасної госпіталізації всіх хворих із НССП незалежно від наявності COVID-19 дозволила нам оцінити безпосередній вплив цієї інфекції на показники летальності в умовах логістичних проблем під час пандемії. З вересня 2020 р. до січня 2022 р. паралельно з досліджуваними пацієнтами у відділення були госпіталізовані 683 пацієнти з НССП, які не мали клінічних проявів та лабораторних ознак COVID-19. Летальність цих хворих була статистично значуще меншою та становила 6,4 % (рис. 3). Утім відзначені розбіжності можуть бути обумовлені не тільки наявністю COVID-19. Пацієнти контрольної групи були більше ніж на 2 роки молодшими (середній вік – $(65,8 \pm 12,6)$ року в пацієнтів з НССП без COVID-19 проти $(67,9 \pm 12,7)$ року в пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19, $p = 0,082$), частіше мали ГІМ (49,5 % проти 33,8 %, $p < 0,001$) та рідше гіпертен-

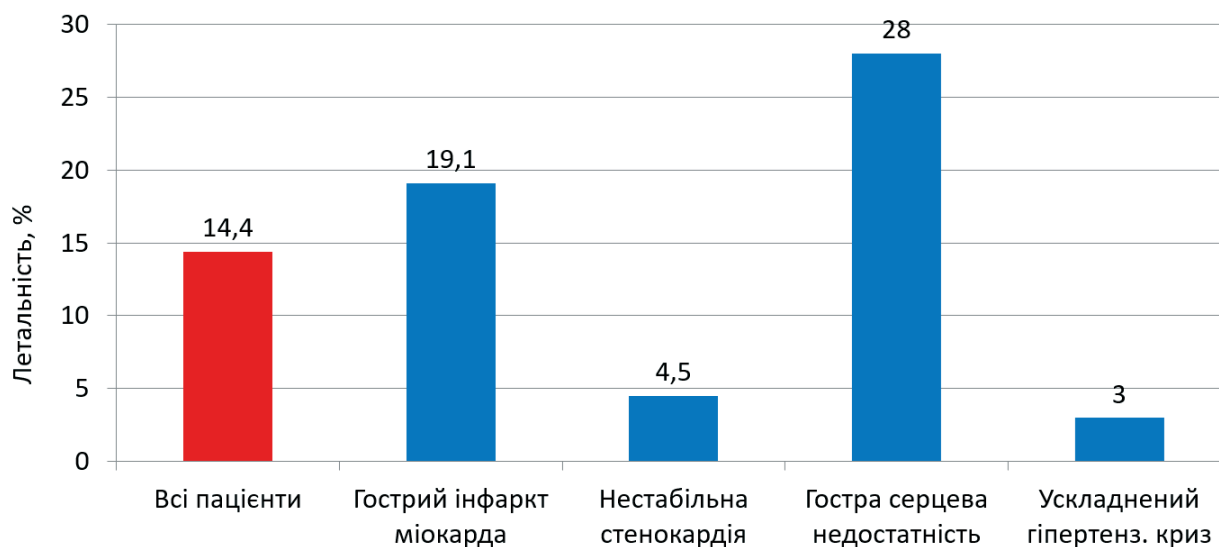


Рис. 1. Летальність пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою COVID-19 інфекцією залежно від кардіологічного діагнозу, який послужив безпосередньою причиною госпіталізації.

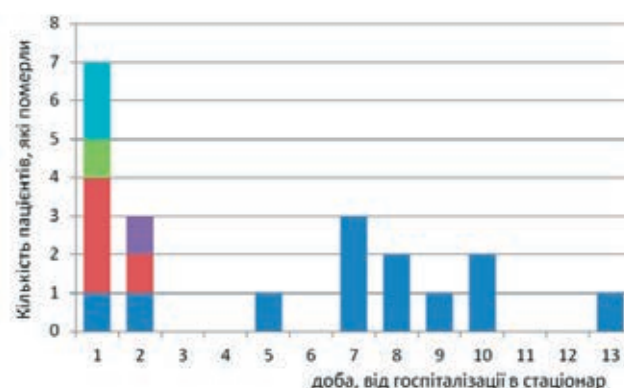


Рис. 2. Структура госпітальної летальності хворих з невідкладною серцево-судинною патологією та супутньою інфекцією COVID-19.

живний криз (6,2 % проти 23,4 %, $p < 0,001$) як основну причину госпіталізації. Серед пацієнтів з ГІМ наявність супутньої COVID-19 інфекції також асоціювалася зі збільшенням летальності майже вдвічі (див. рис. 3), утім відмінності у віці між групами були ще більш значущими та становили понад 5 років (середній вік – $(69,6 \pm 12,0)$ року в пацієнтів з ГІМ та COVID-19 проти $(64,2 \pm 12,0)$ року в пацієнтів з ГІМ без COVID-19, $p = 0,006$). За результатами аналізу стану пацієнтів, які були госпіталізовані до розвитку пандемії (2019 рік), показник летальності становив 2,9 % серед загальної кількості пацієнтів з НССП та 4,8 % серед пацієнтів з ГІМ (див. рис. 3). Структура серцево-судинних причин госпіталізації, середній вік та стать пацієнтів з НССП у 2019 р. суттєво не відрізнялися від таких у пацієнтів з НССП без COVID-19,

хоча пацієнти з ГІМ, госпіталізовані у 2019 р., були значно молодші (середній вік – $(61,6 \pm 10,6)$ року в пацієнтів з ГІМ у 2019 р. проти $(64,2 \pm 12,0)$ року в пацієнтів з ГІМ без COVID-19 2020–2022 рр., $p = 0,002$).

Серед 139 хворих з НССП та супутнім COVID-19 (основна група) вакцинація була проведена 20 (14,4 %) пацієнтам, які госпіталізувалися в листопаді 2021 р. – лютому 2022 р. Ці пацієнти за віком, статтю, основними клініко-анамнестичними характеристиками та серцево-судинними діагнозами, які стали причиною госпіталізації, суттєво не відрізнялися від загальної групи досліджуваних. Утім проведення вакцинації дозволило суттєво зменшити вірогідність розвитку основних ускладнень госпітального періоду захворювання (рис. 4). Вакциновані пацієнти значно рідше мали розвиток

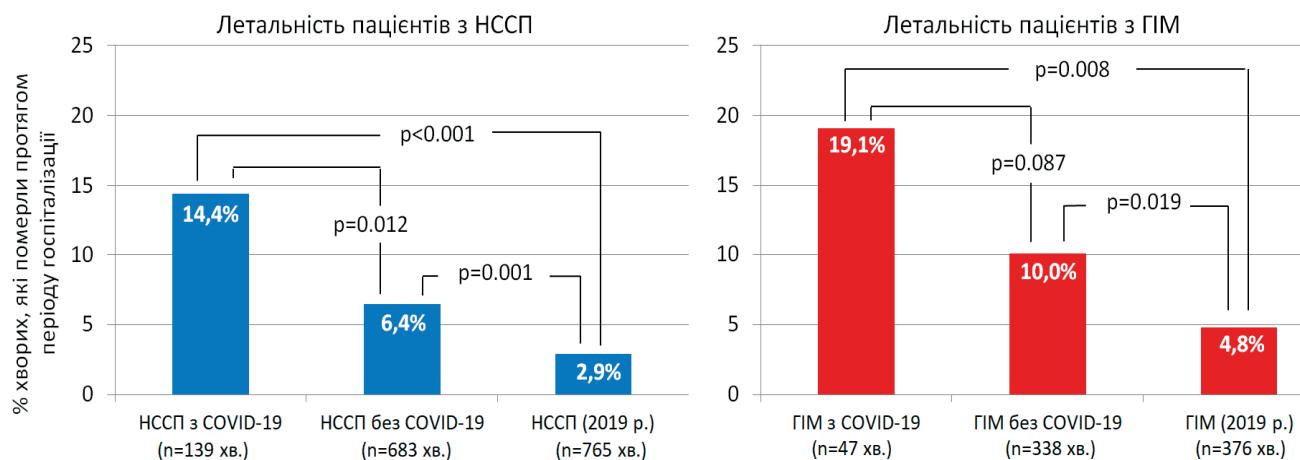


Рис. 3. Госпітальна летальність пацієнтів з НССП та ГІМ залежно від часу госпіталізації та наявності супутньої COVID-19 інфекції.

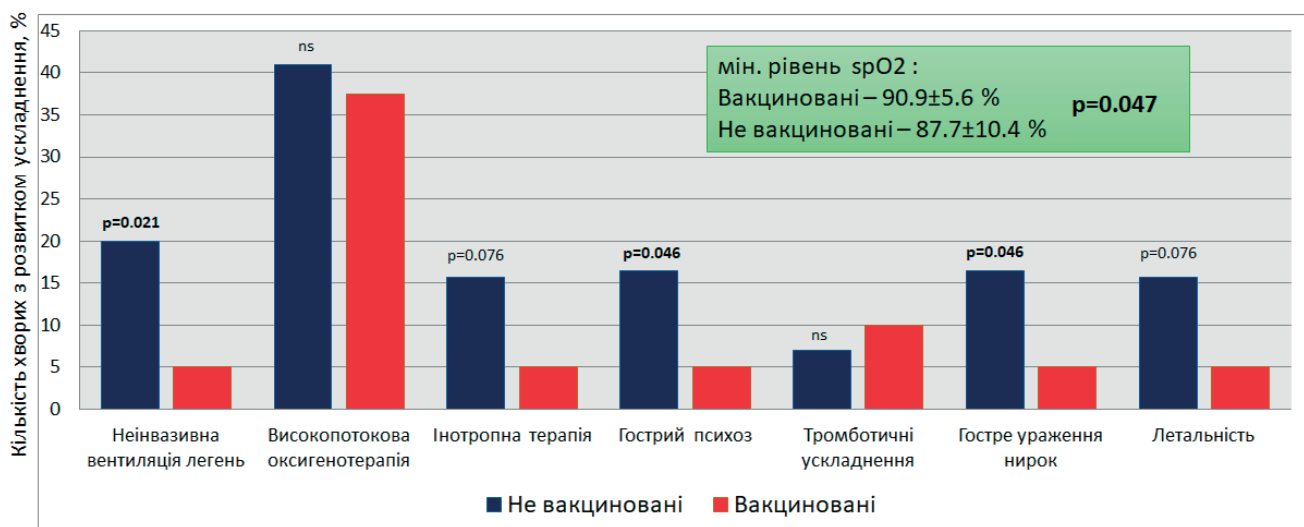


Рис. 4. Ускладнення госпітального періоду захворювання у хворих з НССП та супутнім COVID-19 залежно від проведення вакцинації.

гострого ураження нирок, гострого гіпоксичного делірію, мали вищі показники насичення крові киснем та рідше потребували проведення неінвазивної вентиляції легень. З 20 вакцинованих хворих померли лише 1 пацієнт, причому причиною смерті був розвиток кардіогенного шоку на тлі трансмурального переднього інфаркту міокарда та багатосудинного ураження коронарних артерій. Таким чином, вакциновані пацієнти мали тенденцію до зниження показника госпітальної летальності.

ОБГОВОРЕННЯ

Під час пандемії, особливо на її початку, було відзначено зниження кількості госпіталізацій з при-

воду НССП [24]. Так, у дослідженні L. He та співавторів кількість пацієнтів, які госпіталізувалися з приводу STEMI, NSTEMI або нестабільної стенокардії зменшилася на 38,0 %, 41,0 % і 63,3 % відповідно [12]. Серед можливих причин такого зниження розглядали зменшення соціальної активності та взаємодії, зменшення «робочого» стресу, поліпшення якості повітря (за рахунок меншого використання автотранспорту) та зменшення інших респіраторних вірусних інфекцій. З іншого боку, важливою причиною відмови від своєчасної госпіталізації був також страх пацієнтів інфікуватися в медичному закладі, що обумовлювало затримку у зверненні по медичну допомогу та призводило до збільшення кількості ускладнень [26]. Підтвердженням цього є зростання кількості позалікарняних зупинок крово-

обігу та необхідності проведення кардіocereбральних реанімацій на догоспітальному етапі допомоги, яке спостерігали на початку пандемії в деяких країнах [5]. При цьому ті пацієнти, які госпіталізувалися в стаціонар, були в середньому в тяжчому стані порівняно з хворими, госпіталізованими в попередні роки [12].

Загальна кількість хворих, госпіталізованих з НССП у наш центр у період пандемії, зменшилася майже на третину у 2020 р. та на 16 % у 2021 р. порівняно з 2019 р. Частково це зменшення може бути обумовлено переоснащенням центру для одночасного прийому пацієнтів із супутньою COVID-19 інфекцією, однак в основному воно було обумовлено зовнішніми причинами.

Унікальність представленого дослідження обумовлена тим, що воно проводилося в кардіологічному центрі, в якому в період пандемії здійснювали допомогу хворим із гострою серцево-судинною патологією незалежно від наявності супутньої інфекції COVID-19. Таким чином, основною причиною госпіталізації було не прогресування вірусної інфекції (не COVID-19 як такої), а саме НССП. У більшості пацієнтів (близько 80 %) розвиток або загострення серцево-судинного захворювання відбувалися вже на тлі передіснування респіраторної інфекції (в середньому ці пацієнти госпіталізувалися через $5,3 \pm 3,6$ доби від початку COVID-19). Таким чином, вірусна інфекція могла бути однією з причин кардіоваскулярної дестабілізації. Певним обмеженням дослідження є те, що воно є одноцентровим. Утім це мало й додаткові переваги, особливо при формуванні контрольної групи пацієнтів у доковідний період. Єдині підходи до лікування, ті самі лікарі й умови зменшували вірогідність помилки при порівнянні. Одночасний прийом хворих з НССП, які не мали COVID-19, у той самий центр дозволив сформувати також другу контрольну групу – пацієнтів з НССП без супутнього COVID-19.

Ми не знайшли подібних досліджень у доступних джерелах літератури. Утім оцінка пацієнтів з ГКС, які мали супутній COVID-19 під час госпіталізації, проводилася у ряді одноцентрових досліджень, а також національних і міжнародних реєстрів. При цьому в реєстрах «фокус» був спрямований на всіх хворих з ГКС у період пандемії, тому кількість пацієнтів, які мали одночасно ГКС та COVID-19, була відносно невеликою.

В одноцентрове обсерваційне дослідження F.A. Choudry та співавторів було залучено 115 пацієнтів зі STEMI, при цьому супутній діагноз COVID-19 був підтверджений у 39 (33,9 %) хворих [9]. Пацієнти зі STEMI та COVID-19 мали вищу госпітальну летальність – 17,9 % порівняно з 6,5 % у пацієнтів із негативним COVID-19. Різниця була

статистично незначущою, ймовірно, через малу кількість пацієнтів. Автори пояснювали збільшення летальності за рахунок вищої тромбогенності в групі COVID-19 зі значно вищою частотою тромбозу в кількох коронарних артеріях ($p=0,0003$) та тромбозів стента ($p=0,04$).

У міжнародний реєстр COVID-ACS Registry з 1 березня до 31 липня 2020 р. у 55 центрах було проспективно залучено 265 пацієнтів з ГІМ (144 STEMI та 121 NSTEMI), які мали супутній COVID-19 [14]. У дослідженні було виявлено, що час від розвитку клінічних симптомів захворювання до госпіталізації цих пацієнтів був значно подовжений порівняно із хворими, госпіталізованими в доковідний період (медіана часу доставки для пацієнтів зі STEMI: 339,0 хв проти 173,0 хв, $p<0,001$; для пацієнтів з NSTEMI – 417,0 хв проти 295,0 хв, $p=0,012$, відповідно). Відзначено також суттєве збільшення рівня летальності в пацієнтів з ГІМ та супутньою інфекцією COVID-19 (летальність при STEMI: 22,9 % проти 5,7 %; $p<0,001$; при NSTEMI: 6,6 % проти 1,2 %; $p<0,001$, відповідно). Після багатофакторного аналізу з поправкою на клініко-анамнестичні особливості та супутні захворювання було виявлено, що ризик смерті протягом госпітального періоду в пацієнтів зі STEMI зростав у 3,33 раза (95 % довірчий інтервал (ДІ): 2,04–5,42) за наявності супутньої COVID-19 інфекції. У цьому дослідженні суттєве значення для збільшення летальності мав частіший розвиток кардіогенного шоку (20,1 % проти 8,7 %, $p<0,001$) у пацієнтів із супутнім COVID-19. Утім у це дослідження залучали лише пацієнтів з ГКС, яким проводили черезшкірне коронарне втручання. Таким чином, пацієнти з іншою НССП, а також пацієнти з ГІМ, які лікувалися медикаментозно, не оцінювалися.

У північноіталійському реєстрі 18 дослідницьких центрів залучили 779 пацієнтів з ГКС під час пандемії [10]. З цих хворих у 67 (8,6 %) був позитивний тест на COVID-19. Летальність у пацієнтів з ГІМ та COVID-19 становила 25,0 %, що було статистично значуще вище, ніж у пацієнтів без респіраторної інфекції (25,0 % проти 5,0 %, $p<0,001$; після багатофакторного аналізу – відношення шансів (ВШ) 4,68, 95 % ДІ 1,8–12,1). Більший рівень летальності був обумовлений частішим розвитком кардіогенного шоку та шлуночкових порушень серцевого ритму.

Аналіз Vizient Clinical Database (509 центрів з США) за період від 1 січня 2019 р. до 31 грудня 2020 р. виявив [22], що в пацієнтів, яких госпіталізували з приводу STEMI (76 434 пацієнти – ГІМ розвинувся поза лікарнею), ризик госпітальної смерті був значно вищим за наявності супутньої COVID-19 інфекції (15,2 % проти 11,2 %; ВШ 1,43;

95 % ДІ 1,1–1,86; $p=0,0070$). Пацієнти, у яких STEMI розвивався під час госпітального лікування з приводу інших причин, мали дуже високий ризик госпітальної летальності – 77 % проти 44 % (скориговане ВШ 4,1; 95 % ДІ 3,0–5,7).

У невеликих одноцентрових дослідженнях у пацієнтів з ГКС та COVID-19 також було продемонстроване значне збільшення госпітальної летальності до 39,3 % та 26,0 % у пацієнтів зі STEMI у дослідженнях G.G. Stefanini та співавторів [25] та A. Namadeh та співавторів [11], або до 41,9 %, 25,0 % та 26,5 % сумарно в пацієнтів з ГІМ з елевацією та без елевації ST у дослідженнях M. Rashid та співавторів [20], J. Solano-López та співавторів [23] та A. Milovančev та співавторів [17] відповідно.

Під час карантину було також показано зменшення кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності, яке сягало в розпал пандемії 30–60 %. При цьому пацієнти, яких госпіталізували, мали значно більшу кількість ускладнень, ніж у доковідний період [7, 8, 16]. З іншого боку, наявність хронічної серцевої недостатності в анамнезі була пов'язана з підвищеним ризиком госпіталізації та тяжчим клінічним перебігом у пацієнтів з інфекцією COVID-19. У проспективному когортному дослідженні серед 5279 хворих з лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 наявність СН була одним із найсильніших факторів ризику госпіталізації як такої (ВШ 4,43; 95 % ДІ 2,59–8,04; $p<0,001$) та госпіталізації в реанімаційне відділення (ВШ 1,9; 95 % ДІ 1,4–2,5; $p<0,001$) [19]. Наявність серцевої недостатності була пов'язана також з вищим ризиком штучної вентиляції легень, внутрішньолікарняних ускладнень, гострого пошкодження нирок, поліорганної недостатності й летальності серед пацієнтів, госпі-

талізованих через COVID-19, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка [4, 27]. Розвиток ГСН може також бути наслідком COVID-19 інфекції, що суттєво збільшує ймовірність клінічних ускладнень та смерті цих пацієнтів [21].

Серед пацієнтів, які були залучені в наше дослідження, хронічна серцева недостатність II–III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка та II–IV функціонального класу за NYHA була в анамнезі у 43 (30,9 %) хворих. Основною причиною госпіталізації цих хворих були загострення СН (48,8 %) або розвиток ГКС (34,9 %). Ці хворі характеризувалися високим ризиком госпітальних ускладнень: летальність – 20,9 %, артеріальні та венозні тромбози – 14,0 %, гостре пошкодження нирок – 20,9 %. Пацієнти із ГСН, незалежно від того, виникало це загострення на тлі хронічної серцевої недостатності чи розвинулося *de novo*, мали найбільш несприятливий перебіг госпітального періоду захворювання, з найвищим рівнем летальності – 29,2 %.

ВИСНОВКИ

Таким чином, супутня COVID-19 інфекція погіршує результати госпітального лікування пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Найвищу кількість ускладнень та летальність спостерігали у хворих, яких госпіталізували з приводу гострої серцевої недостатності або гострого інфаркту міокарда. Проведення вакцинації від COVID-19 (більше ніж за 2 тижні до госпіталізації) суттєво зменшувало кількість госпітальних ускладнень та поліпшувало виживання хворих з невідкладною серцево-судинною патологією і супутньою інфекцією вірусом SARS-CoV2.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистична обробка даних, опрацювання висновків, огляд літератури – Я.Л., О.П., О.І.; написання тексту – Я.Л.; збір матеріалу, створення бази даних – Д.Х., Я.Л., С.К., Ю.К.

Література

1. Протокол «надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22 лютого 2022 року № 358). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf
2. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування // За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. 4-те вид., переробл. і доповн. Київ: МОПОН, 2020. 240 с.
3. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 вересня 2021 року № 1936. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpmg_gkszelev.pdf.
4. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, Contreras J, Mitter SS, LaRocca G, Tlachi P, Brunjes D, Glicksberg BS, Levin MA, Nadkarni G, Fayad Z, Fuster V, Mancini D, Lala A. Prognostic Impact of Prior

- Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.549.
5. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, Klersy C, Palo A, Contri E, Ronchi V, Beretta G, Reali F, Parogni P, Facchin F, Bua D, Rizzi U, Bussi D, Ruggeri S, Oltrona Visconti L, Savastano S; Lombardia CARE Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(5):496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
 6. Bonaventura A, Vecchiè A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 7. Bromage DI, Cannatà A, Rind IA, Gregorio C, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):978-84. doi: 10.1002/ejhf.1925.
 8. Cannatà A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, Piper S, Shah AM, McDonagh TA. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2219-24. doi: 10.1002/ejhf.1986.
 9. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP, Woldman S, Jain AK, Knight CJ, Baumbach A, Mathur A, Jones DA. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1168-76. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.
 10. D'Ascenzo F, De Filippo O, Borin A, Barbieri L, Adamo M, Morici N, Truffa Giachet A, Iannaccone M, Crimi G, Gaido L, Bocchino PP, Pivato CA, Campo G, Trabattoni D, Chieffo A, Gaibazzi N, Angelini F, Rubboli A, Rognoni A, Musumeci G, Ugo F, Gili S, Cortese B, Vadalà P, Dusi V, Gallone G, Patti G, de Ferrari GM. Impact of COVID-19 pandemic and infection on in hospital survival for patients presenting with acute coronary syndromes: A multicenter registry. *Int J Cardiol.* 2021;332:227-34. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.03.063.
 11. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, Tecson KM, Sanz-Sánchez J, Al Dujeli M, Al-Obeidi A, Diez JL, Žaliūnas R, Stoler RC, McCullough PA. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2020;131:1-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
 12. He L, Lu F, Du X, Long D, Sang C, Tang R, Dong J, Guo M, Ma C. Impact of COVID-19 Pandemic on Hospital Admissions of Acute Coronary Syndrome: A Beijing Inpatient Database Study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022;19:100335. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100335.
 13. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 14. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, Wu J, Caixeta A, Mansourati J, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Candilio L, Sadeghipour P, Iniesta AM, Hoole SP, Palmer N, Ariza-Solé A, Namitokov A, Escutia-Cuevas HH, Vincent F, Tica O, Ngunga M, Meray I, Morrow A, Arefin MM, Lindsay S, Kazamel G, Sharma V, Saad A, Sinagra G, Sanchez FA, Roik M, Savonitto S, Vavlukis M, Sangaraju S, Malik IS, Kean S, Curzen N, Berry C, Stone GW, Gersh BJ, Gershlick AH; International COVID-ACS Registry Investigators. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(20):2466-76. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.309.
 15. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 16. König S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A; Helios Hospitals, Germany. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2190-201. doi: 10.1002/ejhf.2044.
 17. Milovančev A, Petrović M, Popadić V, Miljković T, Klašnja S, Djuran P, Ilić A, Kovačević M, Stojšić Milosavljević A, Brajković M, Crnokrak B, Memon L, Milojević A, Todorović Z, Čanković M, Lukić Šarkanović M, Bjelić S, Tadić S, Redžek A, Zdravković M. Characteristics and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome and COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(7):1791. doi: 10.3390/jcm11071791.
 18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
 19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
 20. Rashid M, Wu J, Timmis A, Curzen N, Clarke S, Zaman A, Nolan J, Shoab A, Mohamed MO, de Belder MA, Deanfield J, Gale CP, Mamas MA. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med.* 2021;290(1):88-100. doi: 10.1111/joim.13246.
 21. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, Martín-Polo L, Merino-Argos C, Rodríguez-Sotelo L, García-Veas JM, Martínez-Marín LA, Martínez-Cossiani M, Buño A, Gonzalez-Valle L, Herrero A, López-Sendón JL, Merino JL; CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2205-15. doi: 10.1002/ejhf.1990.
 22. Saad M, Kennedy KF, Imran H, Louis DW, Shippey E, Poppas A, Wood KE, Abbott JD, Aronow HD. Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2021;326(19):1940-52. doi: 10.1001/jama.2021.18890.

23. Solano-López J, Zamorano JL, Pardo Sanz A, Amat-Santos I, Sarnago F, Gutiérrez Ibañes E, Sanchis J, Rey Blas JR, Gómez-Hospital JA, Santos Martínez S, Maneiro-Melón NM, Mateos Gaitán R, González D'Gregorio J, Salido L, Mestre JL, Sanmartín M, Sánchez-Recalde A. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(12):985-93. doi: 10.1016/j.rec.2020.07.009.
24. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, Ambrosy AP, Sidney S, Go AS. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383(7):691-3. doi: 10.1056/NEJMc2015630.
25. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, Metra M, Curello S, Maffeo D, Pero G, Cacucci M, Assanelli E, Bellini B, Russo F, Ielasi A, Tespili M, Danzi GB, Vandoni P, Bollati M, Barbieri L, Oreglia J, Lettieri C, Cremonesi A, Carugo S, Reimers B, Condorelli G, Chieffo A. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
26. Tomasoni D, Adamo M, Italia L, Branca L, Chizzola G, Fiorina C, Lupi L, Inciardi RM, Cani DS, Lombardi CM, Curello S, Metra M. Impact of COVID-2019 outbreak on prevalence, clinical presentation and outcomes of ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(11):874-81. doi: 10.2459/JCM.0000000000001098.
27. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, Barbieri L, Bellasi A, Camporotondo R, Canale C, Carubelli V, Carugo S, Catagnano F, Dalla Vecchia LA, Danzi GB, Di Pasquale M, Gaudenzi M, Giovinazzo S, Gneccchi M, Iorio A, La Rovere MT, Leonardi S, Maccagni G, Mapelli M, Margonato D, Merlo M, Monzo L, Mortara A, Nuzzi V, Piepoli M, Porto I, Pozzi A, Sarullo F, Sinagra G, Volterrani M, Zaccone G, Guazzi M, Senni M, Metra M. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2238-47. doi: 10.1002/ehf.2052.

Analysis of in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology and co-infection with COVID-19: a registry of one center

Ya.M. Lutai, O.M. Parkhomenko, D.V. Khomyakov, O.I. Irkin, S.P. Kushnir, Yu.V. Kornatskyi

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

The aim – to analyze in-hospital mortality in pts with acute cardiovascular pathology (ACP) and a co-infection with COVID-19.

Materials and methods. 139 pts with ACP who were diagnosed with COVID-19 were examined. 69 (49.6 %) pts had ACS (47 pts with AMI), 33 (23.7 %) pts – hypertensive urgency, 24 (17.3 %) pts – ADHF, 9 (6.5 %) pts – tachysystolic paroxysm of atrial fibrillation, 2 (1.4 %) pts – acute pulmonary embolism, and 2 (1.4 %) pts – syncope. The average age was 67.9 ± 12.7 y.o., 70 (50.4 %) pts were male. Concomitant arterial hypertension was found in 87.1 %, DM – 20.9 %, CHF – 30.9 %, COPD – 9.4 % of pts, history of AMI – 20.1 % and ischemic stroke – 9.4 % of pts. In 79 (56.8 %) pts COVID-19 was diagnosed and laboratory confirmed before hospitalization (hospitalized in 5.3 ± 3.6 days after symptoms onset). 31 (22.3 %) pts were diagnosed with COVID-19 upon admission, and 29 (20.9 %) – during their stay in the hospital. 20 (15.6 %) pts were vaccinated against COVID-19. The initial SpO₂ level was 91.6 ± 10.3 %, while more than half of pts (53.2 %) had SpO₂ < 95 % and almost every fourth (23.2 %) patient had SpO₂ < 90 %.

Results and discussion. During the hospital period, 20 (14.4 %) pts died. The mortality rate was 28.0 % in pts with ADHF, 19.1 % in pts with AMI and significantly less in pts hospitalized for unstable angina, hypertensive urgency or atrial fibrillation – 5.2 % ($p < 0.05$ in comparison with pts with AMI or ADHF). The main cause of death was the development of cardiopulmonary failure – 14 (70.0 %) pts. 4 (20.0 %) pts died from AMI complications, 1 – from pulmonary embolism and 1 – from acute ischemic stroke. Two critical periods of in-hospital mortality can be distinguished: 1 – the first two days of hospitalization (mainly complications of acute cardiovascular pathology and thrombotic events); 2 – from 7 to 10 days after hospitalization (development of multiple organ failure due to hypoxia and heart failure progression). The mortality rate of patients with ACP and COVID-19 was significantly higher than that of simultaneously hospitalized patients without comorbid respiratory infection (14.4 % vs. 6.4 %, $p = 0.012$) and patients who were hospitalized before the pandemic (14.4 % vs. 2.9 %, $p < 0.001$). Vaccinated patients were significantly less likely to develop acute kidney injury, acute hypoxic delirium, had higher average blood SpO₂, and less often required non-invasive ventilation. Only 1 vaccinated patient died from the development of cardiogenic shock against the background of anterior AMI and multivessel coronary artery disease (mortality – 15.7 % in unvaccinated pts vs 5.0 % in vaccinated, $p = 0.076$).

Conclusions. Co-infection with COVID-19 worsens treatment outcomes and in-hospital mortality of patients with ACP. Vaccination significantly reduces the likelihood of complications and tends to reduce mortality.

Key words: COVID-19, acute myocardial infarction, acute heart failure, in-hospital complications, mortality, vaccination.

УДК 616.12-008.331.1+615.225+616.24-008.444
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.5-6.1729>

Вплив терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах на артеріальну жорсткість у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну

О.Л. Рековець¹, Ю.М. Сіренко¹, Н.А. Крушинська², О.О. Торбас¹

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

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи – оцінити зміни жорсткості артерій у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) і синдромом обструктивного апное сну (СОАС) та можливості її корекції за допомогою терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапії).

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 185 пацієнтів віком ($49,8 \pm 0,8$) року із АГ легкого та середнього ступеня тяжкості, які були розподілені на групи: 1-ша група – хворі з СОАС ($n=148$), 2-га група – пацієнти без СОАС (контрольна група, $n=37$). Їм проводили клінічне та спеціальне обстеження: полісомнографію на двоканальному портативному моніторі, оцінку добової сонливості за шкалою сонливості Епворта, офісне та амбулаторне моніторування артеріального тиску (АТ), ехокардіографію та апланатичну тонометрію. У 10-місячне спостереження для оцінки впливу CPAP-терапії було залучено 105 пацієнтів, яких розділили на 4 підгрупи: А – пацієнти із СОАС середнього та тяжкого ступеня, які отримували CPAP-терапію ($n=23$); В – пацієнти з помірним та тяжким СОАС без CPAP-терапії ($n=29$); С – пацієнти з легким СОАС ($n=29$); D – пацієнти без СОАС (контрольна група, $n=24$). Усі пацієнти отримували аналогічну антигіпертензивну терапію відповідно до рекомендацій ESH/ESC 2013 р.

Результати та обговорення. Пацієнти з АГ та СОАС (середній індекс апное-гіпопное (АГІ) ($38,10 \pm 2,51$) епізоду за годину) порівняно з пацієнтами без СОАС (середній АГІ ($3,02 \pm 0,25$) епізоду за годину) мали значно вищий індекс маси тіла ($35,20 \pm 0,57$ проти $30,60 \pm 0,79$) кг/м²; $p < 0,001$), рівень глюкози в крові ($107,2 \pm 2,2$ проти $98,0 \pm 2,5$) мг/дцл; $p = 0,045$), рівень сечової кислоти ($6,17 \pm 0,10$ проти $5,5 \pm 0,3$) мг/дцл; $p = 0,048$) та індекс маси міокарда лівого шлуночка ($115,8 \pm 2,39$ проти $104,60 \pm 4,56$) г/м²; $p = 0,035$). Також пацієнти з АГ та СОАС порівняно з пацієнтами з АГ без СОАС мали більшу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу (ШППХел) ($11,19 \pm 0,20$ проти $10,10 \pm 0,41$) м/с, $p = 0,014$) та вищий центральний систолічний АТ ($133,43 \pm 1,67$ проти $125,22 \pm 3,41$) мм рт. ст.; $p = 0,027$). Протягом 10 міс у пацієнтів з АГ та СОАС, які отримували CPAP-терапію, спостерігалася статистично значуще зниження ШППХел (з $12,20 \pm 0,63$ до $10,05 \pm 0,43$) м/с; $p = 0,009$) з досягненням нормального рівня (< 10 м/с) у 60,9 % пацієнтів, зниження офісного систолічного АТ (з $143,8 \pm 132,7$ до $132,70 \pm 2,33$) мм рт. ст.; $p = 0,021$) та діастолічного АТ (з $93,80 \pm 3,31$ до $86,0 \pm 3,19$) мм рт. ст.; $p = 0,012$) з досягненням цільових рівнів. У пацієнтів знизився центральний систолічний АТ (з $130,30 \pm 3,97$ до $119,70 \pm 2,97$) мм рт. ст.; $p = 0,012$) та знизився центральний діастолічний АТ (з $94,70 \pm 3,31$ до $87,10 \pm 2,36$) мм рт. ст.; $p = 0,013$).

Висновки. Комбінація терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах і антигіпертензивної терапії поліпшує еластичність артерій і допомагає досягти цільового рівня АТ у пацієнтів із АГ та СОАС середнього і тяжкого ступеня.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, синдром обструктивного апное сну, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, артеріальний тиск, жорсткість артерій, швидкість поширення пульсової хвилі.

Протягом останніх десятиліть синдром обструктивного апное сну (СОАС) було визнано незалежним фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), а також спостерігалася висока поширеність СОАС у пацієнтів із рефрактерною АГ. СОАС – це розлад дихання, що характеризується повторюваним порушенням вентиляції під час сну, що викликає неадекватний тонус м'язів дихальних шляхів і колапс глоткових дихальних шляхів. Пауза в диханні, пов'язана з постійною вентиляцією. Обструктивне гіпноное – це зменшення, але не повне припинення вентиляції, пов'язане зі зниженням насичення киснем [1].

Поширеність помірних та тяжких розладів дихання уві сні (індекс апное-гіпноное (АГІ) ≥ 15 епізодів за годину) серед 30–49-річних чоловіків становить 10 %; серед чоловіків віком 50–70 років – 17 %; серед жінок віком 30–49 років – 3 % і серед жінок віком 50–70 років – 9 % [2]. Виявлення СОАС є надзвичайно важливим у пацієнтів з АГ. Ці два стани часто співіснують (до 50 % пацієнтів з АГ мають супутній СОАС), і СОАС є поширеним фактором підвищення АТ у пацієнтів із резистентною АГ [3]. СОАС може підвищити ризик серцево-судинних захворювань через ініціювання або прогресування АГ, розвиток атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, аритмії, інфаркту міокарда та інсульту [4]. Однією з причин цього є підвищена жорсткість артерій. Але наявних на теперішній час даних недостатньо, оскільки в проведені дослідження залучали різні категорії пацієнтів [5–10].

Діагноз СОАС можна встановити за допомогою двох рекомендованих методів об'єктивного тестування: полісомнографія в лабораторії сну та/або (амбулаторне) домашнє тестування за допомогою портативних моніторів [11]. Портативні монітори можна використовувати для діагностики СОАС, якщо вони використовуються як частина комплексної оцінки сну в пацієнтів із високою ймовірністю середнього та тяжкого СОАС [12].

Дихання з позитивним тиском у дихальних шляхах (РАР) є методом вибору для лікування легкого, середнього та тяжкого СОАС [12]. Безперервна СРАР-терапія показана для лікування середнього і тяжкого СОАС як стандарт та СОАС легкого ступеня як варіант, а також як додаткова терапія до лікування для зниження артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ та СОАС [11]. Незважаючи на загальне використання на практиці, вплив СРАР-терапії на зміни жорсткості артерій у цих пацієнтів не досліджувався.

Мета роботи – оцінити зміни жорсткості артерій у хворих з артеріальною гіпертензією і синдромом обструктивного апное сну та можливості її

корекції за допомогою терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (СРАР-терапії).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 185 пацієнтів із АГ віком ($49,8 \pm 0,8$) року, з них 36 (19,5 %) жінок та 149 (80,5 %) чоловіків, які перебували в спеціалізованому відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України». АГ діагностували як значення офісного систолічного артеріального тиску (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) > 90 мм рт. ст. [13] або як приймання антигіпертензивних препаратів.

У дослідження не залучали пацієнтів віком ≥ 80 років, пацієнтів з будь-якою іншою вторинною формою АГ, з іншими формами розладів дихання уві сні (хронічне обструктивне захворювання легень, астма, гіповентиляція, пов'язана з нервово-м'язовими розладами, виражена серцева недостатність з розладами дихання Чейна – Стокса), з інфарктом міокарда та інсультом протягом 3 місяців, декомпенованим цукровим діабетом (рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) > 11 %), тяжкою хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/(хв \cdot 1,73 м 2)), постійною або стійкою фібриляцією передсердь, психічними розладами та зловживанням алкоголем.

Суб'єктивну сонливість оцінювали за шкалою сонливості Епворта (ESS), яка визначала схильність до засинання під час восьми типових денних ситуацій [14]. Рівень у діапазоні 0–9 вважається нормальним, а значення показника в діапазоні 10–24 свідчить про надмірну щоденну сонливість.

Параметри часу сну реєстрували за допомогою двоканального портативного монітора (SOMNOcheck micro, Weinmann, Німеччина).

Носовий дихальний потік через ніс і звуки хрипіння реєструвалися носовою канюлею Respiratory Flow/Snore з датчиком тиску у вимірювальному пристрої за допомогою коливань тиску в ніздрях.

За допомогою пульсоксиметричного датчика (CMS 50B) і плетизмограми вимірювали насичення крові киснем (SaO_2) і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Для кожної пульсової хвилі було зафіксовано кілька значень показника насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) (алгоритм розділеної пульсової хвилі).

Дані були зібрані та збережені за допомогою програмного забезпечення SOMNOlab. Апное визначалося як пауза потоку у верхніх дихаль-

них шляхах щонайменше на 10 секунд у зв'язку з десатурацією кисню (> 3–4 %) та/або збудженнями. Обструктивне апное визначалося як припинення потоку повітря із збереженням торако-абдомінальних рухів. Гіпопное визначалося як зменшення більш ніж на 50 % ороназального повітряного потоку, що тривало понад 10 секунд, пов'язане з десатурацією кисню та/або збудженнями [15].

АГІ визначався як кількість епізодів апное та гіпопное за годину сну. Індекс десатурації кисню вказує на кількість епізодів десатурації кисню за годину сну.

Діагноз СОАС був підтверджений у пацієнтів із кількістю обструктивних епізодів (апное, гіпопное та пробудження, пов'язані з респіраторними подіями) понад 15 епізодів за годину або понад 5 за годину в пацієнтів, які повідомили про будь-який із таких станів: денна сонливість; ненавмисні епізоди сну під час неспання; сон, що не дає відчуття «свіжості»; втома; безсоння; пробудження із затримкою дихання, задуха; або партнер по ліжку описує гучне хрипіння, переривання дихання або те й інше під час сну пацієнта [16].

Відповідно до рекомендацій тяжкість СОАС визначали як СОАС легкого ступеня, коли АГІ становить ≥ 5 і < 15 епізодів за годину, помірного – у разі АГІ ≥ 15 і ≤ 30 , і тяжкого – у разі АГІ > 30 епізодів за годину.

Добове моніторування АТ проводили портативним вимірювачем АТ АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) на недомінантній руці протягом 24 год за стандартною методикою. Вимірювання виконували з інтервалом 15 хв протягом дня та кожні 30 хв протягом ночі. Для контролю якості методу розглядали щонайменше 70 % успішних вимірювань АТ у денний і нічний періоди [13].

Для аналізу пульсової хвилі використовували пристрій SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) для оцінки жорсткості артерій: пульсові хвилі на плечовій артерії реєстрували за допомогою тонометра тиску з програмним забезпеченням пристрою [17]. Тиск застосовували до променевої артерії за допомогою датчика високої точності, через який реєструвалися пульсові хвилі. Середні значення приблизно 10 радіальних пульсових хвиль використовували для генерації форми центрального тиску в аорті з перевіреною математичною функцією передачі [18]. Індекс аугментації (AIx) розраховували за стандартною формулою як різницю між другим (P2) і першим систолічним піком тиску (P1), виражену у відсотках від центрального пульсового АТ:

$$AIx (\%) = [(P2 - P1)/PP] \cdot 100.$$

Усі значення AIx були скориговані до ЧСС 75 за 1 хв. Щоразу проводили кілька оцінок AIx, і

вимірювання з найвищим індексом оператора використовували для статистичного аналізу.

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) визначали як швидкість, з якою хвиля тиску поширюється між двома точками на відомій відстані одна від одної. Стандартні вимірювання проводили шляхом запису хвилі тиску в сонній артерії з подальшим вимірюванням у стегновій (еластичного типу, ШППХел) та променевої (м'язового типу, ШППХм) артеріях, при цьому сигнал ЕКГ записувався одночасно за допомогою пристрою SphygmoCor. ШППХ розраховували автоматично з використанням довжини артеріального шляху між двома місцями запису та середньої різниці часу проходження.

Усі ехокардіографічні вимірювання проводили відповідно до рекомендованих стандартів Американського товариства ехокардіографії Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Хворі перебували в положенні лежачи на боці. Усі ехокардіографічні обстеження проводив один і той же кардіолог, який не мав інформації про наявність або відсутність СОАС. Виконували базові вимірювання розмірів лівого передсердя і лівого шлуночка в діастолу та систолу, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки лівого шлуночка, обчислення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ). Для розрахунку індексу ММЛШ (ІММЛШ) використовували стандартну формулу: ММЛШ ділили на площу поверхні тіла [19].

Усі пацієнти в підгрупі СРАР-терапії отримували титрування СРАР за допомогою настроювального пристрою протягом 1 ночі. Оптимальний тиск СРАР для кожного пацієнта було встановлено на мінімальному рівні тиску повітря, необхідному для усунення хрипіння, обструктивних респіраторних подій і обмеження повітряного потоку протягом 95 % ночі. Кожен пацієнт отримав стандартизовані інструкції на початку лікування СРАР. Потім цей фіксований оптимальний тиск підтримувався апаратом СРАР протягом усього дослідження. Прихильність до СРАР та АГІ автоматично вимірювалися вбудованим програмним забезпеченням відповідності пристроїв СРАР під час регулярного огляду в період спостереження. Вважається, що пацієнти належним чином дотримуються лікування СРАР, якщо середня тривалість використання СРАР становила принаймні 5 годин на ніч.

Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду перед залученням у дослідження. Усім пацієнтам проведено клінічне та спеціальне обстеження. Таким чином, вони були розділені на

групи хворих із СОАС (n=148) і хворих без СОАС (контрольна група, n=37). Усім пацієнтам призначали антигіпертензивні препарати згідно з рекомендаціями ESH/ESC 2013 р. з лікування артеріальної гіпертензії з урахуванням індивідуальних показань та переносимості різних препаратів. Усім пацієнтам з помірним і тяжким СОАС було рекомендовано СРАР-терапію, яку титрували в лабораторії сну до оптимального тиску, як описано вище.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS.21 (SPSS, США). Показники АТ та артеріальної жорсткості порівнювали в групах і підгрупах пацієнтів за допомогою незалежних t-тестів, оскільки дані мали нормальний розподіл. Для кореляційного аналізу використовували ранговий тест Спірмена. Зміни показників у межах групи – від вихідного рівня до

кінця спостереження – оцінювали за допомогою парного t-тесту. Значення p менше 0,05 вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було залучено 185 хворих з АГ. Їх було розділено на дві групи: із СОАС – 148 пацієнтів з СОАС, середній АГІ (38,1±2,5) епізоду за годину, і контрольна група – 37 пацієнтів без СОАС, середній АГІ (3,02±0,25) епізоду за годину (p<0,001). Пацієнти двох груп були порівнянні за віком, зростом, рівнем загального холестерину та офісним САТ і ДАТ. Вихідні клінічні характеристики пацієнтів із СОАС та контрольних груп представлено в *табл. 1*.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на початку дослідження

Показник	Контрольна група (n=37)	Пацієнти із СОАС (n=148)
Вік, роки	46,8±2,1	50,60±0,84
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,60±0,79	35,20±0,57**
Маса тіла, кг	93,40±2,54	107,20±1,79**
ЧСС за 1 хв	69,10±1,91	69,20±0,94
САТ, мм рт. ст.	138,40±3,66	145,60±1,67
ДАТ, мм рт. ст.	89,10±2,11	93,60±1,18
24-годинний САТ, мм рт. ст.	131,60±2,24	141,00±1,64*
24-годинний ДАТ, мм рт. ст.	79,50±1,61	84,70±1,11*
ШППХел, м/с	10,10±0,41	11,19±0,20*
Центральний САТ, мм рт. ст.	125,20±3,41	133,40±1,67*
ІММЛШ, г/м ²	104,60±4,56	115,80±2,39*
ММЛШ, г	227,00±11,12	262,50±6,44*
АГІ, епізодів за годину	3,02±0,25	38,10±2,51**
Оцінка за шкалою сонливості Епворта	6,81±0,64	9,76±0,46*
Найнижчий SpO ₂ під час сну, %	84,80±0,71	74,00±1,07**
Індекс десатурації, епізодів за годину	2,73±0,41	34,00±2,63**
Хропіння, %	13,0±3,79	31,60±2,21**
Креатинін, мг/дл	0,98±0,02	0,92±0,03
Загальний холестерин, мг/дл	218,8±10,8	201,4±4,6
Тригліцериди, мг/дл	200,4±60,4	270,4±113,8
Глюкоза крові натще, мг/дл	98,0±2,5	107,2±2,2*
Сечова кислота, мг/дл	5,5±0,3	6,17±0,10*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи: * p<0,05; ** p<0,001.

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів із СОАС середнього і тяжкого ступеня, які отримували СРАР-терапію (підгрупа А), та хворих із СОАС, які не отримували СРАР-терапію (підгрупа В), на початку дослідження

Показник	Підгрупа А (n=23)	Підгрупа В (n=29)
Вік, роки	50,60±1,87	54,20±1,59
Маса тіла, кг	118,7±4,8	105,10±3,52*
Індекс маси тіла, кг/м ²	37,70±1,42	34,80±1,11
Глюкоза крові натще, мг/дл	112,6±4,7	112,2±6,8
Сечова кислота, мг/дл	6,25±0,29	6,00±0,37
САТ, мм рт. ст.	143,8±4,1	151,10±4,59
ДАТ, мм рт. ст.	93,80±3,31	95,10±2,73
ІММЛШ, г/м ²	109,60±5,72	116,30±5,69
ЧСС за 1 хв	74,90±2,94	65,60±1,78
АП, епізодів за годину	64,2±6,8	33,37±3,15**
Найнижчий SpO ₂ , %	64,96±3,15	75,10±2,06*
Середній SpO ₂ , %	88,97±1,18	92,60±0,46*
Індекс десатурації, епізодів за годину	61,30±6,91	23,94±3,27**
ШППХел, м/с	12,22±0,63	11,17±0,47
ШППХм, м/с	9,43±0,30	9,03±0,29
Тиск аугментації, мм рт. ст.	6,48±1,24	12,21±1,46*
Центральний САТ, мм рт. ст.	130,26±3,97	140,21±4,52
Центральний ДАТ, мм рт. ст.	94,70±3,31	95,39±2,78
Центральний пульсовий АТ, мм рт. ст.	35,26±2,50	44,46±3,24*
AIx, %	16,09±2,43	26,54±2,28*
AIx75, %	15,87±2,12	21,60±2,47
ED, %	37,26±0,67	34,42±0,79*
SEVR, %	147,87±4,19	163,88±5,59*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи А: * p<0,05; ** p<0,001.

Пацієнти в групі із СОАС мали вищий індекс маси тіла (p<0,001), рівень сечової кислоти (p=0,048), рівень глюкози натщесерце (p=0,045), показник денної сонливості за шкалою Епворта (p=0,003), більшу частку осіб із цукровим діабетом (p<0,02) порівняно з контрольною групою.

Пацієнти обох груп мали однакові офісні рівні АТ (САТ (145,60±1,67) проти (138,40±3,66) мм рт. ст.; p=0,057 і ДАТ (93,60±1,18) проти (89,10±2,11) мм рт. ст.; p=0,073), але значно вищий 24-годинний САТ і ДАТ.

Пацієнти на початковому етапі в групі СОАС мали вищі показники ШППХел (на

(1,09±0,44) м/с; p=0,014) і центрального САТ (на (8,22±3,68) мм рт. ст.; p=0,027) порівняно з пацієнтами без СОАС. У пацієнтів контрольної групи ШППХел незалежно корелювала з віком (β=0,347; p=0,003), але водночас кореляції не виявлено в пацієнтів із СОАС. Центральний САТ у пацієнтів з СОАС був незалежно пов'язаний з діаметром лівого передсердя (β=0,014; p=0,016), ММЛШ (β=-0,036; p=0,029) і центральним тиском (β=0,087; p=0,022). У пацієнтів без СОАС таких кореляцій не виявлено.

За даними багатofакторного регресійного аналізу було встановлено, що денна сонливість у

Таблиця 3
Характеристика пацієнтів підгруп С і D на початку дослідження

Показник	Підгрупа С (n=29)	Підгрупа D (n=24)
Вік, роки	53,70±2,14	48,5±2,6
Маса тіла, кг	95,50±3,87	95,25±3,51
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,10±1,09	31,10±1,03
Глюкоза крові натще, мг/дл	113,40±4,72	113,01±6,90
Сечова кислота, мг/дл	6,25±0,29	6,00±0,37
САТ, мм рт. ст.	143,5±3,8	140,3±4,9
ДАТ, мм рт. ст.	89,0±2,7	91,0±2,8
ІММЛШ, г/м ²	111,5±5,27	104,7±5,39
ЧСС за 1 хв	65,7±1,8	64,8±1,9
АП, епізодів за годину	9,01±0,51	3,20±0,28**
Найнижчий SpO ₂ , %	81,30±1,07	85,00±0,89*
Середній SpO ₂ , %	93,80±0,31	94,50±0,29
Індекс десатурації, епізодів за годину	5,33±0,80	2,75±0,56*
ШППХел, м/с	10,94±0,37	10,29±0,37
ШППХм, м/с	9,00±0,24	8,91±0,36
Тиск аугментації, мм рт. ст.	9,90±1,28	8,71±1,39
Центральний САТ, мм рт. ст.	132,83±3,65	128,38±4,66
Центральний ДАТ, мм рт. ст.	90,21±2,73	92,00±2,89
Центральний пульсовий АТ, мм рт. ст.	42,62±2,16	36,38±2,77
AIx, %	22,17±2,37	22,28±2,16
AIx75, %	18,19±2,48	16,87±1,98
ED, %	33,92±0,77	33,43±0,74
SEVR, %	166,19±6,21	175,70±5,85

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи С: * p<0,05; ** p<0,001.

пацієнтів з СОАС була пов'язана зі структурним ремоделюванням міокарда лівого шлуночка та більш вираженою артеріальною жорсткістю: оцінка денної сонливості за шкалою Епворта незалежно корелювала з тривалістю хропіння ($\beta=-0,008$; $p=0,021$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($\beta=0,023$; $p=0,026$), ІММЛШ ($\beta=-0,037$; $p=0,039$), тривалістю викиду (ED) ($\beta=-0,020$; $p<0,001$) та коефіцієнтом субендокардіальної життєздатності (SEVR) ($\beta=-0,224$; $p=0,012$). Нічна гіпоксемія в пацієнтів із СОАС була пов'язана зі збільшенням жорсткості аорти та вищим центральним АТ: індекс десатурації незалежно корелював з AIx ($\beta=4,167$;

$p=0,009$), AIx75 ($\beta=-3,929$; $p=0,006$) і центральним ДАТ ($\beta=0,151$; $p=0,004$).

СОАС середнього та тяжкого ступеня діагностовано у 107 пацієнтів, яким була рекомендована СРАР-терапія. Із них 59 (55,1 %) пацієнтів отримали СРАР із середнім терапевтичним тиском ($7,87\pm 0,23$) ГПа; мінімальний тиск – 4,0 ГПа, максимальний тиск – 12,0 ГПа, медіана – 8,0 ГПа. За даними регресивного аналізу встановлено, що прихильність до СРАР-терапії незалежно пов'язана з масою тіла ($\beta=0,346$; $p=0,005$), індексом десатурації ($\beta=0,432$; $p=0,010$) та тривалістю хропіння ($\beta=0,369$; $p<0,001$).

Через 10 місяців проаналізовано дані 23 пацієнтів, які пройшли СРАР, оскільки 36 із 59 пацієнтів відмовилися від СРАР-терапії з різних причин.

Для оцінки впливу СРАР-терапії у 10-місячне спостереження було залучено 105 пацієнтів (віком $(51,96 \pm 1,04)$ року, 22 жінки (21 %)). Пацієнтів розділили на 4 підгрупи: А – пацієнти з АГ та СОАС, які отримували СРАР-терапію ($n=23$) із середнім терапевтичним тиском $(8,30 \pm 1,81)$ ГПа; В – пацієнти з АГ та СОАС без СРАР ($n=29$); С – пацієнти з АГ та СОАС легкого ступеня ($n=29$); D – пацієнти з АГ без СОАС (контрольна підгрупа, $n=24$). Вони отримували подібне медикаментозне лікування, яке передбачало інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (55 пацієнтів, 52,4 %), антагоністи кальцію (51 пацієнт, 48,6 %), β -адреноблокатори (66 пацієнтів, 62,9 %), діуретики (80 пацієнтів, 76,2 %), блокатори рецепторів ангіотензину II (44 хворих, 41,9 %), препарати центральної дії (8 пацієнтів, 7,6 %), блокатори α -адренорецепторів (2 пацієнти, 1,9 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (7 пацієнтів, 6,7 %).

Характеристика хворих у підгрупах на початку дослідження представлена в *табл. 2, 3*.

Пацієнти, які отримували СРАР-терапію (підгрупа А), мали більший АГІ, індекс десатурації, нижчий середній SpO_2 та найнижчий SpO_2 , тому що в них було тяжке обструктивне апное сну, яке потребувало терапії позитивним тиском у дихальних шляхах.

Показники офісного АТ, центрального АТ, віку, індексу маси тіла, ШППХ не відрізнялися між підгрупами А і Б. Таким чином, пацієнти з АГ та СОАС підгруп А і Б були зіставні за клінічними характеристиками (зокрема віком та АТ) і отримували еквівалентну антигіпертензивну терапію.

Пацієнти з легким СОАС (підгрупа С) і контрольної підгрупи (підгрупа D) також були порівнянні за початковими демографічними та клінічними параметрами (віком, офісним САТ і ДАТ та судинними характеристиками – ШППХ, центральний САТ), за винятком даних про сон: у підгрупі С порівняно з підгрупою D були вищий АГІ та вищий індекс десатурації (*див. табл. 3*). Вплив СРАР-терапії на ці та інші показники підсумовано в *табл. 4*.

СРАР-терапія в поєднанні з антигіпертензивною терапією знизилася офісний АТ із досягненням цільових значень САТ у 65,2 % пацієнтів і ДАТ – у 69,6 % пацієнтів та сприяла зниженню ЧСС (на $(7,70 \pm 2,82)$ за 1 хв). Крім того, через 10 місяців лікування в пацієнтів підгрупи СРАР-терапії зафіксовано помітне поліпшення еластичності артерій зі значним зниженням ШППХел (з $(12,20 \pm 0,63)$ до $(10,05 \pm 0,43)$ м/с; $p=0,009$) із

досягненням нормальних значень (< 10 м/с) у 14 (60,9 %) пацієнтів. Зміни центрального тиску були зіставні зі змінами офісного АТ зі значним зниженням центрального САТ (на $(10,50 \pm 3,84)$ мм рт. ст.; $p=0,012$) та центрального ДАТ (на $(7,61 \pm 2,82)$ мм рт. ст.; $p=0,013$). Подібне статистично значуще поліпшення відзначено і для показників міокардіальної перфузії: підвищення SEVR ($p=0,006$) та зниження ED ($p=0,007$).

ШППХел знижується більш виражено в пацієнтів, які мають вищий його початковий рівень. За результатами багатофакторного регресійного аналізу абсолютне значення зниження тиску аугментації (AuP) ($\beta=0,266$; $p<0,001$), вихідний рівень сечової кислоти в сироватці крові ($\beta=-0,347$; $p=0,028$), жіноча стать ($\beta=-0,584$; $p=0,001$) і початковий АІх75 ($\beta=0,667$; $p=0,001$) були визначені як незалежні фактори, що сприяли зниженню центрального САТ після 10 місяців СРАР-терапії в поєднанні з антигіпертензивним лікуванням.

На відміну від підгрупи А, у пацієнтів підгрупи В ($n=29$) САТ також статистично значуще знизився (на $(9,21 \pm 4,10)$ мм рт. ст., з $(151,1 \pm 4,59)$ до $(141,9 \pm 4,12)$ мм рт. ст.; $p=0,033$), але його середній рівень був вищий за цільовий (< 140 мм рт. ст.) наприкінці періоду спостереження. Цільові значення САТ були досягнуті в 17 (58,6 %) пацієнтів, ДАТ – у 13 (44,8 %) пацієнтів. Динаміка еластичності артерій у пацієнтів підгрупи В була протилежною від такої в пацієнтів підгрупи А: ШППХел статистично значуще зросла (на $(1,06 \pm 0,48)$ м/с; з $(11,17 \pm 0,47)$ до $(12,15 \pm 0,49)$ м/с; $p=0,036$; *рисунк*). У пацієнтів з АГ та СОАС, які отримували СРАР-терапію, рівень ШППХел перевищував нормальне значення (< 10 м/с) у 21 (75,9 %) пацієнта. Статистично значущих змін інших показників гемодинаміки не виявлено. Початковий рівень ШППХел ($\beta=1,098$; $p<0,001$) був незалежним фактором підвищення ШППХел через 10 місяців спостереження.

У хворих підгрупи С ($n=29$) протягом 10 місяців антигіпертензивного лікування динаміки офісного АТ не зафіксовано, спостерігалася незначне підвищення САТ (з $(143,45 \pm 3,77)$ до $(145,93 \pm 3,20)$ мм; $p=0,58$) і ДАТ (з $(89,03 \pm 2,70)$ до $(90,31 \pm 2,68)$ мм рт. ст.; $p=0,687$). Наприкінці періоду спостереження САТ перевищував цільовий рівень у 18 (62,1 %) пацієнтів, а ДАТ – у 17 (58,6 %) пацієнтів. ШППХел зросла на $(1,14 \pm 0,44)$ м/с, з $(10,94 \pm 0,37)$ до $(12,18 \pm 0,49)$ м/с; $p=0,015$). Початковий рівень AuP ($\beta=1,774$; $p=0,031$), вік ($\beta=0,867$; $p=0,003$) і початкове значення АІх ($\beta=-1,507$; $p=0,043$) були ідентифіковані як незалежні фактори, що сприяють збільшенню ШППХел через 10 місяців подальшого спостереження.

Таблиця 4

Зміни показників гемодинаміки через 10 місяців лікування СРАР у пацієнтів з АГ та СОАС середнього і важкого ступеня

Показник	До лікування (n=23)	Через 10 міс (n=23)
Офісний САТ, мм рт. ст.	143,8±4,1	132,70±3,19*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	93,80±3,31	86,00±2,33*
Офісна ЧСС, мм рт. ст.	74,90±2,94	67,2±3,19*
ШППХел, м/с	12,22±0,63	10,05±0,43*
ШППХм, м/с	9,43±0,30	8,71±0,31
Центральний САТ, мм рт. ст.	130,30±3,97	119,7±2,97*
Центральний ДАТ, мм рт. ст.	94,70±3,31	87,1±2,36*
Центральний пульсовий АТ, мм рт. ст.	35,30±2,50	33,7±2,08
Аугментаційний тиск, мм рт. ст.	6,48±1,24	6,39±1,42
Alx, %	16,09±2,43	17,30±3,60
Alx75, %	15,87±2,12	13,52±2,99
ED, %	37,30±0,67	34,50±1,09*
SEVR, %	147,90±4,19	168,20±7,39*
АГІ, епізодів за годину	64,20±6,81	3,10±0,65**
Найнижчий SpO ₂ , %	65,00±3,15	85,80±0,91**
Середній SpO ₂ , %	89,00±1,18	95,50±0,22**
Індекс десатурації, епізодів за годину	61,30±6,91	8,00±1,42**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування: * p<0,05; ** p<0,001.

Таблиця 5

Зміни ШППХел за 10 місяців лікування в досліджуваних підгрупах пацієнтів

Показник	Підгрупа А (n=23)	Підгрупа В (n=29)	Підгрупа С (n=29)	Підгрупа D (n=24)
ШППХел, м/с				
До лікування	12,22±0,63	11,17±0,47	10,94±0,37	10,29±0,37
Через 10 міс	10,05±0,43	12,15±0,49	12,18±0,49	9,80±0,45
p	0,009	0,036	0,015	НЗ

НЗ – статистично незначуще.

У пацієнтів підгрупи D (n=24) динаміка офісного АТ була незначною, але середнє значення САТ досягало цільового рівня (від (140,29±4,92) до (138,50±4,31) мм рт. ст.; p=0,643), а ДАТ дещо перевищував цільовий рівень (від (90,59±2,79) до (90,92±2,99) мм рт. ст.; p=0,990) наприкінці спостереження. Цільові рівні офісного САТ були досягнуті у 15 (62,5 %) пацієнтів, офісного ДАТ – у 13 (54,2 %) пацієнтів. ШППХел знизилася незначно (на (0,49±0,40) м/с; з (10,29±0,37) до

(9,80±0,45) м/с; p=0,228) з досягненням нормального значення (< 10 м/с). Нормальний рівень цього показника відзначено у 14 (58,3 %) пацієнтів. Динаміка ШППХел статистично значуще не корелювала з іншими факторами (табл. 5).

Зміни еластичності судинної стінки в підгрупах пацієнтів відрізнялися. Так, у підгрупі А, тобто в пацієнтів, які отримували СРАР-терапію, зафіксовано статистично значуще поліпшення еластичності судинної стінки за рахунок зниження

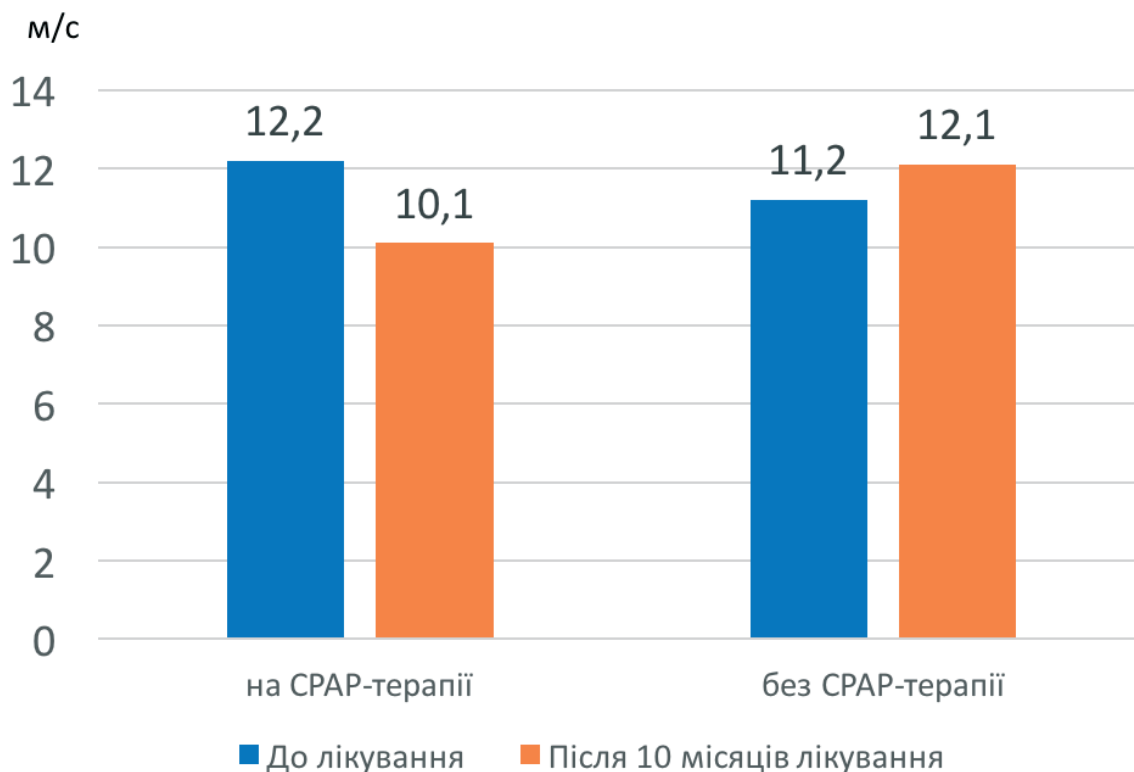


Рисунок. Зміни ШППХел у пацієнтів з АГ та СОАС, які отримували і які не отримували CPAP-терапію, через 10 місяців спостереження.

ШППХел через 10 місяців CPAP-терапії: з $(12,22 \pm 0,63)$ до $(10,05 \pm 0,43)$ м/с; $p=0,009$ (див. табл. 5).

Водночас у пацієнтів підгрупи Б з АГ та СОАС середнього і важкого ступеня через 10 місяців медикаментозної терапії ШППХел підвищилася з $(11,17 \pm 0,47)$ до $(12,15 \pm 0,49)$ м/с; $p=0,036$. Така ж ситуація була в підгрупі С: у хворих із СОАС легкого ступеня та АГ ШППХел збільшилася з $(10,94 \pm 0,37)$ до $(12,18 \pm 0,49)$ м/с; $p=0,015$. У підгрупі D (контрольна) не було статистично значущих змін ШППХел.

Можна сказати, що лікування хворих із АГ та СОАС на основі CPAP-терапії в поєднанні з антигіпертензивними препаратами приводило до поліпшення еластичності судинної стінки, тобто мало позитивний вплив на ураження органів-мішеней.

ОБГОВОРЕННЯ

Збільшення жорсткості артерій є складним процесом, який відображає стан артерій і пов'язаний із розвитком та прогресуванням атеросклерозу в різних частинах артеріального русла [21]. Жорсткість артерій також пов'язана з

прогресуванням ураження органів-мішеней, таких як пошкодження нирок, ретинопатія, ураження міокарда та гіперперфузія скелетних м'язів [22–24]. У поточних рекомендаціях щодо АГ жорсткість артерій розглядається як предиктор серцево-судинних подій [25–30], таких як інфаркт міокарда, інсульт і серцева недостатність, незалежно від інших традиційних факторів ризику, зокрема АГ [31].

Багато факторів ризику та патофізіологічних механізмів, що пов'язують артеріальну жорсткість із серцево-судинними захворюваннями, присутні в пацієнтів із СОАС (у тому числі ожиріння та АГ). Параметри артеріальної жорсткості допомагають розділити хворих на пацієнтів з низьким та високим серцево-судинним ризиком при додаванні до традиційних факторів ризику, а також визначити пацієнтів із підозрою на субклінічне ураження органів-мішеней [32–34].

Таким чином, підвищена жорсткість артерій може відігравати певну роль у підвищенні ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СОАС. Рання діагностика артеріальної жорсткості дозволяє передбачити клінічне ураження органів-мішеней шляхом модифікації серцево-судинних факторів ризику. А оцінка артеріальної жорсткості в пацієнтів з АГ та СОАС може бути ефективним

методом моніторингу прогресування захворювання й ефективності лікування.

Існують деякі дослідження для оцінки артеріальної жорсткості в пацієнтів із СОАС, але їх результати суперечливі, оскільки в них залучали різних пацієнтів. Враховуючи високу поширеність СОАС серед хворих на АГ, ми відібрали пацієнтів із діагностованою есенціальною АГ.

Так, у дослідженні A. Noda та співавторів було показано, що тиск аугментації (AuP) та індекс аугментації (AIX) були значно вищими в пацієнтів із СОАС, ніж у контрольній групі ((9,0±4,1) проти (6,4±3,4) мм рт. ст.; $p<0,001$ та (23,5±8,7) проти (18,6±9,0) %; $p=0,020$ відповідно). AuP також був значно вищим у пацієнтів із АГ ((11,4±3,5) мм рт. ст.; $n=14$; $p<0,001$) або пацієнтів із СОАС та нормальним рівнем АТ ((7,9±3,9) мм рт. ст.; $n=31$; $p=0,013$), ніж у контрольній групі; крім того, він був значно вищим у пацієнтів з АГ та СОАС, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем АТ і СОАС ($p=0,032$). AuP статистично значуще знизився в 19 пацієнтів із СОАС, які отримували СРАР-терапію [35]. Таким чином, у цьому дослідженні зіставили пацієнтів із АГ та пацієнтів з нормальним АТ, на відміну від нашого дослідження, де всі залучені пацієнти були з АГ.

У дослідженні С.Е. Korcarz було показано, що пацієнти з СОАС та без СОАС мали однакові офісний САТ (122,8 проти 119,1 мм рт. ст., $p=0,100$) і ДАТ (77,1 проти 77,4 мм рт. ст.; $p=0,834$) і ШППХел (9,06 проти 8,51 м/с; усі $p>0,10$), ймовірно, тому що 61,2 % пацієнтів із СОАС і 32,5 % пацієнтів без СОАС приймали антигіпертензивні препарати ($p=0,014$). Крім того, пацієнти з розладами дихання уві сні мали легкий СОАС (17,6 проти 2,2 епізоду за годину) порівняно з пацієнтами без розладів дихання уві сні. Було зроблено висновок, що несприятливий вплив нічної десатурації кисню на ШППХел спостерігався серед людей з нормальним тиском і посилювався з віком [36].

У нашому дослідженні пацієнти з АГ та СОАС порівняно з пацієнтами без СОАС мали статистично значуще вищі ШППХел та центральний САТ, і ми виявили погіршення цих параметрів протягом 10 місяців без відповідного лікування СРАР.

СОАС визначено як «модифікований» фактор ризику, а підвищена артеріальна жорсткість є одним із механізмів його несприятливого впливу.

L.F. Drager та співавтори дослідили 24 пацієнтів із тяжким СОАС без супутніх захворювань, які не отримували жодного лікування або СРАР-терапії протягом 4 місяців. Пацієнтам було проведено лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах. Дослідники виявили значне зменшення артеріальної жорсткості за оцінкою

ШППХ ((10,4±1,0) проти (9,3±0,9) м/с; $p<0,001$) [37].

M. Kohler та співавтори в іншому рандомізованому клінічному дослідженні виявили, що АІх значно знизився з 14,5 до 9,1 % у пацієнтів із помірним або тяжким СОАС після 4 тижнів лікування СРАР порівняно з плацебо [38]. На противагу цьому, A. Jones та співавтори не виявили суттєвого зниження АІх ((15,5±11,9) проти (16,6±11,7) %; $p=0,08$) у 43 пацієнтів з АГІ > 15 епізодів за годину через 12 тижнів СРАР-терапії або плацебо. Важливим обмеженням цього дослідження та, можливо, причиною відсутності значного впливу СРАР на АІх була дуже низька прихильність до СРАР-терапії – лише 3 години на ніч [39]. Низка дослідників вивчали вплив СРАР-терапії та СОАС на когнітивні порушення в пацієнтів. У нашому дослідженні такий аналіз не проводили [40–42].

У нашому дослідженні поєднання СРАР-терапії та медикаментозного лікування сприяло досягненню цільового офісного рівня АТ на відміну від пацієнтів із СОАС без СРАР-терапії. Таким чином, якщо величина зниження САТ, що спостерігається в нашому дослідженні, все ще зберігається протягом тривалого періоду, це може поліпшити прогноз у пацієнтів з АГ.

Наше дослідження додало нові дані до міркувань щодо потенційної значущості СОАС та його лікування за допомогою СРАР-терапії в пацієнтів з АГ. По-перше, наші дані підтвердили, що СОАС сприяє підвищенню серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ через негативний кардіометаболічний профіль і підвищення артеріальної жорсткості. По-друге, наші дані показали, що довготривала терапія СРАР у поєднанні з антигіпертензивним лікуванням зменшувала жорсткість артерій і сприяла досягненню якісного контролю АТ. По-третє, наявність СОАС навіть легкого ступеня сприяла прогресуванню артеріальної жорсткості та перешкождала досягненню цільового рівня АТ, незважаючи на антигіпертензивну терапію у хворих на АГ.

З огляду на це, наші результати можуть становити клінічне значення та можуть мати важливий економічний вплив на систему охорони здоров'я через високу поширеність обструктивного апное уві сні в пацієнтів з АГ [1, 2].

Сильними сторонами нашого дослідження є: набір достатнього розміру вибірки пацієнтів; 10-місячне спостереження із СРАР-терапією та без неї; залучення відібраних пацієнтів без супутніх захворювань, які зазвичай спостерігаються в пацієнтів з гіпертонічною хворобою; можливість узагальнення результатів дослідження.

Наше дослідження мало кілька потенційних обмежень. По-перше, це було пілотне дослідження в одному центрі. По-друге, пацієнти в підгрупі СРАР-терапії мали дещо більш тяжкий СОАС на початковому рівні, як за рівнем АГІ, так і за показником SpO₂, що був нижчим, та вищою денною сонливістю, ніж у підгрупі без СРАР-терапії.

ВИСНОВКИ

1. Наявність синдрому обструктивного апное сну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією пов'язана зі збільшенням артеріальної жорсткості та рівня центрального систолічного артеріального тиску, а також з більшими труднощами в досягненні цільового рівня артеріального тиску при традиційному медикаментозному лікуванні.

2. Пацієнти з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну мали вищий

рівень глюкози і сечової кислоти натще та вищий серцево-судинний ризик.

3. Поєднання терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах з антигіпертензивним лікуванням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну середнього і тяжкого ступеня сприяло досягненню цільового рівня артеріального тиску й позитивно впливало на еластичність артерій і рівень центрального артеріального тиску.

4. Синдром обструктивного апное сну негативно впливає на жорсткість артерій.

Обмеження дослідження. Невелика кількість пацієнтів, дослідження одноцентрове.

Перспективи. Подальші дослідження терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах на тлі антигіпертензивного лікування пацієнтів із АГ та супутньою патологією, такою як ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, допоможуть розглянути перспективи впливу СРАР-терапії на прогноз пацієнтів із СОАС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, план дослідження – Ю.С.; збір матеріалу – О.Р., Н.К.; статистичний аналіз даних – О.Р., Н.К., О.Т.; написання статті – О.Р.; редагування статті, формулювання висновків – Ю.С., Н.К.

Література

- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008 Sep 2;118(10):1080-111. doi: 10.1161/Circulation.AHA.107.189375. Epub 2008 Aug 25.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013 Apr 14.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
- Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol*. 2014;63(1):3-8. doi: 10.1016/j.jcc.2013.08.009. Epub 2013 Sep 29.
- Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H et al. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:1063-73. Epub 2009 Dec 29. doi: 10.2147/vhrm.s8300.
- Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol*. 2003 Sep;10(5):487-93. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00658.x
- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3407-12. DOI: 10.1378/chest.128.5.3407
- Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):613-8. Epub 2005 May 18. DOI: 10.1164/rccm.200503-340OC
- Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2007 Jan;25(1):141-6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32801092c1
- Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S, Kostopoulos C, Lekakis J, Safar M E, Blacher J. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertens*. 2008 Jun;22(6):415-22. Epub 2007 Dec 13. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002318
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra

- A, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76. PMID: PMC2699173
12. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47 PMID: PMC2556918
 13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redo'n J., Zanchetti A. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension*. 2013, 31:1281–1357 doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
 14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540
 15. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
 16. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
 17. SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Australia (www.atcor-medical.com)
 18. Chen CH, Nevo E, Fetis B, P H Pak, F C Yin, W L Maughan, D A Kass et al: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827–1836 DOI: 10.1161/01.cir.95.7.1827
 19. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster Patricia A Pellikka, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014
 20. Dustan HP. 50th anniversary historical article: hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 595–597. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00069-8
 21. Cruickshank JK, Rezailashkajani M, Goudot G. Arterial stiffness, fatness, and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? *Hypertension*. 2009 Apr; 53(4): 602-4. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA. 108.128033. Epub 2009 Mar 9.
 22. Ikonomidis I1, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2008 Jul; 21(7):806-13. doi: 10.1038/ ajh.2008.172. Epub 2008 May 22.
 23. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Sifakas N et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009 May;22(5):525-30. doi: 10.1038/ajh.2009.35. Epub 2009 Mar 5.
 24. G. Mule', S. Cottone, A. Vadala', V. Volpe, G. Mezzatesta, Mongiovi R, Piazza G, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Internal Med*. 2004; 256: 22–29 doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01338.x.
 25. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Tauqeer Ali, Jason G Umans, Barbara V Howard. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007 Jul; 50(1): 197-203. DOI: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.107.089078
 26. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18.
 27. Tine Willum Hansen, Jan A. Staessen, Christian Torp-Pedersen, Susanne Rasmussen, Lutgarde Thijs Hans Ibsen, Jørgen Jeppesen. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population. *Circulation*. 2006; 113:664-670. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.579342
 28. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Tomoki Shokawa, Hideya Yamamoto, Chikako Ito, Hideo Sasaki. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men *Circ J*. 2009. Vol. 73. No. 3. P. 549–553. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0492
 29. Laurent S, Alivon M, Beausnier H, Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med*. 2012 Jun;44 Suppl 1:S93-7. doi: 10.3109/07853890.2011.653398.
 30. Muiens ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Rosei CA. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. *J Hypertens*. 2010 Sep;28(9):1935-43. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b4a55.
 31. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML Maarten A D H Schalekamp, Roland Asmar, Robert S Reneman, Arnold P G Hoeks, Monique M B Breteler, Jacqueline C M Witteman. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.555235
 32. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2254-62. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.541078
 33. Ikonomidis I, Lekakis J, Stamatelopoulos K, Markomihelakis N, Kaklamanis PG, Mavrikakis M. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantides-Behcet's disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):1075-81. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.042
 34. M Eren, S Gorgulu, N Uslu, S Celik, B Dagdeviren Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart*. 2004 Jan; 90(1): 37–43. DOI: 10.1136/heart.90.1.37
 35. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, Yasuma F, Murohara T, Yokota M, Koike Y. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2008 Jun;31(6):1109-14. doi: 10.1291/hyres.31.1109.

36. Korcarz CE, Gepner AD, Peppard PE, Young TB, Stein JH. The Effects of Sleep-Disordered Breathing on Arterial Stiffness are Modulated by Age. *Sleep*. 2010 Aug;33(8):1081-5. DOI: 10.1164/rccm.200703-500OC
37. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger E M, Lorenzi G F. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-12. DOI: 10.1164/rccm.200703-500OC
38. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling J R, Davies R J O. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008;32:1488-96. DOI: 10.1183/09031936.00026608
39. Jones A, Vennelle M, Connell M, Graham McKillop, David E Newby, Neil J Douglas, Renata L Riha. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. *Sleep Med* 2013;14:1260-5 DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.786
40. Kirsch DB. Obstructive Sleep Apnea. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020 Aug;26(4):908-928. doi: 10.1212/CON.0000000000000885. PMID: 32756228.
41. Wang G, Goebel JR, Li C, Hallman HG, Gilford TM, Li W. Therapeutic effects of CPAP on cognitive impairments associated with OSA. *J Neurol*. 2020 Oct;267(10):2823-2828. doi: 10.1007/s00415-019-09381-2. Epub 2019 May 20. PMID: 31111204.
42. Laczay B, Faulx MD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3785. doi: 10.3390/jcm10173785. PMID: 34501232; PMCID: PMC8432034.

Influence of therapy continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

O.L. Rekovets¹, Yu.M. Sirenko¹, N.A. Krushynska², O.O. Torbas¹

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

² O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess the arterial stiffness changes in patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea (OSA) and possibilities of its correction by continuous positive airway pressure (CPAP)-therapy.

Materials and methods. 185 patients with mild and moderate AH (49.8±0.8 years old) were enrolled in the study and divided into groups: 1st group – patients who had OSA (n=148), 2nd group – patients without OSA (control group, n=37). They underwent clinical and special examination: unattended somnography by dual-channel portable monitor device, estimation of daily sleepiness by Epworth Sleepiness Scale, office and ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography and applanation tonometry. In 10 months follow-up study were included 105 patients, who were divided into 4 subgroups: A – patients with moderate to severe OSA on CPAP (n=23); B – patients with moderate to severe OSA without CPAP (n=29); C – patients with mild OSA (n=29); D – patients without OSA (controls, n=24). All patients received similar antihypertensive therapy according to 2013 ESH/ESC Guidelines.

Results and discussion. Patients with AH and OSA (mean apnea-hypopnea index (AHI) 38.10±2.51 event/h) in comparison with patients without OSA (mean AHI 3.02±0.25 event/h) had significantly higher body mass index (35.20±0.57 vs 30.60±0.79 kg/m, p<0.001), blood glucose level (107.2±2.2 vs 98.0±2.5 mg/dl, p=0.045), uric acid level (6.17±0.10 vs 5.5±0.3 mg/dl, p=0.048) and left ventricular mass index (LVMI) (115.80±2.39 vs 104.60±4.56 g/m, p=0.035). Also the patients with AH and OSA in comparison with patients without OSA had higher carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf) (11.19±0.20 vs 10.10 m/s, p=0.014) and central systolic blood pressure (CSBP) (133.43±1.67 vs 125.22±3.41 mm Hg, p=0.027). During 10 month follow-up in patients with AH and OSA on CPAP-therapy there were significantly decrease of PWVcf (from 12.20±0.63 to 10.05±0.43 m/s, p=0.009) with achievement of normal level (<10 m/s) in 60.9 % patients, office systolic blood pressure (from 143.8±132.7 to 132.70±2.33 mm Hg, p=0.021) and diastolic blood pressure (from 93.80±3.31 to 86.00±3.19 mm Hg, p=0.012) with achievement of target levels. In patients central systolic BP decreased (from 130.30±3.97 to 119.70±2.97 mm Hg, p=0.012) and diastolic BP decreased (from 94.70±3.31 to 87.10±2.36 mm Hg, p=0.013).

Conclusions. Combination of continuous positive airway pressure (CPAP)-therapy and antihypertensive treatment had decrease of arterial stiffness and helps to achieve target blood pressure in patients with AH and moderate to severe OSA.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, blood pressure, arterial stiffness, pulse wave velocity.

УДК 616.153.922-008.61-036-073+613.263
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.5-6.3036>

Клініко-лабораторні паралелі у хворих з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією на тлі порушень вуглеводного обміну

О.І. Мітченко, К.О. Тімохова

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

Мета роботи – дослідити клініко-лабораторні паралелі у хворих із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією (СГ) залежно від ступеня порушень вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. Протокол дослідження охопив 97 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією на тлі коморбідної патології (цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння). Хворі були розподілені на дві групи залежно від супутньої коморбідної патології. Групу з ожирінням було додатково розділено на дві підгрупи (2А та 2Б) залежно від наявності порушення толерантності до глюкози.

Результати та обговорення. У групі з ЦД було виявлено прямі кореляційні зв'язки між вуглеводними та ліпідними порушеннями, а також високу залежність рівня атерогенності ліпідного профілю від ступеня дестабілізації ЦД. У групі з ожирінням II–III ступеня значущої кореляції між показниками індексу маси тіла, окружності талії та порушеннями в ліпідному профілі не виявлено. Після розділення групи з ожирінням на підгрупи 2А та 2Б значущих відмінностей щодо клінічної характеристики та ліпідного профілю не виявлено, також не зафіксовано кореляційних зв'язків між порушеннями вуглеводного обміну та ліпідними порушеннями.

Висновки. Група пацієнтів із «можливою» СГ (з рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $\geq 5,0$ ммоль/л) є гетерогенною та може містити хворих із вторинною дисліпідемією на тлі дестабілізації коморбідної патології. Частота виявлення «можливої» СГ за критерієм «ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л» була більшою в пацієнтів із маніфестацією ЦД 2-го типу і зменшувалася паралельно зі зменшенням порушень вуглеводного обміну. Не виявлено прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між рівнем ХС ЛПНЩ та характеристиками глікемічного профілю в пацієнтів з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози, що не виключає можливості впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Ключові слова: вторинна гіперхолестеринемія, сімейна гіперхолестеринемія, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, ожиріння.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та ішемічне порушення мозкового кровообігу є найбільш загрозливими серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу і двома провідними причинами летальних випадків, до того ж, за прогнозами ВООЗ, до 2030 р. на них припадати майже 25 % смертей у всьому світі. Тісний зв'язок гіперхолестеринемії з атеросклерозом робить її одним з основних факторів серцево-судинного ризику, пов'язаних із захворюваністю та смертністю [1, 2].

Слід враховувати, що гіперхолестеринемія – це стан, при якому завжди поєднуються генетичні мутації та фактори навколишнього середовища, такі як висококалорійне харчування, ожиріння та гіподинамія, що призводить до підвищення рівня холестерину в сироватці крові. Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – це моногенне захворювання, при якому мутація в генах LDLR, APOB або PCSK9 призводить до підвищення рівня загально-го холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для діагностики СГ

відповідно до шкал DLCN, MedPed та BOO3 [1] використовуються такі критерії, як підвищений рівень ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, наявність ксантоматозу сухожиль, або наявність цих ознак у родичів першого або другого ступеня спорідненості, а також сімейний та індивідуальний анамнези передчасної ІХС. Негативний генетичний тест не відміняє діагноз СГ, оскільки є лише одним із критеріїв. Приблизно у 60 % випадків зростання ХС ЛПНЩ до 5,0–6,4 ммоль/л і бальної оцінки до 3–5 балів, тобто при діагностуванні так званої «можливої» СГ, мутація у вищезгаданих генах лабораторно не виявляється, що може бути обумовлено мутаціями вищеназваних генів низьких градацій, або першопричиною дестабілізації коморбідних станів, або наявністю полігенної причини гіперхолестеринемії. Гіперхолестеринемія генетичного походження, негативна за основними мутаціями у LDLR, APOB, PCSK9, визначається як полігенна гіперхолестеринемія. Мутація в кількох невеликих алелях, що підвищують рівень ХС ЛПНЩ (гени однонуклеотидного поліморфізму), призводить до полігенної гіперхолестеринемії, яку можна визначити за додатковими полігенними шкалами. Ризик серцево-судинних ускладнень при полігенному типі значно нижчий, ніж при моногенному [3–5].

Зазвичай полігенна гіперхолестеринемія є частою причиною підвищення концентрації холестерину в сироватці крові і виявляється підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ при концентрації тригліцеридів у сироватці крові в межах референтного діапазону. У деяких пацієнтів зі змішаною або комбінованою дисліпідемією (підвищення рівня ХС ЛПНЩ та тригліцеридів) також може реєструватися полігенна гіперхолестеринемія поряд з іншим станом, таким як метаболічний синдром, ожиріння або цукровий діабет (ЦД) [4, 6].

Дисліпідемія при ЦД 2-го типу є комбінованою та характеризується наявністю гіпертригліцеридемії, зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та маленьких щільних часточок ЛПНЩ. Гіпертригліцеридемія при ЦД 2-го типу розвивається головним чином через надмірне надходження вільних жирних кислот (ВЖК) до печінки. Іншими джерелами субстрату для синтезу тригліцеридів у печінці є: поглинання печінкою ремнантів TRL (ЛПНЩ та хіломікронів) та ліпогенез *de novo* [7, 8].

Типова дисліпідемія при ожирінні також складається з підвищення рівня тригліцеридів і ВЖК, зниження рівня ХС ЛПВЩ з дисфункцією ЛПВЩ і нормального або незначного підвищення ХС ЛПНЩ зі збільшенням кількості малих щільних часточок ЛПНЩ. Зміни в метаболізмі ліпідів,

що призводять до дисліпідемії при ожирінні, зумовлені поєднанням декількох механізмів, а саме: розвитком резистентності до інсуліну, збільшенням загального та вісцерального ожиріння, наявністю прозапального стану, спричиненого інфільтрацією макрофагів у жирову тканину. У пацієнтів з ожирінням, з вісцеральним ожирінням активність печінкової ліпази підвищується, що полегшує видалення тригліцеридів із ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, що призводить до утворення малих часточок ліпопротеїнів як і при ЦД 2-го типу.

Спільність патогенетичних моментів формування гіперхолестеринемії при ЦД 2-го типу й ожирінні, яку попередньо діагностовано як «можливу» СГ, можна пояснити як односпрямованістю патофізіологічних механізмів порушень ліпідного і вуглеводного обмінів при цій патології, так і асоційованим із накопиченням адипозної тканини генетичним підґрунтям. З огляду на попередні дослідження щодо частоти виявлення «можливої» СГ при ЦД 2-го типу й ожирінні доцільно проаналізувати наявність можливого паралелізму між зростанням рівня ХС ЛПНЩ та прогресуванням порушень вуглеводного обміну від інсулінорезистентності до порушення толерантності до глюкози і маніфестації ЦД.

Мета роботи – дослідити клініко-лабораторні паралелі у хворих із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією залежно від ступеня порушень вуглеводного обміну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протокол дослідження охопив 97 пацієнтів з ІХС та артеріальною гіпертензією (АГ): 59 жінок віком у середньому ($64,4 \pm 1,3$) року, що становили 60,8 % досліджуваної групи, і 38 чоловіків віком у середньому ($56,9 \pm 1,1$) року, що становили 39,2 %. ІХС мали 84,5 % пацієнтів, АГ – 100 %. ІХС діагностували на підставі клінічних даних (синдром стенокардії та/або перенесений інфаркт міокарда) та/або позитивних результатів функціональних проб (велоергометрія, тредміл-тест). У 15 хворих проведено коронароангіографію з виявленням стенозу коронарних артерій, за результатами якої у 5 хворих проведено стентування, у 4 – аортокоронарне шунтування, у 6 хворих не виявлено гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій (стенозування менше ніж 75 % просвіту артерії). Усі пацієнти не досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. на амбулаторному етапі (рівень ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л та/або ХС не-ЛПВЩ $\geq 2,6$ ммоль/л) після 3–6 місяців попе-

редньої монотерапії низькими і середніми дозами статинів (аторвастатин у дозі 10–40 мг; розувастатин – 10–20 мг). Усі пацієнти мали одну з досліджуваних коморбідних патологій: ЦД 2-го типу або ожиріння II–III ступеня.

На першому етапі хворі були розподілені на групи залежно від супутньої коморбідної патології. Групу 1 становили пацієнти з ЦД 2-го типу, ожирінням I ступеня: 55 пацієнтів (31 жінка та 24 чоловіки) віком у середньому ($62,9 \pm 1,5$) року з вторинною дисліпідемією та наявним в анамнезі ЦД 2-го типу або з уперше встановленим ЦД 2-го типу за рівнем глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 6,5$ %. Усі пацієнти з ЦД отримували моно- або комбіновану протидіабетичну терапію (метформін або метформін + препарати сульфонілсечовини). До групи 2 увійшли пацієнти з ожирінням II–III ступеня без маніфестного ЦД 2-го типу (з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) або без неї): 42 хворих (28 жінок та 14 чоловіків) віком у середньому ($59,6 \pm 1,7$) року із вторинною дисліпідемією на тлі ожиріння II–III ступеня з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м².

На другому етапі дослідження було вирішено дослідити групу з ожирінням II–III ступеня щодо асоціації порушення вуглеводного обміну (а саме ПТГ) з рівнем ліпідних порушень. Групу з ожирінням було додатково розділено на дві підгрупи (2А і 2Б) залежно від наявності ПТГ за показниками: рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, але < 7 ммоль/л та рівень HbA1c більше ніж 5,6 %, але менше ніж 6,5 %.

Методи дослідження передбачали:

1. Загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальне обстеження, антропометричні дані).

2. Лабораторні характеристики ліпідного, вуглеводного обмінів:

1) ліпідограма (загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцериди, холестерин не ліпопротеїнів високої щільності (ХС неЛПВЩ));

2) глікемічний статус (анамнез ЦД, рівень глюкози натще, глікемічний профіль, рівень HbA1c);

4) біохімічний профіль (АЛТ, АСТ, креатинін, α -амілаза).

3. Інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, моніторування добового ЕКГ, добовий моніторинг артеріального тиску (АТ), ультразвукове дослідження судин шії, коронарографія).

4. Оцінювання отриманих результатів відповідно до критеріїв DLCN та MedPed.

5. Математичне та статистичне опрацювання отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнтів (89 %) групи 1 з дисліпідемією на тлі ЦД 2-го типу мали надлишкову масу тіла або ожиріння I ступеня: середнє значення ІМТ – ($31,2 \pm 0,7$) кг/м². Ожиріння частіше реєстрували в чоловіків. Середній рівень офісного систолічного АТ (САТ) становив ($146,7 \pm 2,4$) мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – ($85,9 \pm 1,2$) мм рт. ст. Підвищений рівень офісного АТ на тлі амбулаторної терапії мали 58,2 % (n=32) пацієнтів цієї групи. Курили 18,2 % пацієнтів.

У 47 (85,5 %) пацієнтів групи 1 виявлено ІХС, і в 63,8 % з них коронарний атеросклероз мав ранній розвиток: до 55 років у чоловіків та до 60 років у жінок. Обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС мали 45 % пацієнтів. Атеросклероз сонних артерій зі стенозом різного ступеня тяжкості виявлено у 88,5 % пацієнтів, яким проводили це обстеження (n=26).

У 81,8 % пацієнтів, яким проводили коронарнo-вентрикулографію, мали критичний стеноз коронарних артерій та потребували подальшої ревазуляризації або мали стентування та аортокоронарне шунтування в анамнезі.

Ліпідний профіль групи пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризувався підвищеним рівнем холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та/або ХС неЛПВЩ, тобто комбінованою дисліпідемією. Ліпідний, глікемічний та гормональний профілі цієї групи та підгруп (1А та 1Б) представлені у *табл. 1*.

Після проведення кореляційного аналізу виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози та загальним холестерином, тригліцедами та ХС неЛПВЩ ($r=0,38$; $p<0,05$, $r=0,34$; $p<0,05$ та $r=0,39$; $p<0,05$ відповідно) та помірний прямий кореляційний зв'язок між показниками HbA1c та холестерину, рівнями тригліцеридів та ХС неЛПВЩ (відповідно $r=0,39$, $p<0,05$; $r=0,36$, $p<0,05$; $r=0,41$, $p<0,05$).

Дисліпідемію високих градацій, а саме – з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $\geq 5,8$ ммоль/л виявлено у 16 пацієнтів, що становить 29 % пацієнтів з ЦД 2-го типу групи 1.

Пацієнтів групи 1 розподілено на дві підгрупи: підгрупа 1А (n=16) – з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $\geq 5,8$ ммоль/л – та підгрупа 1Б (n=39) – пацієнти з помірною гіперхолестеринемією, рівнем ХС ЛПНЩ < 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ $< 5,8$ ммоль/л. Жоден пацієнт підгрупи 1Б не відповідав критеріям встановлення діагнозу СГ.

За критеріями DLCN пацієнти підгрупи 1А мали 3-5 балів, на підставі чого їм було попередньо встановлено діагноз «можливої» СГ.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та цукровим діабетом 2-го типу

	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліце- риди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НЬА1С, %
Група 1 (n=55)	62,9±1,5	31,2±0,7	93,6±2,0	6,8±0,3	3,7±0,2	1,3±0,1	5,1±1,4	5,5±0,3	9,1±0,5	8,1±0,3
1А (n=16)	58,9±3,0	32,3±1,6	97,7±4,6	9,4±0,7	5,2±0,1	1,2±0,1	12,8±4,6	8,2±0,7	11,4±1,0	9,4±0,7
1Б (n=39)	64,6±1,7	30,7±0,7	92,0±2,0	5,7±0,1*	3,3±0,1*	1,3±0,1	2,3±0,2*	4,3±0,1*	8,2±0,5*	7,6±0,3**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у підгрупі 1А: * p<0,01; ** p<0,05. ОТ – окружність талії; ХС – загальний холестерин.

Після порівняльного аналізу підгруп 1А та 1Б у пацієнтів підгрупи 1А, в яких попередньо визначили «можливу» СГ, були молодшими (середній вік (58,9±3,0) проти (64,6±1,7) року), мали більший ІМТ ((32,3±1,6) проти (30,7±0,7) кг/м²). Рівень загального холестерину в підгрупі 1А становив у середньому (9,4±0,7) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (5,2±0,1) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,2±0,1) ммоль/л, тригліцеридів – (12,8±4,6) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (8,2±0,7) ммоль/л. Достовірно вища атерогенність ліпідного профілю підгрупи 1А корелювала з ознаками дестабілізації ЦД: достовірно вищими рівнями глюкози ((11,4±1,0) ммоль/л) та НЬА1с ((8,1±0,7) %). Також у підгрупі 1А рівень ХС неЛПВЩ був найвищим серед усіх підгруп з «можливою» первинною гіперхолестеринемією та на 54,5 % вищим порівняно з підгрупою 1Б.

У групи 2 з ожирінням II–III ступеня виявлено такі показники: ІМТ становив у середньому (38,2±0,7) кг/м², рівень офісного АТ на амбулаторному етапі: САТ – (146,5±2,4) мм рт. ст., ДАТ – (86,6±1,6) мм рт. ст. Підвищений рівень офісного АТ мали 61,9 % (n=26) пацієнтів цієї групи.

Згідно з даними обстеження 35 (83,4 %) пацієнтів групи 2 мали ІХС, причому у 47,6 % з них коронарний атеросклероз мав ранній розвиток: до 55 років у чоловіків та до 60 років у жінок. Обтяжений сімейний анамнез раннього розвитку ІХС мали 54,8 % пацієнтів. Атеросклероз сонних артерій зі стенозом різного ступеня важкості було виявлено у 61,1 % пацієнтів, яким проводилось таке обстеження (n=18).

Для групи 2 характерною була комбінована дисліпідемія: загальний холестерин – (6,2±0,2) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (3,9±0,2) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,3±0,1) ммоль/л, тригліцериди – (2,3±0,2) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (4,8±0,2) ммоль/л (табл. 2).

У 81 % пацієнтів виявлено ПТГ за рівнем глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л та/або НЬА1с 5,7–6,4 %.

Після статистичної обробки даних виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок між показником окружності талії та рівнями холестерину і тригліцеридів (r=0,32; p<0,05 та r=0,13; p<0,05 відповідно), а також прямий – між ІМТ та рівнем тригліцеридів (r=0,25; p<0,05), що пояснюється загальновідомим впливом абдомінального ожиріння на розвиток дисліпідемії.

У 8 пацієнтів цієї групи (19 % пацієнтів з ожирінням II–III ступеня) було виявлено гіперхолестеринемію високих градацій: ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та/або ХС неЛПВЩ ≥ 5,8 ммоль/л.

Пацієнтів групи 2 також було розподілено на дві підгрупи: 2А (n=8) з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л та 2Б (n=34) з рівнем ХС ЛПНЩ < 5 ммоль/л та проведено оцінку критеріїв DLCN. Пацієнти підгрупи 2Б не мали підстав для встановлення діагнозу СГ.

Відповідно до критеріїв DLCN пацієнти підгрупи 2А мали 3-5 балів, на підставі чого їм, аналогічно до підгрупи 1А, було попередньо встановлено діагноз «можливої» СГ.

При проведенні порівняльного аналізу підгруп 2А та 2Б достовірно не відрізнялися за віком, ІМТ. Середній рівень загального холестерину в цій підгрупі склав (8,0±0,3) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (5,6±0,4) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,4±0,2) ммоль/л, тригліцеридів – (2,7±0,4) ммоль/л, ХС неЛПВЩ – (6,6±0,3) ммоль/л.

Отже, на I етапі дослідження встановлено.

У групі з ЦД виявлено прямі кореляційні зв'язки між вуглеводними та ліпідними порушеннями, а також високу залежність рівня атерогенності ліпідного профілю від ступеня дестабілізації ЦД. У групі з ожирінням II–III ступеня значущої кореляції між показниками ІМТ, окруж-

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та ожирінням II–III ступеня

	Вік, роки	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НьА1С, %
Група 2 (n=42)	59,6±1,7	38,2±0,7	108,0±1,5	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,3±0,2	4,8±0,2	6,4±0,3	6,2±0,1
2А (n=8)	62,3±4,5	37,8±1,7	112,4±3,2	8,0±0,3	5,6±0,4	1,4±0,2	2,7±0,4	6,6±0,3	6,0±0,3	5,8±0,2
2Б (n=34)	59,0±1,9	38,2±0,8	107,1±1,7	5,7±0,8*	3,5±0,8*	1,3±0,1	2,2±0,2	4,4±0,1*	6,4±0,4	6,3±0,2

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у підгрупі 2А: * p<0,01.

Таблиця 3

Клініко-лабораторна характеристика хворих із дисліпідемією та ожирінням II–III ступеня

	Вік, роки	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ХС неЛПВЩ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	НьА1С, %
Група 2 (n=42)	59,6±1,7	38,2±0,7	108,0±1,5	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,3±0,2	4,8±0,2	6,4±0,3	6,2±0,1
2а (n=34)	59,3±2,0	38,7±0,8	107,2±2,9	6,2±0,2	3,9±0,2	1,3±0,1	2,4±0,2	4,9±0,2	6,6±0,3	6,3±0,2
2б (n=8)	61,1±3,4	35,6±1,3	103,0±6,6	5,8±0,4	3,6±0,5	1,3±0,1	1,9±0,4	4,5±0,3	5,0±0,1	5,4±0,2

ності талії та ХС ЛПНЩ виявлено не було. Разом з тим виявлено високу частоту розвитку ПТГ в цій групі.

На II етапі проведено аналіз групи 2 залежно від наявності ПТГ. У 81 % пацієнтів (n=34) групи з ожирінням II–III ступеня виявлено ПТГ в анамнезі або вперше встановлено. Після розподілу групи з ожирінням на підгрупи залежно від наявності ПТГ не виявлено значущих відмінностей у клінічних характеристиках та ліпідному профілі (табл. 3).

Пацієнти обох підгруп не відрізнялися за віком: середній вік у підгрупі з ПТГ (підгрупа 2а) становив (59,3±2,0) року, у групі без ПТГ (підгрупа 2б) – (61,1±3,4) року. Антропометричні дані підгруп достовірно не відрізнялися: ІМТ – (38,7±0,8) кг/м² у підгрупі 2а та (35,6±1,3) кг/м² у підгрупі 2б з нормальним вуглеводним обміном.

Середній рівень глюкози натще у підгрупі 2а становив (6,6±0,3), рівень НьА1с – (6,3±0,2) %. У підгрупі 2б ці показники становили відповідно (5,0±0,1) та (5,4±0,2) ммоль/л. Характеристики ліпідного профілю у підгрупах 2а та 2б суттєво не відрізнялися. Значущих кореляцій між показни-

ками глікемічного профілю та рівнем ліпідів не виявлено.

Водночас відзначено, що відсоток виявлення «можливої» СГ за критерієм ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л був більшим у пацієнтів із маніфестованим ЦД 2-го типу й асоціювався зі зменшенням порушень вуглеводного обміну: так, у хворих групи 1 з ЦД 2-го типу «можлива» СГ виявлялася у 29 %, у загальній групі 2 з ожирінням II–III ступеня – в 19 %, проте в підгрупі 2а з ожирінням II–III ступеня та ПТГ відсоток «можливої» СГ становив 20,6 %, тоді як у групі 2б з ожирінням II–III ступеня без ПТГ був майже вдвічі меншим і становив 12,5 %.

Згідно з отриманими даними і відповідно до сучасних поглядів на патогенез дисліпідемії, зростання рівня ХС ЛПНЩ при супутніх метаболічних розладах, а особливо при дестабілізованому ЦД, до величин, які відповідають критерію «можливої» СГ [1, 5], можуть бути зумовлені надлишковим надходженням у кров холестерину дуже низької щільності і ремнантів, які завдяки ліполітичній активності ліпопротеїнази та ендотеліальної ліпази перетворюються спочатку у холестерин ліпопротеїнів проміжної щільності,

а наприкінці – у найбільш атерогенний ХС ЛПНЩ [7, 8]. Для остаточної диференційної діагностики між СГ та вторинною дисліпідемією потрібно враховувати можливість корекції ліпідного профілю патогенетичною терапією коморбідної патології, як ми продемонстрували в попередній публікації [9]. Проте відсутність сильних кореляційних зв'язків між рівнем прогностично значущого ХС ЛПНЩ і маркерами вуглеводного обміну залежно від ступеня його порушень не дає змоги виключити вплив полігенних генетичних порушень.

Отже, виявлення первинної моногенної «можливої» СГ за основним діагностичним критерієм ХС ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л може призвести до залучення до обрахунку випадків зростання рівня ХС ЛПНЩ, зумовлених коморбідною патологією, а саме в досліджуваній когорті – за рахунок дестабілізації вуглеводного обміну. Поряд із цим, варто зазначити, що відсутність прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між ХС ЛПНЩ та характеристиками глікемічного профілю у всіх досліджуваних пацієнтів не виключає впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів у підготовці статті: збір та опрацювання матеріалу, формулювання висновків, написання статті – О.М., К.Т.; редагування тексту – О.М.

Література

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. Visseren F, Mach F, Smulders Y. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
3. Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. Current Cardiology Reports. 2019;21(6):43. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1130-z>.
4. Medeiros A, Bourbon M. Polygenic contribution for familial hypercholesterolemia (FH). Current Opinion in Lipidology. 2021;32(6):392-5. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000787>.
5. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Чулаєвська Н.М., Тімохова К.О. Сімейна гіперхолестеринемія: етіопатогенез, діагностика, лікування та стан проблеми в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2019. – № 4. – С. 23-31. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.2331>
6. Trinder M, Francis G, Brunham L. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2020;5(4):390-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954>.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
8. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A. et al. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019;92:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>.
9. Mitchenko OI, Timokhova KO, Chulaievskia NM. Diagnostic Features and Selection of Hypolipidemic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease with “Possible” Familial Hypercholesterolemia. Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo-sudynnoi Khirurgii. 2022;30(3):50-9. [https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30\(03\)/MT041-5059](https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30(03)/MT041-5059)

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати щодо попереднього визначення пацієнтів із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією за основним критерієм DLCN, а саме рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 5,0$ ммоль/л, свідчать про можливу гетерогенність цієї групи та можливе віднесення до неї хворих на тлі дестабілізованої коморбідної патології.

2. Частота виявлення «можливої» сімейної гіперхолестеринемії за критерієм «рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 5,0$ ммоль/л» була більшою в пацієнтів з маніфестованим цукровим діабетом 2-го типу і зменшувалася паралельно зі зменшенням порушень вуглеводного обміну.

3. Виявлено відсутність прямого паралелізму і тісних кореляційних зв'язків між рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності та характеристиками глікемічного профілю в пацієнтів з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози, що не заперечує можливості впливу на ліпідні характеристики полігенних генетичних мутацій.

Clinical and laboratory parallels in patients with «possible» familial hypercholesterolemia on the background of carbohydrate metabolism disorders**O.I. Mitchenko, K.O. Timokhova**

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

The aim – to investigate clinical and laboratory parallels in patients with «possible» familial hypercholesterolemia (FH) depending on the degree of carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. The research protocol included 97 patients with CAD, hypertension and dyslipidemia on the background of comorbid pathology (type 2 diabetes, obesity). Patients were divided into 2 groups depending on concomitant comorbid pathology. The obese group was further divided into two subgroups (2A and 2B) depending on the presence of prediabilities.

Results and discussion. In the group with diabetes, direct correlations between carbohydrate and lipid disorders were revealed, as well as a high dependence of the level of lipid profile atherogenicity on degree of destabilization of diabetes. In the group with obesity, no significant correlation was found between BMI, WC and changes in the lipid profile. After dividing the obese group into subgroups 2A and 2B, no significant differences in clinical characteristics and lipid profile were found, and there were no correlations between the level of carbohydrate metabolism disorder and lipid changes.

Conclusions. The group of patients with «possible» FH (with LDL-C \geq 5.0 mmol/l) is heterogeneous and may include patients with secondary dyslipidemia on the background of destabilized comorbid pathology. The percentage of detection of «possible» FH according to the criterion of LDL-C \geq 5.0 mmol/l was higher in patients with type 2 diabetes and decreased in parallel with the decrease in the degree of carbohydrate metabolism disorders. The absence of direct parallelism and close correlations between LDL-C and the characteristics of the glycemic profile in obese patients with prediabilities, which does not exclude the possibility of influence of polygenic genetic mutations on the lipid characteristics.

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

Лікування пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин

А.В. Габрієлян, В.Й. Смержевський, І.В. Кудлай

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ

Наведено 3-річне спостереження за пацієнтом з дилатаційною кардіоміопатією, для лікування якого були застосовані мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові. У пацієнта після тяжкого перебігу хронічного міокардиту розвинулася дилатаційна кардіоміопатія. Лікування позитивно вплинуло на динаміку клінічного стану, поліпшення показників скорочувальної функції лівого шлуночка, поліпшення якості життя. Пацієнт був знятий з листа очікування трансплантації серця. Спостереження за хворим триває.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, хронічна серцева недостатність, стовбурові клітини.

Поширеність дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) становить 1 на 250–500 осіб у популяції [2, 8]. За останні роки прогноз ДКМП значно покращився, але залишається достатньо песимістичним. 8-річна виживаність на медикаментозній терапії становить 31 % у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) III–IV функціонального класу за NYHA (ФК) та 64 % при ХСН I–II ФК [2, 8, 9]. Єдиним радикальним способом лікування хворих з ДКМП і тяжкою ХСН є трансплантація серця. Близько 50 % операцій з трансплантації серця виконується саме з діагнозом ДКМП [2, 5, 7–9]. З огляду на проблему нестачі донорських органів, потрібно розробляти нові методи лікування ДКМП. Дані літератури свідчать, що застосування стовбурових клітин у комплексному лікуванні хворих з ДКМП дозволяє покращити результати лікування та асоціюється з поліпшенням систолічної та нормалізацією діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ), зменшенням ФК ХСН та покращанням якості життя в таких хворих [3, 5, 7, 9, 12, 13]. Як приклад наводимо 3-річне спостереження за пацієнтом.

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнт Г., 50 років, госпіталізований у відділ трансплантації та хірургії серця Національного

інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова зі скаргами на задишку та серцебиття в горизонтальному положенні та при мінімальному фізичному навантаженні (ходьба до 10 м), значні набряки нижніх кінцівок (до рівня колін), збільшення живота, що відповідало IV ФК ХСН.

Вважав себе хворим протягом останніх 6 місяців, коли став помічати появу задишки при фізичному навантаженні та в горизонтальному положенні. По медичну допомогу раніше не звертався.

При ехокардіографічному обстеженні (ЕхоКГ) було виявлено значне збільшення порожнин серця (кінцеводіастолічний об'єм (КДО) – 396,9 см³, кінцеводіастолічний індекс (КДІ) – 172,6 см³/м², виражена дилатація лівого передсердя), зниження ФВ ЛШ до 20 %, виражену недостатність трикуспідального клапана та помірну – мітрального, значну легеневу гіпертензію.

За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини в пацієнта виявлено асцит та венозну конгестію печінки.

З лабораторних обстежень особливо привернуло увагу збільшення рівня біохімічного маркера серцевої недостатності BNP вище від референтного інтервалу – 921,26 пг/мл.

Дистанція, пройдена хворим за 6 хв, становила 80 м.

За даними коронарографії ураження коронарних артерій не виявлено.

Таблиця 1

Динаміка показників за даними ЕхоКГ

Показник	До ТСК	Через 12 міс	Через 24 міс
ФВ ЛШ, %	20	36	54
КДО, см ³	396,9	250	156
КДІ, см ³ /м ²	172,6	114	74,3
Розмір ЛП, мм	6,2	50,6	44,8
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	62	42	33
Мітральна недостатність	Помірна	Незначна	Мінімальна
Трикуспідальна недостатність	Виражена	Незначна	Мінімальна

Проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастуванням гадолінієм підтвердила зниження загальної скоротливості (ФВ ЛШ до 20 %) зі збільшенням порожнин серця та неішемічним ураженням міокарда (міокардіофіброз зі стоншенням міокарда, некомпактний міокард, гіпертрабекулярність субендокардіальних відділів ЛШ) (рис. 1).

З огляду на дані клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень пацієнту встановлено діагноз ДКМП запропоновано занесення в лист очікування трансплантації серця.

Пацієнту призначили традиційну медикаментозну терапію серцевої недостатності: петльові діуретики (торасемід у дозі 20–10 мг/добу) та блокатор мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон у дозі 25 мг/добу). На тлі діуретичної терапії титрували дози β-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Також пацієнт отримувал інгібітор SGLT2 дапагліфлозин у дозі 10 мг/д. Остаточні дози препаратів були такі: торасемід – 10 мг/д, спіронолактон – 25 мг/д, карведилол – 6,25 мг/д, раміприл – 1,25 мг/д, дапагліфлозин – 10 мг/д. Невеликі остаточні дози нейрогуморальних антагоністів були виправдані. Через тяжку виражену систолічну дисфункцію міокарда поступове титрування доз нейрогуморальних антагоністів призводило до клінічно значущої гіпотензії (систолічний артеріальний тиск менше ніж 80 мм рт. ст.) і брадикардії (частота серцевих скорочень менше ніж 50 за 1 хв), що значно погіршувало якість життя пацієнта на початкових етапах спостереження.

На тлі проведення терапевтичного лікування стан пацієнта стабілізувався з IV ФК до III ФК ХСН.

Через 5 місяців медикаментозної терапії більш суттєвого ефекту не відзначали. За відсутності

донорського серця пацієнту була запропонована трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин (ТСК) пуповинної крові як міст до трансплантації серця. Від пацієнта отримано добровільну інформовану згоду. Пацієнту було введено внутрішньовенно клітинний препарат донорської пуповинної крові (кількість ядромісних клітин у загальному об'ємі 210 × 106).

При подальшому спостереженні відзначали поступове поліпшення самопочуття, підвищення працездатності та якості життя. Дози діуретичних препаратів знижували протягом перших 18 місяців та відмінили через 24 місяці після ТСК.

Динаміка показників за даними ЕхоКГ представлена в табл. 1.

Застосування цього методу лікування привело до підвищення фракції викиду та зменшення об'ємів порожнин серця. Також відзначалося значне зниження ступеня мітральної та трикуспідальної недостатності, легеневої гіпертензії при подальшому спостереженні.

Пацієнту проводили МРТ до ТСК та через 24 місяці (рис. 2).

Динаміка показників за даними МРТ представлена в табл. 2.

Підтвердженням зменшення клінічних проявів серцевої недостатності була позитивна динаміка рівня маркера серцевої недостатності – BNP. На всіх етапах спостереження зареєстрували суттєве зниження рівня BNP порівняно з початковим станом (рис. 3).

ТСК сприяла збільшенню толерантності до фізичного навантаження та значному поліпшенню самопочуття пацієнта протягом 24 місяців після процедури (рис. 4).

Якість життя пацієнта оцінювали за Міннесотським опитувальником (MLHFQ). При контрольному тестуванні відзначалося значне поліпшення якості життя пацієнта (62 бали)

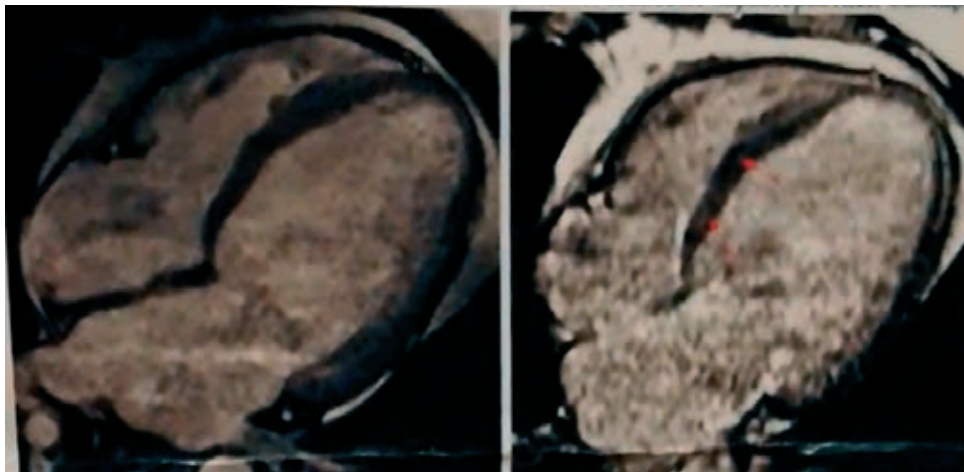


Рис. 1. Початкова МРТ серця.

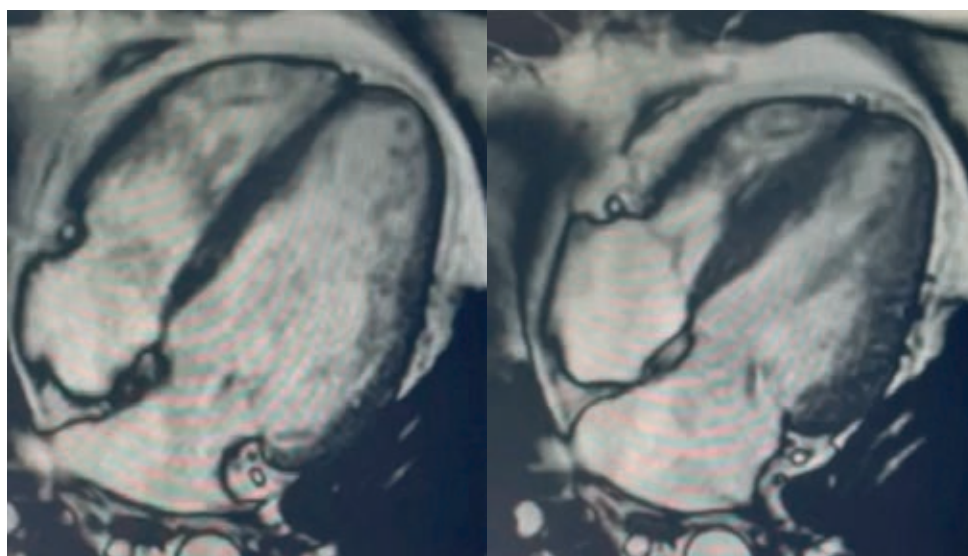


Рис. 2. МРТ серця через 24 місяці після ТСК.

порівняно з дотрансплантаційним періодом (18 балів).

Враховуючи високу ймовірність наявності субстрату аритмій у хворих, ми проводили холтеровське монітування ЕКГ до ТСК та протягом усього періоду після трансплантації.

Дані аналізу холтеровського монітування ЕКГ свідчили про відсутність збільшення аритмогенної активності міокарда протягом 24 місяців спостереження після ТСК у комбінації з медикаментозним лікуванням (включно аміодарон 200–

Таблиця 2

Динаміка показників за даними МРТ

Показник	До ТСК	Через 24 міс
ФВ ЛШ, %	До 20	57,9
КДО, мл	455	139,3
КДІ, мл/м ²	205	62,1
КСО, мл	364	58,7

КСО – кінцевосистолічний об'єм.

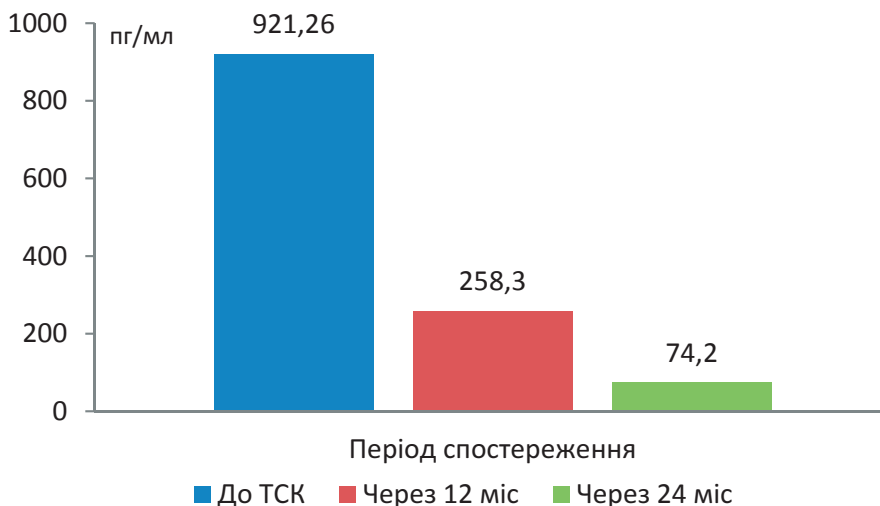


Рис. 3. Динаміка рівня BNP.

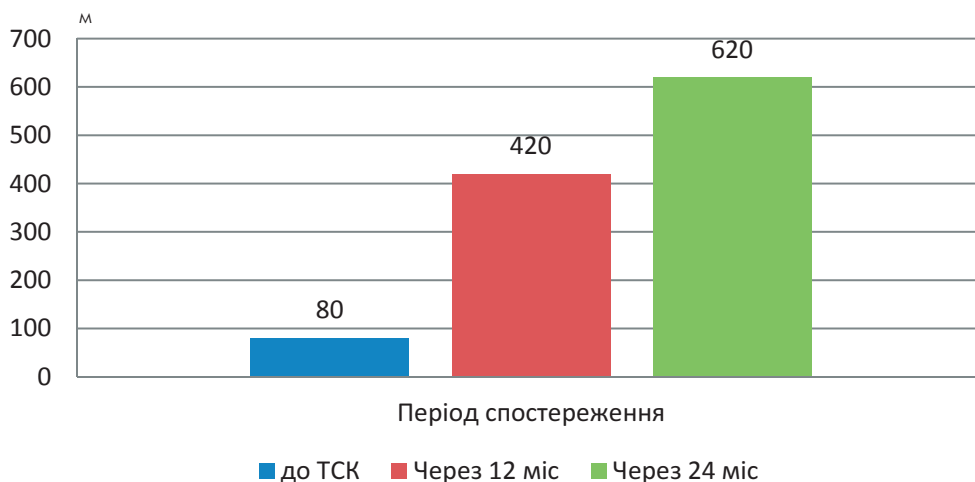


Рис. 4. Динаміка пройденої відстані під час тесту з 6-хвилинною ходьбою.

400 мг/добу), що підтверджувалося зменшенням відносної кількості та класу прогностично несприятливих шлуночкових подій (шлуночкової екстрасистолії з IVa класу за Lowp до ТСК до II класу через 24 місяці).

Отже, отримані результати проведеного лікування з урахуванням даних інструментальних методів, а саме – збільшення скоротливої функції міокарда, підвищення ФВ ЛШ 54 %, зменшення об’ємів порожнин серця (КДО, КСО, лівого передсердя) та ступеня вираження клапанної недостатності (мітральна – мінімальна, трикуспідальна – мінімальна); клінічні ознаки, що відповідали I ФК серцевої недостатності, та лабораторне підтвердження, що об’єктивний біохімічний маркер серцевої недостатності BNP був у межах референтного інтервалу – дозволили

зняти пацієнта з листа очікування трансплантації серця.

ОБГОВОРЕННЯ

Існує кілька механізмів дії мезенхімальних стовбурових клітин у пацієнтів із ХСН: поліпшення процесів кровопостачання міокарда за рахунок процесів васкулогенезу, ангиогенезу та артеріогенезу; зменшення апоптозної загибелі кардіоміоцитів; зменшення репаративного та реактивного фіброзу в міокарді; регенерація серця з появою нових кардіоміоцитів, ендотеліальних та гладеньком’язових клітин, імуномодулювальна дія [1, 3, 4, 6, 11]. Позитивні зміни в серці пов’язані з безпосередньою участю клітин мононуклеарної фракції та з

виділенням стовбуровими клітинами різноманітних цитокинів, факторів росту та сигнальних молекул (паракринна дія) [6, 10, 13].

ДКМП – захворювання з фатальним прогнозом, при якому скорочувальна функція хворого серця поступово знижується. Найімовірніше, наведений випадок у пацієнта з ДКМП є результатом дифузного міокардиту, який хворий переніс раніше.

Найчастіше при гострому міокардиті запальний процес у міокарді триває протягом кількох місяців, після чого, як правило, насосна функція серця повністю відновлюється. Однак пацієнт не завжди одужує, тоді запальний процес набуває хронічного перебігу, в якому вже задіяні імунні механізми [5, 11]. Це призводить до персистентного ушкодження кардіоміоцитів, замісного фіброзу, зниження скоротливості ЛШ та розвитку ДКМП з тяжкою ХСН.

Традиційна схема медикаментозного лікування до певної міри поліпшує клінічний стан хворого на ХСН, але майже не впливає на відновлення міокарда. Тому питання пошуку альтернативних механізмів впливу на цей важливий процес у лікуванні ДКМП залишається відкритим. Саме ця обставина змушує науковців та практичних ліка-

рів шукати нові можливості прогнозовано ефективного лікування.

Представлений клінічний випадок демонструє ефективність клітинної терапії при ХСН, яка була результатом ДКМП. У пацієнта під впливом ТСК у поєднанні з оптимальною медикаментозною терапією поліпшилися клінічний стан та якість життя. З огляду на відновлення скорочувальної функції міокарда пацієнт був знятий з листа очікування трансплантації серця.

Ми вважаємо, що застосування клітинної терапії в лікуванні пацієнтів з ДКМП є перспективним методом лікування цієї тяжкої патології.

ВИСНОВКИ

У підсумку зазначимо, що застосування стовбурових клітин дало змогу ефективно вплинути на перебіг захворювання. Безперечно, пацієнтам з дилатаційною кардіоміопатією необхідне тривале спостереження та лікування, а питання більш тривалого збереження відновлювального ефекту стовбурових клітин надалі потребує подальшого вивчення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та проєкт дослідження, узагальнення результатів, редагування статті – А.Г.; аналіз літератури, обґрунтування висновків – В.С.; збір матеріалу, написання тексту – І.К.

Література

1. Alestalo K, Miettinen JA, Vuolteenaho O, Huikuri H, Lehenkari P. Bone marrow mononuclear cell transplantation restores inflammatory balance of cytokines after ST segment elevation myocardial infarction. PLOS ONE. 2015;10(12): e0145094. DOI: 10.1371/journal.pone.0145094.
2. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. Circ Res. 2017;121(7):711-21. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311812.
3. Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, Dzau VJ. Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology. Circ Res. 2016;118(1):95-107. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305373.
4. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. Am J of Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(3):H256-70. DOI: 10.1152/ajpheart.00221.2012.
5. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemeš P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment. BioMed Res Intern. 2016;2016:4087632. DOI: 10.1155/2016/4087632.
6. Lu Y, Wang Y, Lin M, Zhou J, Wang Z, Jiang M et al. A systematic review of randomised controlled trials examining the therapeutic effects of adult bone marrow-derived stem cells for non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Stem Cell Res Ther. 2016;7(1):186. DOI: 10.1186/s13287-016-0441-x.
7. Martin-Rendon E. Meta-Analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies response to Martin-Rendon: What can systematic reviews tell us about cell therapies for ischemic heart disease? Circ Res. 2016;118(8):1264-72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307540.
8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):722-30. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
9. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in dilated cardiomyopathy: insights and future perspectives. IJC Heart & Vasculature. 2018;18:52-7. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.005.
10. Poglajen G, Zemlji G, Frljak S, Cerar A, Androec V, Sever M. et al. Stem cell therapy in patients with chronic nonischemic heart failure. Stem Cells Intern. 2018;2018:6487812. DOI: 10.1155/2018/6487812.
11. Sanchez-Trujillo L, Vazquez-Garza E, Castillo EC, Garcia-Rivas G, Torre-Amione G. Role of adaptive immunity in the development and progression of heart failure: new evidence. Arch Med Res. 2017;48(1):1-11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.12.008.

12. Tokita Y, Tang X-L, Li Q, Wysoczynski M, Hong KU, Nakamura S. et al. Repeated administrations of cardiac progenitor cells are markedly more effective than a single administration: a new paradigm in cell therapy. *Circ Res.* 2016;119(5):635-51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308937.
13. Wysoczynki M, Khan A, Bolli R. New paradigms in cell therapy: repeated dosing, intravenous delivery, immunomodulatory actions, and new cell types. *Circ Res.* 2018;123(2):138-58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313251.

Treatment of a patient with dilated cardiomyopathy using mesenchymal stem cells

A.V. Gabrielyan, V.J. Smorzhevskiy, I.V. Kudlai

O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a common disease with a pessimistic prognosis. Heart transplantation is a radical method of treating DCM patients with severe chronic heart failure. But given the lack of donor organs, the development of new methods for the treatment of DCM is relevant. The use of stem cells in the complex treatment of patients with DCM according to the literature improves the results of treatment and is associated with an improvement of the systolic function of the left ventricle and normalization of the diastolic function of the left ventricle, a decrease of the functional class of CHF and an improvement of the life quality of such patients. The article presents a 3-year observation of a patient with dilated cardiomyopathy, who received cord blood mesenchymal stem cells as a treatment. Patient's dilated cardiomyopathy was developed after a severe chronic myocarditis. The patient was examined by clinical and instrumental methods, including echocardiography, cardiac MRI with gadolinium contrast, ECG Holter monitoring, BNP study, 6-minute gait test, and the patient's quality of life was assessed according to the Minnesota questionnaire. The prescribed drug therapy included torasemide at a dose of 20–10 mg/day, spironolactone at a dose of 25 mg/day, carvedilol 6.25 mg/day, ramipril 1.25 mg/day, dapagliflozin 10 mg/day, amiodarone 200 mg/day. After 5 months of drug therapy, a more significant effect was not observed. The patient was injected intravenously with a cell preparation of donor umbilical cord blood. During the study, there was a positive dynamic of the clinical condition, improvement of the contractile function of the left ventricle, improvement of the life quality. The patient was taken off the waiting list for a heart transplant. Patient's observation continues.

Key words: dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, stem cells.

УДК 616.11-002-036.11-089+623.565
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.5-6.4351>

Клінічний випадок: лікування гострого перикардиту в пацієнта з вибуховою травмою

В.О. Ружанська¹, Л.М. Чорна¹, Ю.П. Пашкова², С.Л. Очеретний¹,
А.П. Риженко¹

¹ Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, Вінниця

² Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Гострий перикардит є найпоширенішим проявом захворювань перикарда, що вражає осіб обох статей, і є важливою причиною захворюваності. Перикардит з перикардіальним випотом або без нього, що виникає в результаті ураження перикарда, є синдромом посткардіальної травми.

Посттравматичний перикардит особливо рідкісний, у літературі описано кілька випадків, а схема виникнення та патофізіологія недостатньо вивчені. У більшості зареєстрованих випадків посттравматичного перикардиту документують в історії пряму травму грудної клітки, спричинену зокрема кермом під час автомобільних аварій або механічним ушкодженням грудної клітки різного генезу.

Запропоновано багато методів лікування запальних хвороб перикарда – від паліативних до радикальних. Найпоширенішими серед них є черезшкірна пункція перикарда, позаплевральна перикардіотомія, або фенестрація, часткова або субтотальна резекція перикарда. Вибір хірургічної тактики значною мірою залежить від спеціаліста, що його виконує, та клініки, в якій лікується травмований, а не від конкретної ситуації. Запальний перикардіальний синдром може бути встановлений за наявності не менш ніж 2 із 4 наведених критеріїв: перикардіальний грудний біль; перикардіальний шум; поява нової поширеної випуклої елевації сегмента ST, або депресії сегмента PR (у декількох відведеннях за винятком aVR та іноді V1) на електрокардіограмі; перикардіальний випіт (новий, або збільшення вираженості наявного за даними ехокардіографії та рентгенографії органів грудної порожнини). До додаткових ознак належить: зростання концентрації маркерів запалення (С-реактивного протеїну, швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз) та маркери пошкодження міокарда (креатинфосфокіназа, тропонін I); ознаки запального процесу в перикарді при проведених методах візуалізації (комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії).

Ключові слова: гострий перикардит, лікування, перикардіоцентез.

Гострий перикардит є найпоширенішим проявом захворювань перикарда, що вражає осіб обох статей, і є важливою причиною захворюваності, особливо коли перенесений гострий перикардит ускладнюється рецидивуючим перебігом (у 20–30 % випадків) [5, 6]. На жаль епідеміологічних даних стосовно цієї проблематики мало, можливо, через низьку чутливість діагностичних методів. Попередні обсерваційні дослідження повідомляли про поширеність гострого перикардиту у 27,7 випадка на 100 000 людино-років у міських районах Північної Італії [17].

Велике епідеміологічне дослідження, проведене у Фінляндії, повідомило про захворюваність 4,52 випадка на 100 000 людино-років для чоловіків і 2,11 – для жінок [8]. Посттравматичний перикардит особливо рідкісний, у літературі описано кілька випадків, а схема виникнення та патофізіологія недостатньо вивчені. У більшості зареєстрованих випадків посттравматичного перикардиту документують наявність в історії прямої травми грудної клітки, зокрема кермом, яка виникає під час автомобільних аварій, або ж спричиненої механічним ушкодженням різного генезу [12, 16].

Ружанська Віта Олександрівна, к. мед. н., лікар-кардіолог
І категорії кардіологічного відділення клініки кардіології
E-mail: ruganskaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27 жовтня 2022 р.

© В.О. Ружанська, Л.М. Чорна, Ю.П. Пашкова, С.Л. Очеретний, А.П. Риженко, 2022

Запропоновано багато методів лікування запальних хвороб перикарда – від паліативних до радикальних. Найпоширенішими з них є черезшкірна пункція перикарда, позаплевральна перикардіотомія, або фенестрація, часткова або субтотальна резекція перикарда [4]. Вибір хірургічної тактики значно залежить від спеціаліста, що його виконує, та клініки, де лікується пацієнт, а не від конкретної ситуації.

Структурна архітектоніка перикарда представлена фіброеластичним мішком, який складається з вісцерального та парієтального листків, розділених віртуальним простором – перикардіальною порожниною. У здорових людей порожнина перикарда містить від 15 до 50 мл ультрафільтрату плазми [18]. Будь-який патологічний процес може призводити до розвитку запалення та надлишкової продукції перикардіальної рідини (ексудат). Іншим механізмом накопичення рідини в порожнині перикарда є зниження реабсорбції внаслідок підвищеного венозного тиску в умовах серцевої недостатності або легеневої гіпертензії (трансудат). Перикардіальний випіт класифікують за перебігом: гострий, підгострий, хронічний; розміром: незначний ≤ 10 мм, помірний 10–20 мм, значний ≥ 20 мм; поширеністю: циркулярний або локалізований; складом: трансудат, ексудат.

Хвороби перикарда можуть бути як самостійним захворюванням, так і компонентом системної патології. Етіологічні чинники хвороб перикарда розподіляються за інфекційним чи неінфекційним походженням, залежать від епідеміологічного анамнезу, популяції проживання та клінічних умов.

Запальний перикардіальний синдром може бути встановлений за наявності не менш ніж 2 із 4 наведених критеріїв: перикардіальний грудний біль; перикардіальний шум; поява нової поширеної випуклої елевації сегмента ST, або депресії сегмента PR (у кількох відведеннях, за винятком aVR та іноді V1) на електрокардіограмі; перикардіальний випіт (новий, або збільшення вираженості наявного, за даними ехокардіографії та рентгенографії органів грудної порожнини). До додаткових ознак належить: зростання концентрації маркерів запалення (С-реактивний протеїн, швидкість осідання еритроцитів, лейкоцитоз) та маркери пошкодження міокарда (креатинфосфокіназа, тропонін I); ознаки запального процесу в перикарді при проведенні методів візуалізації (комп'ютерної томографії – КТ, магніто-резонансної томографії – МРТ) [1, 2].

Перикардит з перикардіальним випотом чи без нього, що виникає в результаті ураження перикарда, є синдромом посткардіальної травми. Синдром посттравматичного серця формується

протягом днів-місяців після травми серця і/або перикарда. Він нагадує постінфарктний синдром, оскільки обидва синдроми є варіантами подібного імунопатологічного процесу. На відміну від постінфарктного синдрому, синдром посттравматичного серця швидко провокує значну відповідь у вигляді протисерцевих антитіл (антисарколемних та антифібрильних), що, ймовірно, пов'язане з більшим вивільненням антигенного матеріалу [2, 18]. В проспективному когортному дослідженні 1162 випадків посткардіальної травми була визначена як основна причина перикардиту та становила 21 % пацієнтів [7].

Що стосується лікувальної тактики гострого перикардиту, то безумовно медикаментозною основою терапії є ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у поєднанні з гастропротекцією рекомендовані як препарати першого ряду, додатково до них як препарат першого ряду рекомендовано колхіцин. Ацетилсаліцилова кислота застосовується в дозі 750–1000 мг кожні 8 годин, ібупрофен 600 мг кожні 8 годин, колхіцин 0,5 мг одноразово (< 70 кг), або 0,5 мг 2 рази на добу (≥ 70 кг) [3]. Щоб встановити тривалість та ефективність лікування, потрібно виміряти рівень С-реактивного протеїну у сироватці крові. Глюкокортикостероїди не рекомендовані як препарати першого ряду для лікування гострого перикардиту, але у разі неефективності/протипоказань до ацетилсаліцилової кислоти / НПЗП та колхіцину, а також за умови виключення інфекційної етіології або за наявності специфічних показань (автоімунні хвороби) їх треба застосовувати в низьких дозах [3, 17]. Сечогінна терапія зазвичай розглядається в пацієнтів з хронічним перебігом запального процесу – констриктивному перикардиті. Діуретики, особливо петльові, є основою для зменшення застійних явищ і оптимізації клінічного об'єму рідини, однак вони можуть зменшити переднавантаження аж до зменшення серцевого викиду і, отже, потребують ретельнішого моніторингу [9, 14].

Перикардіоцентез є рятуюче життя при тампонаді серця (рівень доказовості В, показання класу I) і показаний при випотах ≥ 20 мм при ехокардіографічному дослідженні в діастолу, а також менших випотах з діагностичною метою (аналіз рідини або тканини перикарда, перикардіоскопія, біопсія епікарда/перикарда) (рівень доказів В, показання класу IIa). Ехокардіографічний контроль перикардіоцентезу дозволяє визначити найкоротший шлях для введення голки в перикард (звичайно у шостому або сьомому міжреберному проміжку по передній аксиллярній лінії). Виконують тривале дренивання перикарда з аспірацією рідини кожні 4–6 годин, доки об'єм отриманої рідини не зменшиться

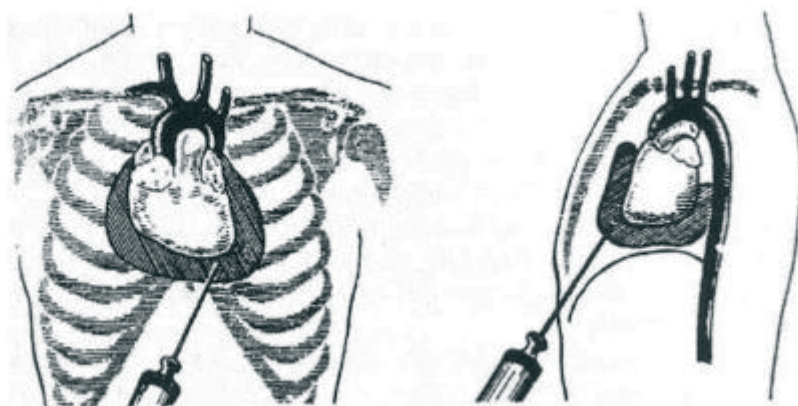


Рис. 1. Процедура перикардіоцентезу.

до ≤ 25 мл на день. Особливо доцільно застосовувати цей метод у пацієнтів з випотами передньої локалізації ≥ 10 мм (93 % успіху), тоді як при малих випотах задньої локалізації цей показник становить лише 58 %. Перикардіоцентез під контролем ехокардіографії дозволяє збільшити ймовірність успіху при локалізованих перикардialних випотах до 96 % [2] (рис. 1).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт М., 1974 року народження, 20.03.2022 р. під час виконання бойового завдання отримав мінно-вибухову травму. Первинну медичну допомогу отримав на місці. Санітарним транспортом 23.03.2022 р. доставлений та госпіталізований у відділення невідкладної хірургії, у відділенні реанімації та інтенсивної терапії діагностовано: вибухова травма (20.03.2022 р.), вогнепальне уламкове проникаюче поранення черевної порожнини з пошкодженням сліпої кишки. Заочеревинна та паравезикальна гематома. Гемоперитонеум. Уламкове наскрізне поранення середньої третини внутрішньої поверхні правого передпліччя. Уламкове сліпе поранення верхньої третини внутрішньої поверхні лівого стегна. Стан після операції (21.03.2022 р.): Лапаротомія. Правобічна геміколектомія з формуванням ілеорансверзостоми. Видалення уламка заочеревинної порожнини, назоінтестинальна інтубація. Санація та дренивання черевної порожнини. Первинна хірургічна обробка вогнепальних уламкових поранень правого передпліччя та лівого стегна. 23.03.2022 р. проводили хірургічну обробку та монтаж VAC-системи на ділянку вогнепального уламкового сліпого поранення верхньої третини лівої нижньої кінцівки. Зняття VAC-системи (23.03.2022 р.), накладання первинно відстрочених швів на ліве стегно. В'яло гранулююча (гра-

нульовальна?) рана передньої черевної стінки праворуч (вхідний отвір).

При госпіталізації станом на 21.03.2022 р.: Загальний аналіз крові: еритроцити – $3,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 100 г/л, тромбоцити – $141 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $8,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (п11%, с60%, л23%, м6%), ШОЕ – 63 мм/год, С-реактивний білок (СРБ) – 16 мг/л. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний; ЧСС – 100 за 1 хв; нормальне положення електричної осі серця. Ехокардіографія (ЕхоКГ): порожнини серця не розширені, скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка (ЛШ) збережена (фракція викиду (ФВ) – 59 %); перикард – сепарація листків до 0,33 см по задній стінці лівого шлуночка; діастолічна дисфункція I типу; мітральний клапан – ущільнення стулок, фізіологічна регургітація; аортальний клапан – тристулковий, без регургітації; трикуспідальний клапан – не змінений, фізіологічна регургітація; клапан легеневої артерії – фізіологічна регургітація. СКТ(може КТ) органів грудної клітки (ОГК) – ознаки кардіомегалії, двобічного гідротораксу; кількість рідини в правій плевральній порожнині становить 200 мл, в лівій – 120 мл; гідроперикард. Хворому при надходженні призначено: цефоперазон – 1,0 г внутрішньовенно (в/в) 2 рази на день, метронідазол – 100 мл в/в 2 рази на день, еноксапарин – по 0,4 мг підшкірно (п/ш) 2 рази на день, кеторолак – 2,0 мл внутрішньом'язово (в/м) 2 рази на день, пантопразол – 40 мг в/в 1 раз на день, парацетамол – 100 мл з інтервалом 8 годин, тримеперидин – 2,0 мл в/м при сильному болю, аргініну аспартат – 100 мл в/в 1 раз на день, розчин Рінгера – 400 мл в/в 1 раз на день.

Станом на 04.04.2022 р. у хворого підвищилася температура до 38,5 0С, з'явилися скарги на відчуття прискороного серцебиття, загальної слабкості. При фізикальному обстеженні: загальний стан хворого середнього ступеня важкості. Тони серця ясні, ритмічні, акценти та шуми не вислуховуються. Артеріальний тиск (АТ) – 145/85 мм рт. ст.,

пульс – 94 за 1 хв. Над усією поверхнею легень жорстке дихання, ослаблене нижче кута лопаток, множинні сухі свистячі хрипи над усією поверхнею лівої легені. Частота дихання – 24 за 1 хв. Пастозність стоп. Загальний аналіз крові: еритроцити – $2,83 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 85 г/л, тромбоцити – $435 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $5,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (п5%, с74%, л19%, м2%), ШОЕ – 56 мм/год, СРБ – 27 мг/л. ЕКГ: синусова тахікардія з ЧСС 98 за 1 хв; нормальне положення електричної осі серця; зниження вольтажу зубців у стандартних відведеннях. ЕхоКГ: тахікардія, легка ексцентрична гіпертрофія ЛШ (індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) – $130 \text{ г}/\text{м}^2$); скоротлива здатність міокарда ЛШ збережена (ФВ – 67 %); мітральний клапан – ущільнення стулок, фізіологічна регургітація; аортальний клапан – тристулковий, без регургітації; трикуспідальний клапан – не змінений, фізіологічна регургітація; клапан легеневої артерії – фізіологічна регургітація; перикард – сепарація листків до 0,7 см по задній стінці ЛШ, до 0,56 см по передній стінці правого передсердя, до 0,4 см по передній стінці правого шлуночка. Виконано СКТ органів грудної та черевної порожнини: легені щільно прилягають до грудної клітки, субплевральна консолідація базальних сегментів легень над рівнями рідини, дископодібні ателектази; субплевральна в D3 ділянка матової інфільтрації, перибронховаскулярно в D5 – інфільтрація за типом матового скла; положення куполів діафрагми звичайне; вільна рідина в плевральних порожнинах справа 22 мм (250 мл), зліва 12 мм (80 мл); серце типової форми та положення, розміри серця в межах норми, в перикарді – вільна рідина 15 мм. До основного діагнозу додано: двобічна полісегментарна пневмонія, середньоважкий перебіг. Легенева

недостатність I стадії. Двобічний реактивний ексудативний плеврит. Вторинний перикардит з помірним ступенем перикардіального випоту. Серцева недостатність I стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Гіпертонічна хвороба першої стадії, 2-го ступеня. Ризик високий. Синдром системної запальної відповіді? Хворий продовжує антибактеріальну терапію, до якої додається: моксифлоксацин – 400 мг в/в 1 раз на день, піперацилін – 4,0 г в/в 2 рази на день, ампіцилін – 1,0 г в/в 1 раз на день, НПЗП ібупрофен – 200 мг перорально (п/о) по 1 капсулі 3 рази на день. Колхіцин та глюкокортикостероїди не призначались через наявність гнійного перитоніту.

Станом на 07.04.2022 р. хворий відзначав погіршення загального стану, температура тіла на ранок 37,8 0С, скарги на прискорене серцевиття та загальну слабкість. Об'єктивно: загальний стан хворого середнього ступеня важкості. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 125/80 мм рт. ст. Пульс – 110 за 1 хв. Аускультативно над легенями ослаблене везикулярне дихання в задньо-базальних відділах обох легень, над іншими відділами двобічно вислуховуються звучні вологі дрібно- та середньокаліберні хрипи. Загальний аналіз крові: еритроцити – $3,34 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 102 г/л, тромбоцити – $232 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $10,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (п10%, с73%, л12%, м5%), ШОЕ – 78 мм/год, СРБ – 45 мг/л. ЕКГ: синусова тахікардія з ЧСС – 100 за 1 хв; нормальне положення електричної осі серця; низьковольтна ЕКГ (рис. 2).

Рентгенографія ОГК – легеневі поля без свіжих вогнищевих та інфільтративних змін; корені легень розширені, інфільтровані; синуси вільні – правий синус вільний, лівий не прослідковується; серце розширене вліво; легеневий малюнок у ниж-

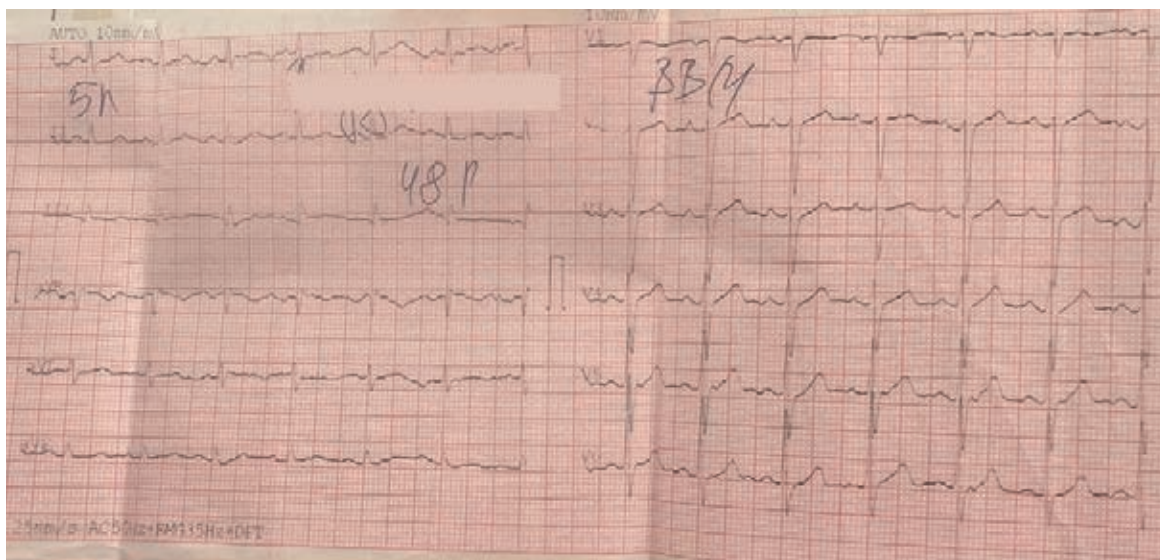


Рис. 2. Електрокардіографія від 07.04.2022 року.

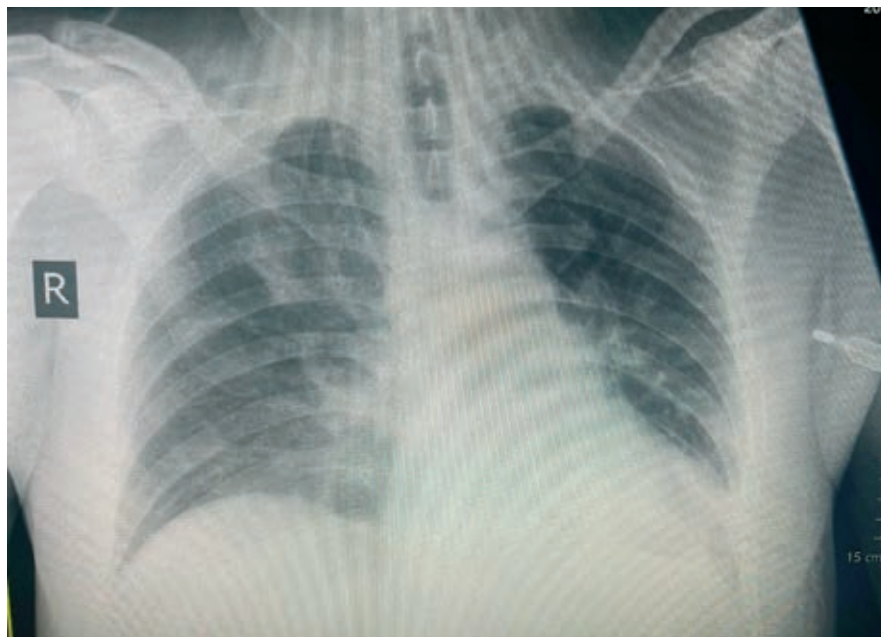


Рис. 3. Рентгенографія ОГК в прямій проєкції від 07.04.2022 року.

ніх відділах зліва посиленій, зниженої пневматизації (рис. 3).

До лікування додано: спіронолактон – 50 мг п/о 1 таблетка 1 раз на добу, торасемід – 10 мг п/о 1 таблетка 1 раз на добу.

У динаміці 09.04.2022 р. виконано ЕхоКГ, на якій – легка ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ 130 г/м²); дилатація лівого передсердя; аортосклероз; недостатність мітрального клапана І ступеня; недостатність трикуспідального клапана І ступеня; ознаки легеневої гіпертензії легкого ступеня, систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) – 31 мм рт. ст.; перикард – до 1,1 см по задній стінці ЛШ, до 0,8 см по передній стінці правого передсердя, до 0,6 см по передній стінці правого шлуночка; ознаки вираженого гідроперикарду (рис. 4). До діагнозу додано: легенева гіпертен-

зія І ступеня. До лікування: збільшено дозу спіронолактону до 100 мг п/о 1 раз на добу та змінено таблетований торасемід на парентеральний фуросемід у дозі 2 мл 1-процентного розчину.

Пацієнту виконано СКТ ОГК від 12.04.2022 р.: у верхній частці лівої легені – зона зниження пневматизації розміром 36x28 мм; пневматизація нижньої частки правої легені знижена за рахунок компресійного ателектазу; в нижній частці лівої легені – поширені фіброзні зміни; в правій плевральній порожнині – 300–320 мл рідини; в лівій порожнині – 100 мл; середостіння розширене, зміщене ліворуч до 45 мм; в перикарді велика кількість рідини (150–160 мл).

Торакальний хірург 13.04.2022 р. виконав плевральну пункцію у VII міжребер'ї по задньо-аксиллярній лінії справа, при якій евакуйовано до

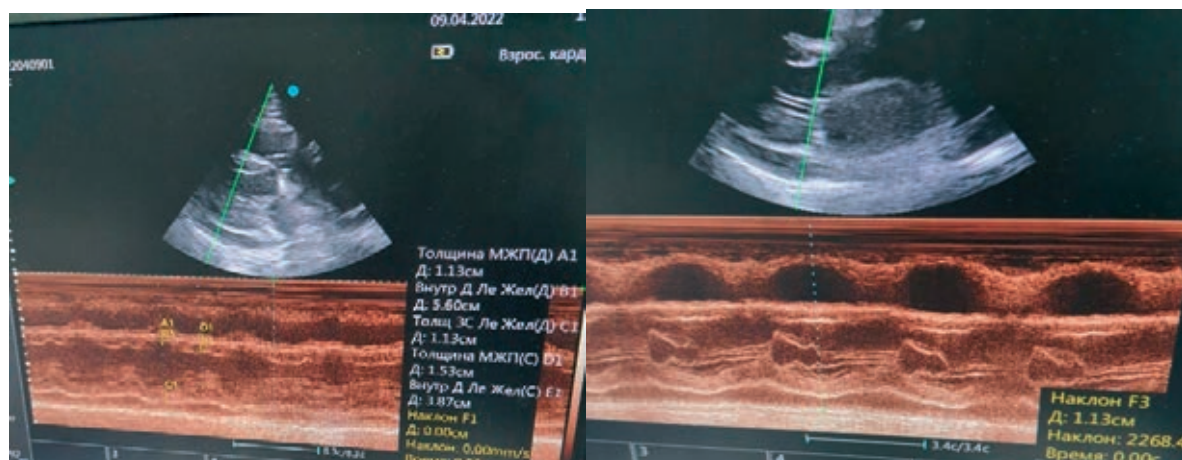


Рис. 4. Ультразвукове дослідження серця від 09.04.2022 року.

300 мл плевральної рідини. На тлі діуретичної терапії на контрольній ЕхоКГ відзначають збільшення перикардіальної рідини по задній стінці ЛШ до 1,4 см, всі інші дані без негативної динаміки. До лікування: збільшено дозу сечогінної терапії – фуросемід 4 мл в/в 1 раз на день. Колхіцин та глюкокортикостероїди не призначали через наявність гнійного перитоніту.

Пацієнту 14.04.2022 р., виконано рентгенографію ОГК в прямій проекції, на якій легеневі поля зниженої пневматизації в нижніх відділах обох легень; лівий боковий синус чітко не прослідковується; плевра по нижньодольовій щілині зліва ущільнена; серце розширене вліво (рис. 5).

Станом на 17.04.2022 р. хворий скаржився на виражену загальну слабкість та задишку. Об'єктивно: межі серця – ліва +2,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії у V міжребер'ї, права і верхня не зміщені. Тони серця ослаблені, акценти та шуми не вислуховуються. Загальний аналіз крові: еритроцити – $3,06 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 93 г/л, тромбоцити – $300 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $7,6 \cdot 10^9/\text{л}$ (п19%, с59%, л18%, м4%), ШОЕ – 50 мм/год, СРБ – 59 мг/л. ЕхоКГ: скоротлива функція ЛШ змінена за рахунок гіперкінеза структур; концентричне ремоделювання ЛШ; дилатація лівого передсердя; аортосклероз; недостатність мітрального клапана I ступеня; недостатність трикуспідального клапана I ступеня; ознаки легеневої гіпертензії легкого ступеня, СТЛА – 33 мм рт. ст.; перикард – до 1,94 см по задній стінці ЛШ, до 1,25 см по передній стінці правого передсердя, до 1,77 см по передній стінці правого шлуночка; ознаки вираженого гідроперикарду. СКТ ОГК – пневматизація нижньої частки правої легені знижена за рахунок компресійного

ателектазу; в нижній частці лівої легені – поширені фіброзні зміни; в правій плевральній порожнині – 220 мл рідини, в лівій – 70–80 мл; середостіння розширене, зміщене ліворуч до 45 мм; в перикарді – велика кількість рідини (200 мл).

У динаміці 22.04.2022 р., пацієнт скаржився на помірну задишку, яка посилювалась при незначному фізичному навантаженні, періодичний малопродуктивний кашель, загальну слабкість. Об'єктивно: загальний стан хворого середнього ступеня важкості; шкіра та видимі слизові чисті, дещо бліді; при перкусії легень – притуплення звуку зліва, в нижніх відділах; аускультативно дихання жорстке, ослаблене зліва в базальних відділах; межі серця – ліва +3,0–3,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії у V міжребер'ї, права на 1,5 см зміщена назовні від правої пригруднинної лінії, верхня в нормі; тони серця різко ослаблені, акценти та шуми не вислуховуються. Загальний аналіз крові: еритроцити – $3,45 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 100 г/л, тромбоцити – $306 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $10,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (п2%, с58%, л30%, м6%, е4%), ШОЕ – 32 мм/год, СРБ – 44 мг/л. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний з ЧСС 98 за 1 хв; нормальне положення електричної осі серця. (рис. 6).

ЕхоКГ від 22.04.2022 р.: сепарація листків перикарда по задній стінці ЛШ – 1,36 см, по передній стінці правого шлуночка – 0,89 см, по БСЛШ – 1,42 см. СКТ ОГК – в нижній частці правої легені – субплевральна зона консолидації базальних сегментів товщиною до 20 мм над рівнем рідини товщиною 25 мм (300 мл), в зоні консолидації візуалізуються прохідні, компресовані субсегментарні бронхи; в нижній частці лівої легені – смужки дискіоподібних ателектазів; на інших ділянках пневма-



Рис. 5. Рентгенографія ОГК в прямій проекції від 14.04.2022 р.

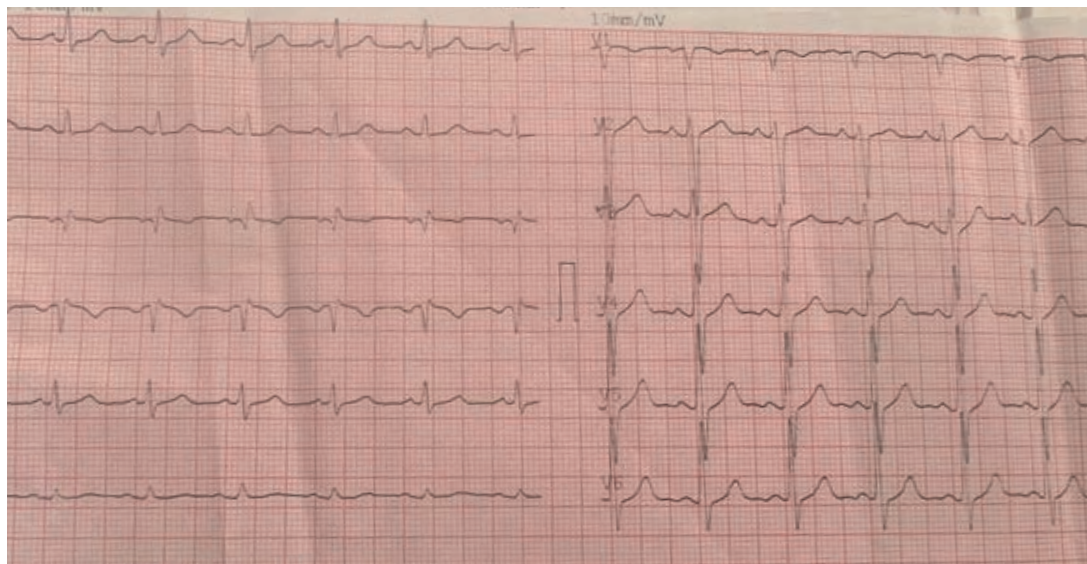


Рис. 6. Електрокардіографія від 22.04.2022 року.

тизація легень не порушена; діафрагма розміщена типово; в лівій плевральній порожнині рідини немає; серце – типового положення, в перикарді вільна рідина товщиною 23 мм. Торакальний хірург виконав пункцію перикарда в асептичних умовах під місцевою анестезією розчином 1-процентного лідокаїну, під контролем УЗД евакуйовано 75 мл серозної рідини солом'яно-жовтого кольору. Накладено асептичну пов'язку. Мікроскопічне дослідження взятої рідини – колір солом'яно-жовтий, прозорість – повна, проба Рівальта – негативна, білок – 0,99 г/л, мікроскопія: лейкоцити 1–3 в полі зору, еритроцити 60–70 в полі зору. Дослідження ексудату на мікрофлору – ріст відсутній. Лікування: гатифлоксацин – 400 мг / 100 мл в/в, сульбактам натрію / цефоперазон натрію – 1,0 в/в 2 рази на день, флуконазол – 200 мг / 100 мл в/в 1 раз на день, пантопразол – 40 мг в/в 1 раз на день, декскетопрофен – 50 мг в/в 2 рази на день, адеметіонін – 500 мг в/в 1 раз на день, торасемід – 20 мг в/в 2 рази на день, диклофенак натрію – 3 мл 2,5-процентного в/м, еноксапарин – 0,4 мл п/ш 2 рази на день, раміприл – 5 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день, метопролол – 25 мг п/о ½ таблетки 2 рази на день, прегабалін – 75 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день, спіронолактон – 100 мг п/о 1 раз на день, азитроміцин – 500 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день.

Станом на 06.05.2022 р., хворий у задовільному стані для подальшого лікування та реабілітації переведений у інший госпіталь. Загальний аналіз крові: еритроцити – $4,21 \cdot 10^{12}/л$, Нb – 123 г/л, тромбоцити – $299 \cdot 10^9/л$, лейкоцити – $9,1 \cdot 10^9/л$ (п5%, с46%, л43%, м3%, е2%), ШОЕ – 40 мм/год, СРБ – 35 мг/л. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний з ЧСС 84 за 1 хв; нормальне положення електрич-

ної осі серця; неповна блокада правої ніжки пучка Гіса; збільшення амплітуди позитивних зубців Т з V2–V6. Пацієнту рекомендовано продовжити приймати: торасемід – 50 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день, раміприл – 5 мг п/о 1 таблетка, метопролол – 25 мг п/о ½ таблетки 2 рази на день, спіронолактон – 100 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день, ацетилсалцилова кислота з гідроксидом магнію – 100 мг п/о 1 таблетка 1 раз на день.

ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні відомо, що синдром посткардіальної травми може протікати як неускладненим перикардитом, так і ускладненим перебігом, тобто плевроперикардитом, тампонадою серця або масивним плевральним випотом. Механізм дії, що лежить в основі цього синдрому, безумовно опосередкований імунною відповіддю конкретного організму, так і схильністю до розвитку перикардиту.

Діагностичні критерії синдрому посткардіальної травми включають наявність плевро-перикардіального запалення і формування випоту після травматичного пошкодження мезотеліальних клітин перикарда або плевральної порожнини.

Потрібно відзначити, що зміни на ЕКГ у вигляді синусової тахікардії та зниження амплітуди зубців є неспецифічною ознакою перикардиту, тому необхідно використовувати дані інших додаткових інструментальних методів дослідження. У цьому контексті аускультация з вислуховуванням шуму тертя перикарда, наявність перикардіального випоту за результатами візуалізаційних методів, підвищення рівня СРБ і лейкоцитів є ознаками, які переконливо свідчать про діагноз перикардиту.

У літературі описаний атипичний випадок, у пацієнтки 64 років з синдромом тахі-брадикардії та слабкістю синусового вузла після імплантації кардіостимулятора виник перикардит, який є рідкісною формою посттравматичних перикардитів та зустрічається у 1–2 % хворих після імплантації кардіостимулятора. У пацієнтки через кілька днів після імплантації штучного водія ритму з'явилися відчуття прискореного серцебиття, загальна слабкість, дискомфорт, відчуття тиснення за грудниною. Невідкладно було виконано ЕКГ та дослідження крові на маркери гострого некрозу міокарда, за результатами яких гостре пошкодження міокарда не виявлено. На оглядовій рентгенограмі ОГК виявлено двобічний плевральний випіт. Стан пацієнтки погіршився, виникла гіпотензія. За даними КТ ОГК з контрастуванням лівобічний плеврит збільшився. Виконано торакоцентез, евакуйовано 800 мл серозно-геморагічної рідини, через кілька днів виникла субфебрильна температура без можливих вогнищ інфекції. Призначено колхіцин у дозі 0,5 мг два рази на день, проте ця терапія ефекту не дала. Зберігалась загальна слабкість, відчуття прискореного серцебиття та стійкий плевральний/перикардальний випіт. Через збільшення плеврального випоту проведено повторну плевральну пункцію, евакуйовано 1100 мл рідини бурштинового кольору. До лікування додано 40 мг метилпреднізолону в/в, що дало позитивну динаміку у вигляді зникнення скарг та зменшення випоту у плевральній та перикардальній порожнинах. Пацієнтка була виписана додому [13].

Науковці університетської клініки (місто Кобе, Японія) також повідомляють про подібний випадок пацієнтки віком 73 роки з посткардіальним запальним синдромом, яка проходила лікування у кардіологічному відділенні клініки. Пацієнтка скаржилася на задишку при фізичному навантаженні протягом місяця та постійні набряки протягом 2 місяців. За 11 місяців до госпіталізації вона перенесла тимектомію через тимому. При госпіталізації в кардіологічне відділення рентгенографія ОГК показала кардіомегалію та двобічний плевральний випіт. ЕхоКГ показала перикардальний випіт і нормальну серцеву функцію. ЕКГ: синусовий ритм, повна блокада правої ніжки пучка Гіса та низький вольтаж. КТ ОГК: двобічний плевральний випіт, перикардальний випіт і відсутність рецидиву тимому. Хворій було проведено перикардіоцентез і торакоцентез з лікувальною метою. Цитологічне дослідження плевральної рідини та

перикардального випоту не виявило злویкісних клітин. Посів перикардального та плеврального випоту збудників не виявив. Лікування хворої включало колхіцин (у дозі 0,5 мг/добу) та ацетилсаліцилову кислоту (в дозі 2,4 г/добу) як терапію першої лінії з подальшим залученням преднізолону у дозі 40 мг/добу (1 мг/кг) як терапію другої лінії. Через три дні після початку терапії глюкокортикоїдами симптоми задишки та набряку зменшилися, пацієнтка почала худнути. Через 2 тижні терапії дозу преднізолону знизили до 25 мг/добу (0,6 мг/кг) і пацієнтку виписали з лікарні [11]. Можна припустити, що застосування колхіцину та глюкокортикостероїдів в обох описаних вище випадках мало позитивний лікувальний ефект, ймовірно, через відсутність бактеріального генезу процесу, на відміну від нашого конкретного клінічного випадку.

ВИСНОВКИ

1. У цій статті були висвітлені найбільш ймовірні тригери, які можуть спричинити синдром посттравматичного серця – у випадку прямого травмування грудної клітки, що описано в клінічному випадку цієї публікації, а також під час виконання кардіохірургічних маніпуляцій, інтервенційних втручань, зокрема черезшкірного коронарного втручання, імплантацію кардіостимуляторів.

2. Стратегія лікування таких хворих базується на використанні протизапальної терапії із використанням нестероїдних протизапальних препаратів в поєднанні з колхіцином, який є безпечним і ефективним також у запобіганні рецидиву перикардиту. Призначення глюкокортикостероїдів слід розглядати лише в тому випадку, коли нестероїдні протизапальні препарати протипоказані або показали свою неефективність.

3. Призначення колхіцину та глюкокортикостероїдів варто розпочинати з перших днів виявлення ознак перикардиту, адже виникнення ускладнень у вигляді приєднання вторинної бактеріальної флори автоматично виключає з нашого терапевтичного арсеналу можливість використовувати вище перелічені препарати.

4. Загальний прогноз пацієнтів із синдромом посттравматичного серця є доброякісним, навіть у випадку рецидиву перикардиту. Крім того, через невеликий ризик розвитку констриктивного перикардиту за такими пацієнтами потрібно спостерігати протягом кількох років.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та проєкт дослідження, редагування статті – Л.Ч.; збір матеріалу – В.Р., С.О.; огляд літератури – С.О.; написання тексту, формулювання висновків – В.Р.; узагальнення результатів, редагування статті – Ю.П.

Література

1. Жарінов О.Й. Рекомендації з діагностики та лікування захворювань перикарда. [Електронний ресурс]. *Медицина світу*. 05.2004. URL: <http://msvitu.com/archive/2004/may/article-4.php>.
2. Жарінов О.Й. Рекомендації з діагностики та лікування захворювань перикарда. [Електронний ресурс]. *Медицина світу*. 06.2004. URL: <http://msvitu.com/archive/2004/june/article-3.php>.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г. Хвороби перикарда. Рекомендації з діагностики та лікування хвороб перикарда. *Український ревматологічний журнал*. 2016;1(63):1-9.
4. Пісклова Ю.В. Результати хірургічного лікування ексудативних перикардитів з використанням міні-інвазивних втручань. *ScienceRise: Medical Science*. 2018;5(25):31-5. doi:10.15587/2519-4798.2018.139623.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.
6. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchie A. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76-92. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.021.
7. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, Zandotti C, Raoult D. Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. *Amer J Med*. 2015;128(7):784.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.040.
8. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation*. 2014;130(18):1601-6.
9. Mamotabo R, Matshela. Constrictive pericarditis: prevention and treatment. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017;15(24).
10. Malik Jahanzeb, Zaidi Syed Muhammad Jaward, Rana Abdul Sattar, Haider Ali. Post-cardiac injury syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and treatment. *Amer Heart J Plus: Cardiology Research and Practice*. 2021; 12:100068. doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100068
11. Mitsushige Nishimura, Naho Goda, Keiko Hatazawa, Kazuhiko Sakaguchi. Delayed diagnosis of postcardiac injury syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2):e228877. doi: 10.1136/bcr-2018-228877.
12. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadougou AL. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart*. 2019;105(3):180-8. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313922.
13. Patel ZK, Shah MS, Bharucha R, Benz M. Post-cardiac Injury Syndrome Following Permanent Dual-Chamber Pacemaker Implantation. *Cureus*. 14 (1). doi: 10.7759/cureus.21737.
14. Salman Azam, Brian D. Hoit. Treatment of Pericardial Disease. *Cardiovascular Therapeutics*. 2011;29(5):308-14. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00151.x.
15. Sasse Tom, Eriksson Urs. Post-cardiac injury syndrome aetiology, diagnosis, and treatment. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017,15:27-31.
16. Sotoa M., Romeroa N., Wills B. Pericarditis postraumática com manifestación del síndrome de lesión postcardiaca: Post-traumatic pericarditis as a manifestation of post cardiac injury syndrome. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2016;23(3):229.e1-229.e4. doi: 10.7759/cureus.21737.
17. Vecchiè A., Chiabrando J.G., Dell M.S. Clinical Presentation and Outcomes of Acute Pericarditis in a Large Urban Hospital in the United States of America: *Chest*. 2020; 158(6): 2556–2567. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.039.
18. Voza Antonio. Post-cardiac injury syndrome in the Emergency Department: mini-review. *J Immunological Sciences*. 2018. 2-2. doi:10.29245/2578-3009/2018/3.1127.

Clinical case: treatment of acute pericarditis in patient with a mine-explosive injury

V.O. Ruzhanska¹, L.M. Chorna¹, Yu.P. Pashkova², S.L. Ocheretnyy¹, A.P. Ryzhenko²

¹ Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsya, Ukraine

² National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Acute pericarditis is the most common manifestation of pericardial disease affecting both sexes and is an important cause of morbidity. Post-traumatic pericarditis is particularly rare, several cases have been described in the literature, and the pattern of occurrence and pathophysiology have not been sufficiently studied.

Pericarditis with or without pericardial effusion, which occurs as a result of pericardial damage, is a postcardiac trauma syndrome. Most reported cases of post-traumatic pericarditis document a history of direct trauma to the chest, such as chest trauma from a steering wheel, which was observed during car accidents or caused by mechanical damage to the chest of various genesis. Many methods of treatment of inflammatory diseases of the pericardium have been proposed – from palliative to radical. The most common among them are percutaneous pericardial puncture, extrapleural pericardiotomy, or fenestration, partial or subtotal resection of the pericardium. The choice of surgical tactics largely depends on the specialist who performs it and the clinic where this treatment takes place, and not on the specific situation. Inflammatory pericardial syndrome can be established in the presence of at least 2 of the following 4 criteria: pericardial chest pain; pericardial murmur; the appearance of a new widespread convex elevation of the ST segment or depression of the PR segment (in several leads excluding aVR and sometimes V1) on the electrocardiogram; pericardial effusion (new, or an increase in the severity of the existing one according to echocardiography and radiography of the chest cavity). Additional signs include: an increase in the concentration of inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocytosis) and markers of myocardial damage (CFC, troponin I); signs of the inflammatory process in the pericardium during imaging methods (computed tomography, magnetic resonance imaging).

Key words: pericardial disease, treatment, pericardiocentesis.

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка Частина 1. Причини виникнення, діагностика, запобігання формуванню

О.І. Іркін, Д.О. Білий

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

З моменту першого опису внутрішньопорожнинних тромбоутворень минуло понад 100 років, утім проблема діагностики тромбів, факторів ризику їх розвитку, а також вплив реваскуляризації міокарда – залишаються й сьогодні дуже актуальною проблемою. Цей огляд присвячений опису та аналізу основних методів діагностики наявності тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка і факторів, що впливають на розвиток тромбів. Найефективнішим методом діагностики тромбозу лівого шлуночка є, безумовно, магнітно-резонансна томографія серця, але простіший метод, а саме трансторакальна ехокардіографія, може бути скринінговим для більшості хворих. Визначення причин формування тромбозу лівого шлуночка, таких як зменшення рухливості стінок шлуночків, локальне ураження міокарда, наявність гіперкоагуляції та запальні явища, сприяє ефективному лікуванню хворих та проведенню необхідної профілактики тромбоутворення.

Ключові слова: тромби, тромбоз, інфаркт міокарда, методи візуалізації, фактори ризику, реваскуляризація.

Тромботичні та тромбоемболічні ускладнення в кардіології і в медицині є найтяжчими невідкладними подіями, які загрожують не тільки здоров'ю, а і життю людини. Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка (ЛШ) як ускладнення інфаркту міокарда (ІМ) відзначали ще кілька століть тому, проте раніше їх могли реєструвати тільки посмертно.

Перші згадки щодо внутрішньошлуночкового тромбоутворення свідчать про їх появу в зоні розвитку аневризми ЛШ: «На верхівці він (тромб – *Прим. ред.*) утворював кільце аневризми, стаючи там дуже тонким: ця частина була вистелена тромбом, який за формою нагадував мішок» (Джон Хантер, 1757 [10]).

Одне з перших спостережень внутрішньошлуночкових муральних тромбів було зроблено на початку XIX ст., однак не всі ці тромби були пов'язані з розвитком ІМ. Можливість краще зрозуміти природу тромбоутворень з'явилася вже у 1920–1930-х роках, завдяки більш масштабному проведенню автопсій.

У 1941 р. на підставі патоморфологічного розтину була висвітлена частота тромбоутворень, що трапляються в порожнині ЛШ. За даними автопсії дорослих пацієнтів, які померли від серцевих захворювань, 265 (34,4 %) хворих із 771 мали один або кілька тромбів у порожнині ЛШ. Ішемічна хвороба серця з ІМ найчастіше асоціювалася з наявністю тромбів ЛШ: 2/3 пацієнтів з такою патологією мали це ускладнення – тромби в ЛШ [2].

Також уже в середині 1940-х років було виявлено зв'язок емболічних ускладнень ІМ не тільки з наявністю тромбофлебіту вен нижніх кінцівок, а і з наявністю мурального тромбозу порожнини ЛШ, що було викладено в кількох роботах того часу [8, 11, 20].

Наступним етапом після доказів про можливість виникнення тромботичного ускладнення ІМ та зв'язок формування тромбу з емболічними подіями стало лікування хворих з наявністю внутрішньошлуночкових муральних тромбів, тобто призначення антикоагулянтів, як парентеральних, так і пероральних. Лікування хворих з тромбом у

порожнині ЛШ гепарином та антагоністом вітаміну К кумадином привело до часткової або повної резольуції тромбу та попередження емболічних ускладнень. Однак лікування антикоагулянтами за наявності тромбу в порожнині ЛШ повністю не запобігає емболічним подіям. Важливішим є виявлення причин розвитку тромбу в порожнині ЛШ та запобігання його виникненню.

Методи діагностики тромбу в порожнині лівого шлуночка

У клінічній практиці трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) широко застосовується як основний скринінговий тест, метою якого є виявлення тромбу в ЛШ. Цей підхід підтверджується численними дослідженнями, які показують, що ЕхоКГ працює добре як тест для виявлення тромбу в ЛШ. Якщо зображення тромбу сумнівне, для уточнення діагнозу показано проведення ультразвукового контрастування, що поліпшує діагностику тромбу в ЛШ. Численні попередні дослідження продемонстрували, що рутинна стратегія використання ехоконтрасту в пацієнтів, що належать до груп ризику, може помітно поліпшувати оцінювання тромбу в ЛШ, зменшуючи як хибно позитивні, так і хибно негативні результати [6, 7, 19, 24].

Хоча корисність спеціального ехосигналу для тромбу в ЛШ встановлено, ЕхоКГ широко застосовується як загальний скринінговий тест оцінювання структури і функції серця, а виявлення тромбу рідше є основним показанням. Таким чином, для багатьох пацієнтів із ризиком розвитку тромбу в ЛШ, наприклад із систолічною дисфункцією, як первинне показання, так і використання ехоконтрастування для тромбу в ЛШ є рідкісними. Оскільки ЕхоКГ є найпоширенішим тестом візуалізації, краще розуміння її можливостей у реальних клінічних умовах має важливе значення [12, 13, 15, 16, 17, 26].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця із відтермінованим контрастуванням допомагає виявити тромб у ЛШ на основі характеристик позаваскулярної тканини, і цей підхід був доведений як високоточний у багатьох валідаційних дослідженнях. Оскільки МРТ є неінвазивним методом дослідження, вона має додаткову користь для вивчення тромбу в ЛШ у багатьох групах ризику, для яких інвазивний підхід (вентрикулографія), як для хірургічної патології, був би непрактичним. На сьогодні МРТ не використовується для вивчення факторів, які впливають на ефективність рутинного клінічного ехо-сигналу для виявлення тромбу в ЛШ [1].

Раніше було проведено відповідне когортне послідовне дослідження дорослих пацієнтів з

наявністю тромбу в ЛШ, за допомогою МРТ з пізнім контрастуванням гадолінієм. На час проведення МРТ пацієнти не відрізнялися за строками проведення МРТ, віком та фракцією викиду ЛШ і були порівнянні з пацієнтами без тромбу в ЛШ. Вивчали тривалий випадок поєднання емболічних подій: інсульту, транзиторної ішемічної атаки або екстракраніальної системної артеріальної емболії, а також порівнювали результати серед пацієнтів із тромбом ЛШ, виявленим за допомогою МРТ з пізнім контрастуванням гадолінієм, залежно від того, чи був виявлений тромб у ЛШ за допомогою ЕхоКГ, чи ні (рис. 1) [25].

Із 157 хворих із тромбом ЛШ 155 порівнювалися до 400 пацієнтів, які не мали тромбу в ЛШ. Під час медіанного спостереження за 3,3 року кумулятивна захворюваність на емболію була значно вищою в пацієнтів із тромбом ЛШ порівняно з пацієнтами, які не мають тромбу в ЛШ ($p < 0,001$), із річним рівнем 3,7 % та 0,8 % для тромбу в ЛШ та аналогічними пацієнтами, які не мають тромбу у ЛШ, відповідно. Тромб у ЛШ був єдиним незалежним предиктором комбінованої кінцевої точки емболічного виду (відношення ризиків 3,99; 95 % довірчий інтервал 1,54–10,35; $p = 0,004$) (рис. 2). Кумулятивна частота емболії не відрізнялася в пацієнтів із тромбом ЛШ, що також було виявлено за допомогою ЕхоКГ, порівняно з пацієнтами з тромбом ЛШ, не виявленим за допомогою ЕхоКГ ($p = 0,25$; рис. 3) [5, 21].

Незважаючи на сучасне антитромботичне лікування, тромб у ЛШ, виявлений за допомогою МРТ із пізнім контрастуванням гадолінієм, асоціюється з більшою в 4 рази тривалістю захворюва-

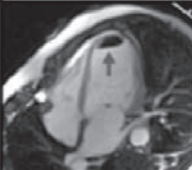

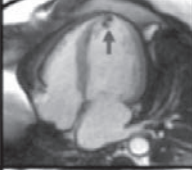
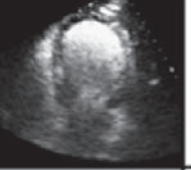
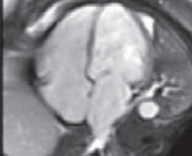

	МРТ	ЕХОКГ	Емболії
Пацієнт А			Інсульт через 2,5 років після МРТ
Пацієнт Б			Інсульт через 5 днів після МРТ
Пацієнт С			Немає емболічних подій протягом 5,8 років після МРТ

Рис. 1. Зв'язок наявності тромбоутворення в порожнині ЛШ з емболічними подіями.

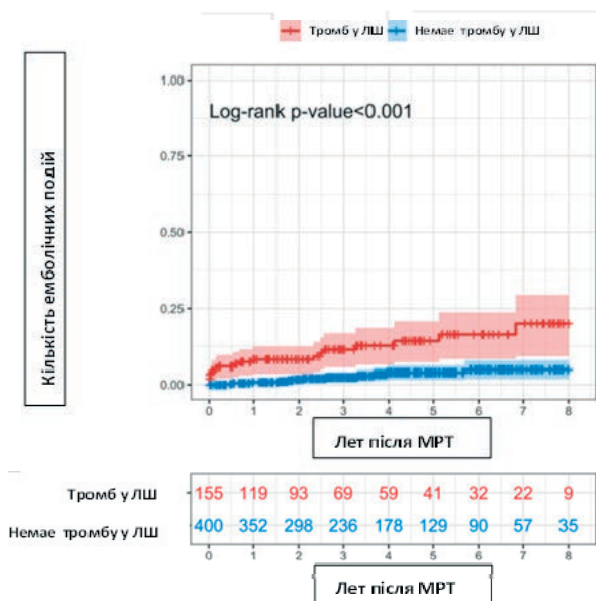


Рис 2. Кількість емболічних подій за наявності тромбоутворення у ЛШ за даними МРТ.

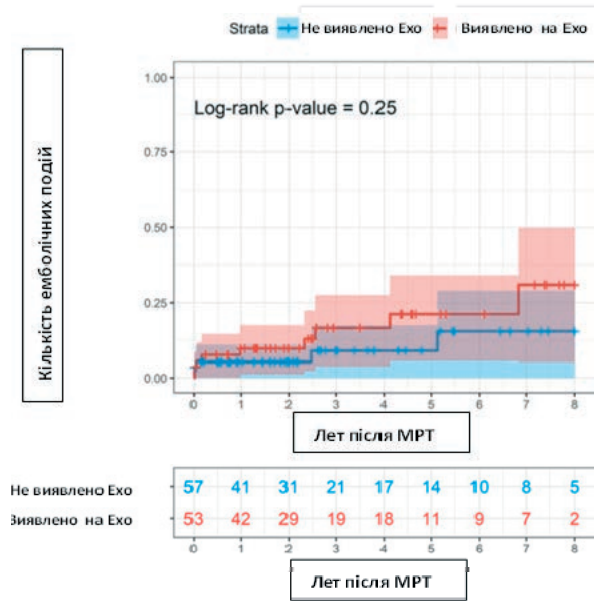


Рис 3. Кількість емболічних подій за наявності тромбоутворення у ЛШ за даними ЕхоКГ.

ності на емболію порівняно з пацієнтами, у яких не виявлено тромбу в ЛШ. Тромб у ЛШ, виявлений за допомогою МРТ із пізнім контрастуванням гадолінієм, але не за допомогою ЕхоКГ, пов'язаний з аналогічним ризиком емболії, як у разі його виявлення за допомогою МРТ із пізнім контрастуванням гадолінієм та ЕхоКГ. За даними літератури, при повній резольції тромбу в порожнині ЛШ кількість ускладнень статистично значуще менша, а виживання краще, ніж у хворих, у яких резольція відбувається не повністю [3].

Фактори, що впливають на ризик розвитку тромбу в лівому шлуночку

Тріада Вірхова – зменшення рухливості стінок шлуночків, локальна травма міокарда та гіперкоагуляція/застій потоку – сприяють утворенню тромбу в ЛШ. Зниження скоротливої здатності міокарда шлуночків та застій крові у слабкому неконтрактильному сегменті шлуночка відіграє головну роль у формуванні тромбів. Дослідження показали, що пацієнти зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ при госпіталізації більш схильні до розвитку тромбу в ЛШ. Крім того, пацієнти зі зниженою ФВ ЛШ на момент виписування також піддаються більшому ризику, ніж пацієнти з нормальною ФВ ЛШ.

У пацієнтів з тромбом у ЛШ спостерігаються більш порушення руху стінки, ніж у пацієнтів без тромбів. Збільшення діастолічного розміру ЛШ – ще один фактор ризику, який свідчить про важливість загального зниження скоротливої здатності

міокарда шлуночків. Аналогічно, тромб у правому шлуночку може виникнути в пацієнтів з поєднаною дисфункцією правого шлуночка.

Місцева травма міокарда: у пацієнтів, які перенесли ІМ з елевацією сегмента ST, тромб у ЛШ виявляється частіше порівняно з пацієнтами без ІМ з елевацією сегмента ST (43,1 % проти 5 %). Серйозність та глибина ураження серця корелюють зі збільшенням ризику розвитку тромбу.

Пікові рівні тропоніну та МВ-фракції креатинфосфокінази були значно вищими в пацієнтів, у яких діагностовано тромб у ЛШ порівняно з відсутністю тромбу. Середні пікові значення для тропоніну становили 32,63 нг/мл проти 18,7 нг/мл, а середні пікові значення для МВ-фракції креатинфосфокінази дорівнювали 245,47 МО/л проти 167,37 МО/л. Пізнє діагностування ІМ після початку розвитку (більше 12 годин болю в грудях) є ще одним важливим фактором ризику, що відображає більше пошкодження міокарда. Крім того, затримка з виконанням перкутанного коронарного втручання (ПКВ) була незалежним фактором ризику у двох інших дослідженнях, що свідчить про роль ішемічно-реперфузійної травми на доповнення до поширеного ІМ.

Помірний антеградний потік (TIMI-1) або відсутність антеградного потоку (TIMI-0) до проведення ангіопластики є ще одним незалежним фактором прогнозу.

Верхівка ЛШ однозначно є найбільш сприйнятливою до утворення тромбу в ЛШ. У ретроспективному дослідженні було відзначено, що всі пацієнти з тромбом ЛШ мали апікальний акінез

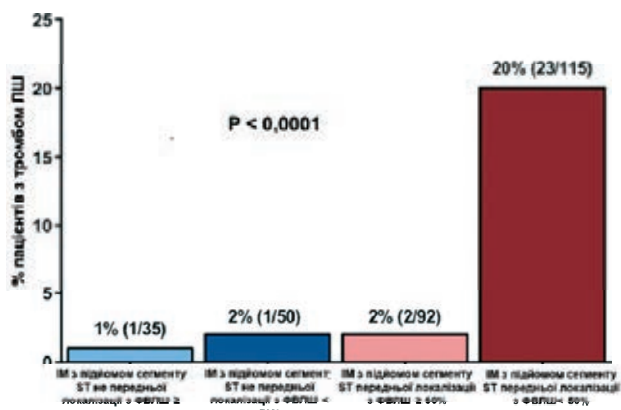


Рис. 4. Частота виявлення тромбоутворення в порожнині ЛШ залежно від локалізації ІМ та величини ФВ ЛШ.

незалежно від принципу розташування ІМ. Доведено, що передня локалізація ІМ сприяє внутрішньопорожнинному тромбоутворенню, більше того, за умови передньої локалізації ІМ зі зниженою скоротливою функцією ризик розвитку тромбу підвищується в десятки разів (рис. 4).

Гіперкоагуляція: у пацієнтів з ІМ, у яких розвивається тромб у ЛШ, виявляють гематологічні порушення, які свідчать про стан гіперкоагуляції та прозапальний стан. У пацієнтів з ІМ, у яких розвивається тромб у ЛШ, фіксують статистично значуще вищий середній об'єм тромбоцитів (9,03 фл проти 8,06 фл; $p=0,0001$) та лейкоцитів (14,010 проти 11,300 клітин на мікролітр, $p=0,0001$).

Підвищений середній об'єм тромбоцитів є незалежним фактором ризику формування тромбу в ЛШ за даними логістичного регресійного аналізу. Вивчали і роль маркерів запалення сироватки крові як попередника ризику утворення тромбу. Встановлено, що пацієнти із тромбом у ЛШ мали значно вищі рівні С-реактивного білка, ніж пацієнти без тромбу в ЛШ (48 проти 8,4 мг/л). Було доведено, що рівень С-реактивного білка та фібриногену є незалежними предикторами раннього утворення тромбу в ЛШ, що ускладнює перебіг ІМ передньої стінки ЛШ [22].

Як впливає реваскуляризація (перкутанне коронарне втручання) на ризик розвитку тромбу в лівому шлуночку?

Загальна поширеність розвитку тромбу в ЛШ серед загальної популяції низька. У ретроспективному огляді понад 80 000 медичних записів частота наявності тромбу в ЛШ становила 7 на 10 000 пацієнтів. 80 % цих випадків були пов'язані з ішемією, решта виникли через дилатаційну кардіоміопатію та кардіоміопатію, спричинену стресом (8,15 і 4,8 % відповідно).

За даними багатоцентрових досліджень, тромб у ЛШ відзначається у 4–39 % пацієнтів з ІМ передньої локалізації. Ступінь ураження міокарда впливає на формування тромбу. Наприклад, у недавньому дослідженні розвиток тромбу в ЛШ спостерігався у 28 (43 %) із 65 пацієнтів із гострим

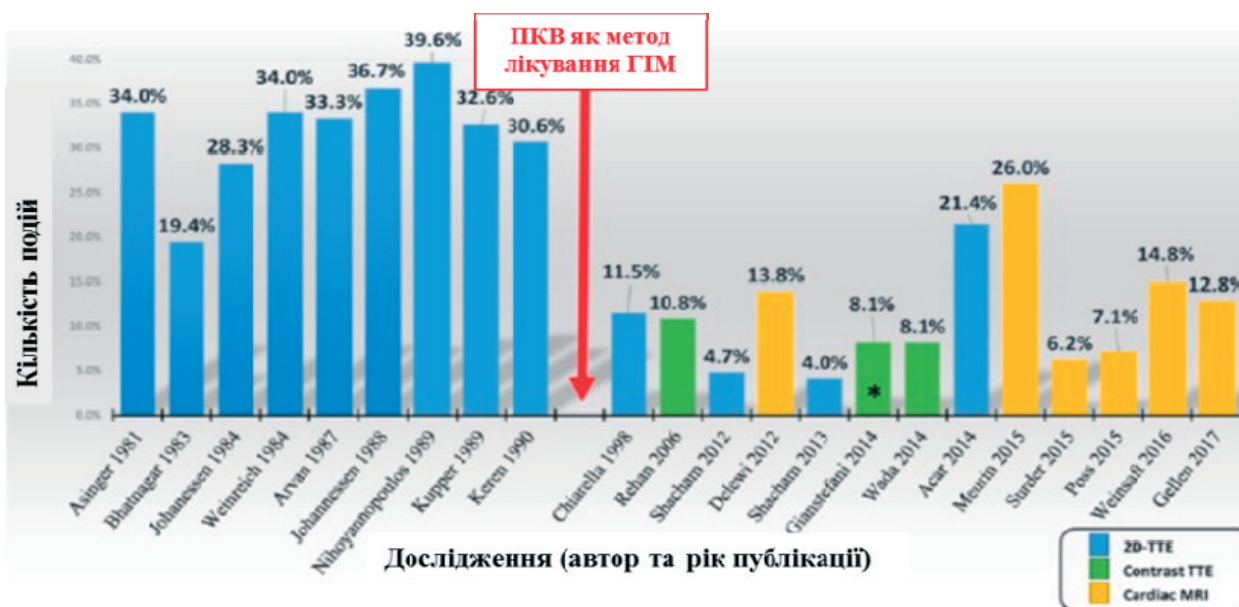


Рис. 5. Вплив проведення механічної реваскуляризації (ПКВ) при гострому ІМ на ризик розвитку тромбоутворення в порожнині ЛШ.

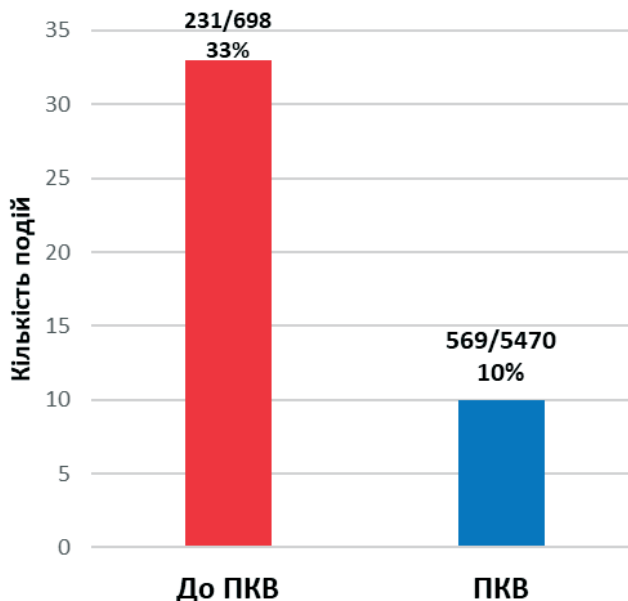


Рис. 6. Вплив проведення ПКВ при гострому ІМ на частоту виявлення тромбу в порожнині ЛШ.

ІМ та зубцем Q у ділянці передньої стінки і тільки в 1 (5 %) з 20 хворих з гострим ІМ передньої локалізації без зубця Q. Крім того, існує значна різниця щодо показника захворюваності між пацієнтами, у яких час від початку больового синдрому в грудній клітці до госпіталізації становив до 12 годин (15,4 проти 63,6 %).

Тромб у ЛШ рідше трапляється при ІМ задньої локалізації порівняно з ІМ передньої локалізації, що відображає ступінь ураження міокарда, а також унікальні властивості гіпокінетичної верхівки, яка схильна до тромбоутворення (2,5 проти 11,5 %).

Частота розвитку тромбу в ЛШ при дилатаційній кардіоміопатії становить 11–44 %, але на сьогодні недостатньо даних для вивчення часових тенденцій. На рис. 5 зображено часові тенденції захворюваності в пацієнтів з ІМ та тромбом у ЛШ. Захворюваність була значно вищою в епоху до ПКВ – до 1995 р. (рис. 6) [9].

На оцінку тимчасових тенденцій впливають такі змінні, як використовувана модальність зображення (ЕхоКГ проти МРТ) та час від моменту виникнення ІМ до візуалізації (рання візуалізація проти пізньої). Оскільки технологія візуалізації поліпшилася з роками, ці тенденції дозволяють припустити, що частота тромбу в ЛШ була дійсно знижена шляхом своєчасної й ефективної реперфузії. Однак два дослідження зі ступенем захворюваності понад 20 %, проведені в сучасну епоху, привертають увагу. В одне дослідження залучили в основному пацієнтів із пізнім зверненням та тих, кому рідше проводили лікування за допомогою ПКВ, друге дослідження було проспективним, в якому всі пацієнти після ІМ проходили ЕхоКГ та МРТ в середньому на 12-ту добу після ІМ. Ці дослідження вказують що, незважаючи на досягнення терапії, тромб у ЛШ може залишатися недостатньо діагностованим, якщо не буде проведено ретельний пошук (особливо через 2–7 днів після перенесеного ІМ) [9].

Фактори, що впливають на розвиток тромбу в порожнині лівого шлуночка після інфаркту міокарда

Ризик формування тромбу в порожнині ЛШ зменшується під впливом таких факторів: вико-

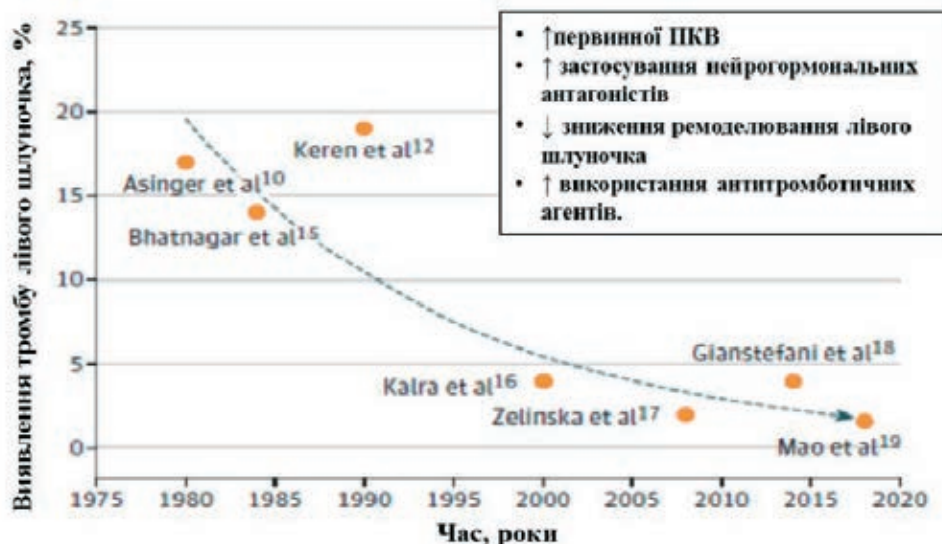


Рис. 7. Тенденція виявлення тромбу в лівому шлуночку за даними ехокардіографії.

нання ПКВ, застосування нейрогормональних антагоністів, зниження ремоделювання ЛШ, збільшення використання антитромботичних агентів (рис. 7). Усі ці фактори привели до зниження формування тромбу в порожнині ЛШ після ІМ з 15 % при всіх ІМ та 25 % при ІМ передньої локалізації до рівня менше 3 % при ІМ усіх локалізацій та не більше 5–6 % при ІМ передньої локалізації [4, 14, 18, 23].

Таким чином, тромбоутворення в порожнині ЛШ як при розвитку ІМ, так і при кардіоміопатії

або міокардитах є дуже тяжким ускладненням перебігу захворювання. Найпоширенішим методом виявлення тромбоутворення в порожнині ЛШ була трансторакальна ЕхоКГ, але зараз усе частіше застосовується МРТ серця. Найпотужніший вплив на розвиток тромбоутворення в порожнині ЛШ при гострому ІМ має ревазуляризація, більшою мірою процедура ПКВ, що сприяє зниженню ремоделювання ЛШ. Додатковий ефект мало використання нейрогормональних антагоністів антиромботичних агентів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи, огляд літератури – О.І.; написання статті – О.І., Д.Б.

Література

- Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, et al. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(6):1539-1544. doi:10.2214/ajr.179.6.1791539
- Bean WB. Infarction of the heart. III. Clinical course and morphological findings. *Ann Intern Med* 1938;12:71-94. doi:10.7326/0003-4819-12-1-71
- Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):72. Published 2018 Nov 8. doi:10.1186/s12968-018-0494-3
- Camaj A, Fuster V, Giustino G, et al. Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(10):1010-1022. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.011
- Cambroneo-Cortinas E, Bonanad C, Monmeneu JV, et al. Incidence, Outcomes, and Predictors of Ventricular Thrombus after Reperused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction by Using Sequential Cardiac MR Imaging. *Radiology.* 2017;284(2):372-380. doi:10.1148/radiol.2017161898
- Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation.* 1997;95(6):1686-1744. doi:10.1161/01.cir.95.6.1686
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108(9):1146-1162. doi:10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9
- Garvin C.F. Mural thrombi in the heart. *The American Heart Journal.* 1941; 21(6):713–720. doi:10.1016/S0002-8703(41)90800-1
- Habash F, Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):203-213. doi:10.1177/1753944717711139
- Hunter J: An account of the dissection of morbid bodies. A manuscript in the Library of the Royal College of Surgeons, London, 1757. 32:30.
- JORDAN RA, MILLER RD, EDWARDS JE, PARKER RL. Thrombo-embolism in acute and in healed myocardial infarction. I. Intracardiac mural thrombosis. *Circulation.* 1952;6(1):1-6. doi:10.1161/01.cir.6.1.1
- Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(9):802-810. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.005
- Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Moe TG, Jones PG, Main ML. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1704-1706. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.006
- Di Odoardo LAF, Stefanini GG, Vicenzi M. Uncertainties about left ventricular thrombus after STEMI. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):381-382. doi:10.1038/s41569-021-00539-y
- Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the "box"-the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2434-2437. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.006
- Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1742-1746. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.019
- Mansencal N, Nasr IA, Pillire R, et al. Usefulness of contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1667-1670. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.046
- Massussi M, Scotti A, Lip GYH, Proietti R. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(2):158-167.

- doi:10.1093/ehjcvp/pvaa066
19. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL Jr, Bhatt DL, McEvoy JW. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):642-649. doi:10.1001/jamacardio.2018.1086
 20. Nay R.M., Barnes A.R., Minn R. Incidence of embolic or thrombotic processes during the immediate convalescence from acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 1945; 30(1):65-76.
 21. P ss J, Desch S, Eitel C, de Waha S, Thiele H, Eitel I. Left ventricular thrombus formation after ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8:e003417. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003417
 22. Velangi PS, Choo C, Chen KA, et al. Long-Term Embolic Outcomes After Detection of Left Ventricular Thrombus by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Matched Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11):e009723. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009723
 23. Velangi PS, Choo C, Chen KA, et al. Long-Term Embolic Outcomes After Detection of Left Ventricular Thrombus by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Matched Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11):e009723. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009723
 24. Thanigaraj S, Schechtman KB, Prez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1022-1026. doi:10.1016/s0894-7317(99)70097-0
 25. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, et al. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(2):148-157. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.041
 26. Weinsaft JW, Kim RJ, Ross M, et al. Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(8):969-979. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.017

Thrombosis in the cavity of the left ventricle. Part 1. Causes, diagnosis, prevention of formation

O.I. Irkin, D.O. Bilyi

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

More than 100 years have passed since the first description of intracavitary thrombi, but the problem of diagnosis of thrombi, risk factors for development, as well as the impact of myocardial revascularization remain a very relevant problem today, which definitely affects the prevalence of thrombi formation in the cavity of the left ventricle (LV). This review is devoted to the description and analysis of the main methods of diagnosing the presence of a thrombus in the cavity of the LV and factors affecting the formation of a thrombus. The most adequate method for diagnosing left ventricular thrombosis is a cardiac magnetic resonance imaging, but a simpler method such as transthoracic echocardiography can be used as a screening method for most patients. Determining the causes of LV thrombosis, such as reduced ventricular mobility, local myocardial damage, the presence of hyper coagulation and inflammatory phenomena, contributes to the adequate treatment of patients and the necessary prevention of thrombus formation.

Key words: thrombus, thrombosis, myocardial infarction, imaging methods, risk factors, revascularization.

Гіпонатріємія у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю

В.Й. Целуйко¹, Н.Є. Міщук¹, Л.В. Іваницька²

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Лекція присвячена гіпонатріємії (ГН), найпоширенішому електролітному розладу в госпіталізованих пацієнтів, який пов'язаний з ризиком небезпечних ускладнень і погіршенням прогнозу. Розглянуто етіологічні фактори та патофізіологічні механізми розвитку ГН, зокрема у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю (СН), клінічні прояви гострої і хронічної ГН. Наведено алгоритм клінічної інтерпретації ГН, діагностики й диференційної діагностики, принципи початкового та довготривалого лікування хворих із СН відповідно до визначеного типу гіпонатріємії. На конкретному клінічному прикладі хворої з тяжкою декомпенсованою СН, ускладненою розвитком ГН, розглянуто практичне ведення пацієнта з ГН.

Ключові слова: електролітні порушення, гіпонатріємія, серцева недостатність.

Гіпонатріємія (ГН) визначається як стан, при якому концентрація натрію (Na^+) в сироватці нижча за нижню межу норми, тобто <135 ммоль/л (1 ммоль/л $\text{Na} = 1$ мекв/л Na^+). Результати численних клінічних досліджень свідчать, що ГН є найпоширенішим електролітним порушенням у госпіталізованих пацієнтів [14], особливо у відділеннях інтенсивної терапії [7]. Серед хворих з порушеннями обміну електролітів питома вага ГН становить до 30–42 %.

Існує багато патофізіологічних та прогностичних зв'язків між ГН та серцевою недостатністю (СН). ГН у хворих на СН може бути як наслідком прогресування захворювання, так і побічним ефектом медикаментозної терапії. Результати багатьох досліджень, присвячених вивченню впливу ГН на клінічний перебіг та прогноз застійної серцевої недостатності (ЗСН), свідчать, що це порушення обміну електролітів погіршує прогноз [2, 9, 10, 11]. ГН асоційована зі збільшенням тривалості госпіталізації, ризиком повторної госпіталізації та смерті [11, 16]. Слід зазначити, що частота ГН у хворих, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсації СН (ГДСН), коливається від 1 до 6 % та пропорційно зростає з віком. При ГДСН ступінь ГН часто відповідає тяжкості сер-

цевої дисфункції і додатково посилюється будь-яким зниженням швидкості клубочкової фільтрації та змінами регуляції антидіуретичного гормону (синонім аргінін вазопресин, АВП) [9, 20]. Негативний вплив втрати натрію на коротко- та довгостроковий прогноз документований як у госпіталізованих, так і амбулаторних пацієнтів [8, 11, 19, 20].

Патофізіологія гіпонатріємії

Натрій є основним позаклітинним катіоном, який визначає осмоляльність сироватки. За фізіологічних умов стабільність осмоляльності забезпечують АВП, відповідь нирок на АВП та відчуття спраги. Відхилення рівня осмоляльності лише на 1–2 % активує осморорецептори гіпоталамуса і викликає рефлекторну зміну секреції АВП. При підвищенні осмоляльності плазми виділяється АВП, вода затримується нирками і осмоляльність відповідно знижується. У випадку зменшення осмоляльності секреція АВП пригнічується, що забезпечує виділення води із сечею та відновлення осмотичного гомеостазу [14].

Проте існують інші, не осмотичні механізми регуляції АВП, які навіть за умов ГН і зниженої

осмоляльності забезпечують персистентну секрецію АВП. Так, при зменшенні внутрішньосудинного об'єму та перфузії периферійних тканин активуються нейрогуморальні системи за участю барорецепторів, зокрема з виділенням АВП, що переважають ефект осмотичної регуляції. Сигнали про зменшення ефективного об'єму артеріальної крові надходять з барорецепторів каротидного синуса, аферентних артеріол гломерул, міокарда передсердь та шлуночків. Це відбувається не лише при фактичному зменшенні об'єму циркулюючої крові, але й у хворих із затримкою рідини, зокрема при СН або цирозі печінки, завдяки зниженню перфузії тканин через низький серцевий викид у першому випадку або артеріальну вазодилатацію в другому. Наслідком є затримка води [14].

Аномальна персистентна секреція АВП з подальшою затримкою води і ГН спостерігається також у хворих з синдромом неадекватного вивільнення антидіуретичного гормону (SIADH – syndrome of inappropriate ADH release) [14].

Етіопатогенез гіпонатріємії

Патогенетичні механізми ГН різноманітні, і включають як суттєве збільшення об'єму води (дилюційна ГН, або ГН розведення), так і захворювання та стани, що супроводжуються збільшенням виведення натрію, в тому числі ятрогенні порушення (деплеційна ГН, або ГН внаслідок втрати натрію). Дилюційна ГН розвивається в ситуаціях, коли вода надходить до організму швидше, ніж виводиться. В цьому випадку вода накопичується в тілі людини без утворення набряків і міститься переважно всередині клітин. Дилюційна ГН є найбільш поширеним механізмом розвитку ГН, однак зазвичай не має яскравої клінічної картини (нормальний кров'яний тиск, відсутність потягу до солоного або набряків, нормальний тиск в яремних венах), тому рідко діагностується своєчасно [17].

Достатньо часто ГН трапляється при таких ендокринних захворюваннях, як гіпотиреоз, істинний дефіцит глюкокортикоїдів, синдром неадекватної секреції АВП (SIADH), асоційований з пухлинами (дрібноклітинний рак легень), захворюваннях ЦНС (енцефаліт, травма голови, субарахноїдальний крововилив), легеневи хворобах (пневмонія, туберкульоз, механічна вентиляція легень з позитивним тиском), а також може бути спадковою і ятрогенною [6, 13, 17].

Ятрогенна ГН пов'язана з прийомом препаратів, які сприяють виведенню Na^+ з організму (діуретики, особливо тіазидні), або здатні підвищувати секрецію АВП та потенціювати його ефект (трициклічні антидепресанти, опіоїди, протиепілептичні засоби, мето-

клопрамід та інші). ГН може бути результатом дієтичних порушень (анорексія, алкогольний делірій), недостатнього надходження солі з їжею внаслідок дієти, бідної на натрій (феномен «чай і тост»), чи вживання пива як основного джерела нутрієнтів (пивна потomanія). Зниження рівня натрію спостерігається після тривалого фізичного навантаження (марафон), клізм зі звичайною водою, іригації сечового міхура після трансуретральної резекції простати. Зниження запасів натрію та, як наслідок, ГН може виникати при збільшенні втрати натрію через шлунково-кишковий тракт (блювання, діарея) та підвищення сечовиділення (хвороба Аддісона, захворювання нирок, діуретики, церебральний синдром втрати солі) [6, 17].

Окрему групу утворюють хворі, в яких ГН асоційована з набряками – при СН, цирозі печінки, нефротичному синдромі. При ГДСН найчастіше зустрічається дилуційна ГН. Надлишкова затримка води з розвитком ГН виникає у відповідь на зниження серцевого викиду шляхом двох ключових механізмів: 1) збільшення секреції АВП через неосмотичні механізми регуляції; 2) недостатнього надходження рідини в дистальні сегменти нефрона, які відповідають за виділення води. Додатковим фактором розвитку дилуційної ГН у хворих на СН може бути підвищене вживання води у відповідь на відчуття спраги. Особливо значна активація нейрогуморальних систем відбувається при низькому рівні артеріального тиску (АТ) в результаті прогресування захворювання або застосування препаратів [9, 18]. Справді, гіпотензію часто спостерігають у хворих з важкою СН і ГН, що обмежує можливість лікування СН відповідно до сучасних рекомендацій [9, 13, 17].

Найчастіше причиною дилуційної ГН у хворих на СН є застосування діуретиків, особливо тіазидів. Діючи на рівні дистального звивистого каналця, тіазиди підвищують вміст Na^+ в дистальних відділах нефрона і підтримують медулярний інтерстиціальний градієнт, що сприяє реабсорбції води під впливом АВП та запобігає виділенню води з сечею. У великому ретроспективному дослідженні з цього приводу прийом тіазидів та тіазидоподібних діуретиків як в монотерапії, так і в комбінації з калійзберігаючими препаратами був асоційований з розвитком ГН в 94 % випадків, причому в більшій частині пацієнтів дози препаратів були в терапевтичному діапазоні [11]. До інших механізмів ГН внаслідок застосування діуретиків (як тіазидних, так і петльових) належать: 1) втрата калію з сечею з подальшим переміщенням Na^+ із позаклітинного до внутрішньоклітинного простору; 2) не-осмотична активація АВП; 3) посилена спрага, яка зумовлює збільшення вживання води [9, 19].

Таблиця 1

Патофізіологія гіпонатріємії при ГДСН

Механізм розвитку гіпонатріємії	
Причини	Наслідки
Дилюційна ГН	
Підвищена чутливість механізму осмотичного вивільнення АВП (зниження контрольного рівня осмоляльності)	Активация барорецепторів / стимуляція ангіотензину II
Підвищене не-осмотичне вивільнення АВП	Активация барорецепторів / ангіотензину II
Порушення деградації АВП	Дисфункція печінки та/або нирок
Посилення відчуття спраги	Активация барорецепторів / ангіотензину II
Зниження дистального потоку в нефронах	Порушення гломерулярної фільтрації / підвищення проксимальної реабсорбції
Деплеційна ГН	
Низьке споживання солі	Дієта з обмеженням солі
Підвищені втрати солі (інші шляхи, крім ниркового)	Діарея, асцит
Підсилений натрійурез	Діуретики, осмотичний діурез
Переміщення натрію у внутрішньоклітинний простір	Дефіцит калію та/або магнію

Більш докладно механізми розвитку ГН при ГДСН наведені в *табл. 1* [19].

Симптоми гіпонатріємії

Спектр симптомів ГН добре корелює зі швидкістю та ступенем зниження концентрації Na^+ . Важливо розрізнити гостру та хронічну ГН [12]. Неврологічні симптоми (сонливість, головний біль, сплутана свідомість, судоми, непритомність) зазвичай з'являються, коли концентрація натрію в плазмі падає нижче ніж 120 ммоль/л.

Гостра гіпонатріємія (< 48 годин). Характеризується виникненням симптомів у часовому проміжку менш як 48 годин. У пацієнтів виникають ознаки набряку головного мозку, спричиненого швидким переміщенням води в тканини мозку. Можуть спостерігатись судоми, сплутаність свідомості, непритомність, кома і смерть [3, 12].

Хронічна гіпонатріємія (> 48 годин). Розвивається повільно, впродовж декількох днів, тижнів чи навіть місяців. Саме хронічна ГН спостерігається у більшості пацієнтів з СН. Концентрація Na^+ звичайно вища за 120 мекв/л. Мозок адаптується до ГН шляхом генерації ідіогенних осмотичних речовин. Цей захисний механізм зменшує ступінь набряку мозку. Він починається вже в першу добу ГН і завершується протягом декількох діб, коли він набирає повної потужності. Через це при хронічній ГН може не бути характерних симптомів. Легка ГН може супроводжуватись скаргами з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання,

втрата апетиту). Іноді при зниженні Na^+ сироватки до 120–130 мекв/л все ж з'являються деякі неврологічні симптоми. В осіб похилого віку проявами ГН можуть бути часті падіння, порушення ходи та зниження уваги [3, 12].

У пацієнтів з ГДСН і супутньою ГН є тенденція до нижчого рівня систолічного АТ, гіршої функції нирок, а також вони частіше потребують інфузії інотропів під час госпіталізації. Хоча вплив ГН на клінічний перебіг СН вивчений недостатньо, в дослідженні толваптану при ГН (SALT – Study of Ascending Levels of Tolvaptanin Hyponatremia) корекція рівня Na^+ супроводжувалась суттєвим підвищенням мнестичних можливостей за відповідною шкалою [11].

Алгоритм клінічної інтерпретації гіпонатріємії

Залежно від рівня осмоляльності сироватки, виділяють гіпотонічну, ізотонічну та гіпертонічну ГН [6, 13, 17].

Осмоляльність сироватки в нормі становить 280–295 мосм/кг і може бути розрахована через визначення концентрації (в ммоль/л) основних розчинних речовин у сироватці за такою формулою:

$$\text{Осмоляльність сироватки (ммоль/кг)} = (2 \cdot [\text{Na}^+] \text{ сироватки}) + ([\text{Глюкоза}] \text{ сироватки} / 18) + (\text{Азот сечовини крові} / 2,8),$$

де рівні глюкози та азоту сечовини наведені в мг/дл.

Лише гіпотонічна ГН є істинною (осмоляльність сироватки < 280 мосм/л).

Таблиця 2

Форми та можливі причини істинної гіпонатріємії відповідно до об'ємного статусу

Об'ємний статус		
Гіповолемія	Еуволемія	Гіперволемія
а) Na⁺ сечі > 20 мекв/л		
<ul style="list-style-type: none"> • Діуретики • Дефіцит мінералокортикоїдів • Втрата солі внаслідок нефропатії • Кетонурия • Нирковий каналцевий ацидоз 	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH* • Дефіцит глюкокортикоїдів • Гіпотиреоз • Спадковість • Лікарські препарати 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронічна СН • Цироз печінки • Нефротичний синдром
б) Na⁺ сечі < 20 мекв/л		
<ul style="list-style-type: none"> • Гастроентерит • Втрати до «третього простору» * 		<ul style="list-style-type: none"> • Ниркова недостатність

* Втрати до «третього простору» – зниження об'єму плазми внаслідок втрати рідини до просвіту кишківника (паралітична або механічна непрохідність), рідше – серозних порожнин (перитонеальної – асцит).

Ізотонічна ГН (нормоосмоляльна, або псевдо-ГН) трапляється за наявності гіперліпідемії або гіпопротеїнемії, наприклад при множинній мієломі. В цих умовах фракція води в плазмі суттєво знижена, і концентрація Na⁺ та осмоляльність залишаються нормальними щодо води, але не загального об'єму плазми [6, 17].

Гіпертонічна (транслокаційна, або гіперосмоляльна) ГН обумовлена присутністю в сироватці інших осмотично активних речовин, таких як глюкоза або манітол. В умовах високого вмісту в плазмі речовин, які не вимірюються лабораторно (манітол, радіографічні контрастні речовини), розрахункове визначення осмоляльності стає неможливим. В таких випадках потрібне пряме вимірювання осмоляльності [6, 17].

Відповідно до об'ємного статусу хворого істинна (гіпотонічна) ГН класифікується далі на еуволемічну, гіперволемічну та гіповолемічну форми. Для визначення об'ємного статусу пацієнта необхідно враховувати показники життєвих функцій, наявність ортостатичних явищ, тиск в яремних венах, тургор шкіри, стан слизових оболонок, наявність периферійних набряків, а також рівні азоту сечовини та сечової кислоти в плазмі. В *табл. 2* наведені різні клінічні ситуації, за яких може виникати істинна ГН, з урахуванням об'ємного статусу і концентрації Na⁺ в сечі. Такий розподіл важливий, оскільки значною мірою визначає подальшу терапевтичну тактику [7, 13, 17].

У хворих із СН найчастіше спостерігається ГН із затримкою рідини, тобто гіперволемічна, за рахунок нейрогормональної активації, супутнього зниження швидкості гломерулярної фільтрації, порушення регуляції АВП та посилення відчуття спраги. Проте інколи можна зустріти й інші форми, наприклад гіповолемічну ГН в умовах надмірної діуретичної терапії, осо-

бливо комбінованої, або за наявності супутніх захворювань та ендокринних порушень [17].

Діагностика та диференційна діагностика

При обстеженні хворого з ГН необхідно звернути увагу на особливості дієти та вживання медикаментів, визначити анамнестичні дані щодо втрати рідини (діарея, блювання), а також оцінити об'ємний статус [6]. Цілеспрямоване обстеження дозволить встановити:

- Клінічні ознаки дефіциту натрію (потяг до солоного, гіпотензія, пігментація при хворобі Аддісона).
- Ознаки СН, цирозу печінки або нефрозу (набряки, підвищення тиску в яремних венах, асцит; гіпотензія через зниження ефективного об'єму циркулюючої плазми).
- Ознаки ендокринних захворювань – дефіциту глюкокортикоїдів (втрата маси тіла й апетиту, астенія, млявість) або гіпотиреозу.
- Звички пацієнта щодо вживання рідини.
- Режим тренувань у спортсменів (інтенсивні тренування можуть призводити до ГН).
- Об'ємний статус пацієнта – дефіцит об'єму (ортостатичне зниження АТ з прискоренням пульсу, сухість слизових оболонок, знижений тургор шкіри) або затримка рідини (набряки, підвищення тиску в яремних венах, асцит, гіпотензія через зниження ефективного об'єму циркулюючої плазми) [13].

Лабораторні дослідження:

- Натрій плазми (норма 137–145 ммоль/л).
- Калій, креатинін, глюкоза плазми.
- Концентрація натрію та калію в разовій порції сечі.

- Осмоляльність сироватки (норма 280–295 мосм/л):
 - Розраховане за формулою значення може не відповідати реальному, якщо в сироватці є інші осмотично активні речовини. В такому випадку показане пряме визначення осмоляльності за допомогою осмометра. Якщо воно неможливе, додатково беруть до уваги рівні глюкози, тригліцеридів та білка в крові.
- Осмоляльність сечі:
 - Дозволяє встановити порушення екскреції води (осмоляльність сечі > 150 мосм/кг). Нормальна відповідь на ГН передбачає пригнічення секреції АВП із виведенням максимально розведеної сечі з осмоляльністю < 100 мосм/кг та питомою вагою ≤ 1,003. Вищі значення вказують на нездатність до нормальної екскреції вільної води.
- При підозрі на ендокринні захворювання потрібно визначити рівні кортизолу, адренокортикотропного гормону (АКТГ), тиреотропного гормону (ТТГ).
- У деяких пацієнтів може бути корисним визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду BNP.

У диференційній діагностиці, а також для контролю перебігу лікування ГН враховують деякі додаткові показники [6, 17].

1. Відношення електролітів в сечі/сироватці: (Натрій сечі + Калій сечі) / Натрій сироватки.

< 0,5 (відносно високий вміст вільної від електролітів води в сечі) – обмеження рідини є адекватним заходом для корекції ГН.

> 0,5 (сеча гіпертонічна відносно сироватки) – не достатньо обмеження рідини, необхідні додаткові терапевтичні заходи.

2. Фракційна екскреція Na^+ (FENa) – дозволяє точніше оцінити об'ємний статус порівняно з визначенням тільки Na^+ в сечі. Якщо фракційна екскреція Na^+ :

< 0,1 % – гіповолемічна ГН;

> 0,1% – гіперволемічна або еуволемічна ГН.

3. Сечова кислота та сечовина сироватки:

– Низький рівень сечової кислоти та сечовини: трапляється при SIADH, гіпофізарній недостатності, гіперволемії та ГН, індукованій тiazидними діуретинами.

– Відсутність зниження сечової кислоти та сечовини – рівні сечовини та сечової кислоти можуть бути нормальними або високими в умовах гіповолемії.

Лікування гіпонатріємії

На цей час відомі декілька терапевтичних стратегій щодо лікування ГН: обмеження надхо-

дження води; додаткове вживання солі; введення сольових розчинів різної тоничності – ізотонічного (0,9 % фізіологічний розчин хлориду натрію, NaCl) та гіпертонічного (2,5–3 % розчин NaCl); використання гіпертонічного розчину з додатковим призначенням десмопресину (синтетичного аналога АВП); призначення препаратів – антагоністів АВП (ваптанів, наприклад коніваптану або толваптану). Невіддільною частиною ведення хворого має бути встановлення та корекція причини розвитку ГН [13, 17].

Підхід до лікування ГН базується на розумінні механізмів адаптації головного мозку до порушень осмоляльності сироватки, а також потенційного розвитку ускладнень як самої ГН, так і її корекції. План лікування визначають декілька факторів: 1) важкість ГН – на підставі концентрації Na^+ в сироватці; 2) наявність симптомів порушення функцій ЦНС – делірій, судом, кома; 3) гострота розвитку ГН – < 48 годин або > 48 годин [12]. Невідкладне лікування показане тільки у випадку судом або виразного погіршення рівня свідомості пацієнта, що є ознакою набряку мозку [3, 13].

Гостра симптоматична гіпонатріємія

Важка симптоматична ГН зазвичай спостерігається, коли зниження Na^+ відбувається протягом 24 годин. Важкі симптоми, зокрема судом або кома, звичайно виникають при концентрації Na^+ нижче 120 мекв/л, іноді навіть < 125 мекв/л. За відсутності корекції набряк мозку при важкій симптоматичній ГН призводить до незворотних неврологічних змін, зупинки дихання, вклинення стовбура головного мозку та смерті [1, 3].

Рекомендована схема невідкладного лікування ГН [1]:

- Внутрішньовенне введення гіпертонічного 2,5–3 % розчину NaCl 100 мл, разовим болюсом 100 мл, або у вигляді інфузії зі швидкістю 100 мл/год.

- 2,5 % розчин NaCl готують з однієї ампули 20 мл концентрату NaCl (234 мг/мл) з додаванням 250 мл 0,9 % (9 мг/мл) розчину NaCl. Це дозволяє отримати 270 мл розчину з вмістом NaCl 25 мг/мл, тобто 2,5 %.

- Частий контроль концентрації натрію в плазмі: через 30 хвилин після болюсного введення або через 1 годину інфузії, надалі щоднини.

- Продовження лікування повторними болюсами чи інфузією, з корекцією за потреби швидкості інфузії, відповідно до ступеня і швидкості підвищення Na^+ .

- Контроль діурезу.

- негайне припинення інфузії після досягнення концентрації Na^+ 120 ммоль/л, або підвищення на 10 % від вихідного рівня, або коли

полегшуються симптоми чи помітно збільшується діурез.

- Підвищення концентрації Na^+ в плазмі не повинне перевищувати 12 ммоль/л за 24 години або 18 ммоль/л за 48 годин. Занадто швидка корекція може викликати осмотичну церебральну демієлінізацію, для якої немає специфічного лікування. Деякими факторами розвитку цього небезпечного ускладнення є алкогольізм, гіпокаліємія і гіпоксемія [1, 4, 5, 6, 17].

На відміну від гострої ГН, хронічна і малосимптомна ГН не потребують ургентної допомоги і лікуються відповідно до терапії основного захворювання [12]. Саме така ГН найчастіше спостерігається у хворих з декомпенсованою СН.

Початкове та довготривале лікування хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю та гіпонатріємією

У всіх хворих з декомпенсованою СН необхідно визначати вміст електролітів в сироватці крові, в тому числі концентрацію Na^+ . Якщо рівень Na^+ нижчий за 135 ммоль/л – у хворого ГН, а за умов зниження $\text{Na}^+ < 120$ ммоль/л ГН розцінюють як важку.

При легкій (Na^+ 130–134 ммоль/л) і асимптомній ГН специфічне лікування зазвичай не потрібне – достатньо емпіричної терапії, наприклад обмеження вживання води, або корекції діуретичної терапії, наприклад відміни тіазидних діуретиків [6, 9].

При більш значущих порушеннях, що можуть потребувати активного втручання, необхідно визначити осмоляльність сироватки. Рівень осмоляльності сироватки < 280 мосм/л підтверджує, що ГН є істинною (гіпотонічною) і дозволяє виключити інші варіанти (псевдо- та транслокаційну ГН) [6].

У всіх випадках істинної ГН слід уникати препаратів, які напряму впливають на здатність нирок виділяти гіпотонічну сечу (до них належать тіазидоподібні діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) та блокатори епітеліальних натрієвих каналців, зокрема амілорид). Необхідно поповнити запаси калію і магнію, якщо рівень цих електролітів у сироватці знижений. Орієнтовно, цільові концентрації цих електролітів при ГН становлять: для калію ≥ 4 мекв/л, магнію $\geq 1,7$ мекв/л (≥ 2 мг/дл).

Наступним кроком є визначення патогенетичної форми ГН – деплеційна ГН, що потребує введення фізіологічного розчину, або ділюційна ГН, при якій необхідно забезпечити виведення надлишку вільної води [3, 9, 17]. Діагностичні ознаки цих форм ГН, причини їхнього розвитку при декомпенсованій СН, а також диференційований підхід до лікування наведені в *табл. 3* [13, 19].

Лікування деплеційної гіпонатріємії у хворих із серцевою недостатністю

Чиста деплеційна ГН з гіповолемією успішно лікується призначенням фізіологічного розчину.

У хворих з клінічними ознаками еуволемії можна використовувати гіпертонічний розчин NaCl , який забезпечує швидшу корекцію ГН при меншому навантаженні рідиною. Проте, за відсутності симптомів важкої ГН слід уникати занадто швидкої корекції Na^+ . Рекомендована швидкість корекції Na^+ в сироватці – до 5 ммоль/л за добу, при значній ГН (< 125 ммоль/л) – до 10 ммоль/л за добу. Більш швидка корекція небезпечна через ризик важкого ускладнення з боку ЦНС – синдрому осмотичної демієлінізації [3]. Потрібний для корекції ГН об'єм сольового розчину можна визначити орієнтовно з урахуванням формули, наведеної в *табл. 3*. Відповідно до формули додавання до інфузату K^+ забезпечує додаткове підвищення Na^+ . Незалежно від розрахунку таке лікування потребує частого моніторингу концентрації Na^+ [9, 17, 19].

Лікування гіпотонічної ділюційної гіпонатріємії у хворих із серцевою недостатністю

Якщо у хворого на застійну СН спостерігається невелика гіпотонічна ГН без симптомів, достатньо обмежити вживання води. Загальний об'єм рідини, який споживає хворий за добу, має бути менш як 1 л, інколи 800 мл. Доцільно звернути увагу на характер діуретичної терапії (переваги щодо виведення води мають петльові діуретики та ацетазоламід) та, якщо потрібно, скоригувати рівні калію та магнію в сироватці. Щоб упевнитися в тому, що обмеження води буде достатнім для корекції ГН, можна розрахувати співвідношення електролітів у сечі до електролітів сироватки (див. розділ щодо лабораторних досліджень; величина цього співвідношення $< 0,5$ свідчить, що обмеження рідини достатньо для корекції ГН) [12].

Якщо обмеження вживання води видається потенційно недостатнім (важка, симптоматична, гостра ГН, відношення електролітів у сечі до електролітів сироватки $> 0,5$), можна застосувати додаткові заходи для посиленого виділення надлишку води: 1) підвищення току сечі через дистальні відділи нефрона; 2) зниження продукції АВП; 3) застосування антагоністів АВП [12, 17, 19].

Збільшенню потоку рідини через дистальні відділи нефрону сприяють петльові діуретики. Через активне пригнічення реабсорбції Na^+ на рівні петлі Генле та зниження гіпертонічності інтерстицію нирок, петльові діуретики полегшують виведення води. Через це саме петльові діуретики є препаратами першого вибору при застійній СН з ГН. В деяких випадках, коли у хворих з декомпенсованою СН при важкій ГН потрібно активніше коригувати

Таблиця 3

Диференційна діагностика та лікування гіпонатріємії у хворих з декомпенсованою СН

Дефіцит Na ⁺ (деплекційна ГН)	Надлишок води (дилуційна ГН)
<p>Деплекційна ГН</p> <ul style="list-style-type: none"> Негативний баланс Na⁺ Дефіцит калію (K⁺) та магнію (Mg²⁺) <p>Клінічні ознаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гіповолемія <p>Причини виникнення:</p> <ul style="list-style-type: none"> Використання потужних петльових діуретиків Використання тіазидоподібних діуретиків або комбінованої діуретичної терапії Дієта з обмеженням солі відповідно до рекомендацій Гострі втрати через гастроінтестинальні розлади або в «третій простір» <p>Аналіз сечі:</p> <ul style="list-style-type: none"> Адекватно пригнічена осмоляльність сечі (< 100 мосм/л) Зниження натрію в сечі (< 50 мекв/л) 	<p>Дилуційна ГН</p> <ul style="list-style-type: none"> Порушення виведення води Надмірна реабсорбція води <p>Клінічні ознаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гіперволемія (набряки, асцит, плевральний випіт) <p>Причини виникнення:</p> <ul style="list-style-type: none"> Неосмотичне виділення АВП Недостатній канальцевий потік через сегменти дистального нефрона, відповідальні за дилуцію сечі <p>Аналіз сечі:</p> <ul style="list-style-type: none"> Осмоляльність сечі неадекватно пригнічена (≥ 100 мосм/л)
<p>При обох формах ГН (дилуційній і деплекційній)</p> <ul style="list-style-type: none"> Зупинити прийом діуретиків з дистальною дією (тіазидоподібні, амilorид, АМР) Корекція дефіциту K⁺ і Mg²⁺ (досягнення рівня K⁺ ≥ 4 мекв/л і Mg²⁺ ≥ 1,7 мекв/л) 	
<p>Деплекційна ГН</p> <ul style="list-style-type: none"> Введення фізіологічного розчину. Очікувану зміну концентрації натрію при введенні 1 літру інфузату розраховують за формулою: $[(Na^+) \text{ інфузату} + (K^+) \text{ інфузату} - (Na^+) \text{ сироватки}] / (3MT + 1)$ $3MT = \alpha \cdot \text{маса тіла (кг)}; \alpha = 0,6 \text{ у дітей і чоловіків молодого віку, } 0,5 - \text{ у молодих жінок і чоловіків похилого віку, } 0,45 - \text{ у жінок похилого віку}$	<p>Дилуційна ГН</p> <ul style="list-style-type: none"> Обмеження вживання води Стимуляція виведення води <ul style="list-style-type: none"> – Антагоністи АВП – Збільшення потоку через дистальний відділ нефрона (петльові діуретики з гіпертонічним розчином NaCl або без нього, ацетазоламід, блокатори ренін-ангіотензинової системи, інотропи та вазодилатори)

Na⁺, припустиме обережне застосування гіпертонічного розчину NaCl додатково до високих доз петльових діуретиків [5, 9, 12, 19].

Якщо потрібна комбінована діуретична терапія у хворих з ГДСН (наприклад, через резистентність до петльових діуретиків), доцільно використовувати ацетазоламід. Препарат діє на рівні проксимального звивистого канальця, і в комбінації з петльовим діуретиком забезпечує максимальне надходження рідини до дистальних відділів нефрона, що сприяє виведенню води [19].

Антагоністи АВП – новий фармакологічний клас препаратів, який забезпечує безпечне та ефективно підвищення концентрації Na⁺ в сироватці. Блокуючи V2-рецептори вазопресину в збиральних трубочках нирок, антагоністи АВП забезпечують акварез – виведення вільної від електролітів води. Два препарати цієї групи – толваптан і коніваптан – схвалені FDA для лікування еуволемічної та гіперволемічної СН. В дослідженні EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) брали участь 4133 пацієнти з ГДСН, серед критеріїв залучення не

було ГН. Загалом в дослідженні толваптан порівняно з плацебо не продемонстрував суттєвого зниження смертності від усіх причин або кількості повторних госпіталізацій, проте, за даними субаналізу, в групі пацієнтів зі значною ГН при надходженні (< 130 ммоль/л) активне лікування покращило виживання та зменшило частоту регоспіталізації [3, 6, 9, 11, 17, 19].

Блокатори ренін-ангіотензинової системи збільшують кровоплин у нирках та пригнічують реабсорбцію натрію в проксимальній частині канальців, тож не дивно, що препарати цієї групи ефективні при гіпотонічній дилуційній ГН у хворих із СН.

Ще один потенційно корисний напрямок для корекції ГН при застійній СН – підвищення ефективного циркулюючого об'єму крові, що призводить до пригнічення неосмотичної стимуляції секреції АВП та збільшення кровоплину в нирках. Такий ефект може бути досягнутий при застосуванні інотропних засобів та вазодилаторів, проте обидва напрямки лікування мають певні обмеження, наприклад гіпотензія для використання вазодилаторів [19].

Таким чином, ГН у хворих із СН є маркером важкості захворювання і предиктором підвищеної захворюваності та смертності. За розвиток ГН відповідають багато патофізіологічних механізмів. Точне визначення ГН та її форми потрібне, щоб призначити ефективне лікування та зменшити ризик ятрогенних ускладнень. Критично важливо розрізняти гостру та хронічну ГН. Гостра ГН з набряком мозку потребує невідкладного лікування. Хронічна ГН, яка найчастіше трапляється у хворих із СН, лікується поступово, шляхом адаптації мозку до осмотичних порушень, в умовах лабораторного та клінічного моніторингу.

Клінічний випадок важкої гіпонатріємії у хворій з декомпенсованою серцевою недостатністю

Пацієнтка М., 56 років, госпіталізована в КНП «МКЛ № 8» ХМР 16.06.2022 р. за направленням сімейного лікаря зі скаргами на задишку в стані спокою і при незначному фізичному навантаженні, напади прискореного серцебиття, перебої в роботі серця, відчуття тяжкості за грудниною, не пов'язане з фізичним навантаженням, без іррадіації, набряки на ногах, нудоту, зниження апетиту, свербіж шкіри.

Хворіє з 2015 року, коли через декілька тижнів після перенесеного бронхіту з'явилися набряки нижніх кінцівок та задишка при фізичному навантаженні, перенесла напад задухи в стані спокою. При ехокардіографії (ЕхоКГ) в лютому 2016 р. виявлена дилатація лівих камер серця, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) до 22 %, помірна легенева гіпертензія. Під час обстеження в кардіологічному стаціонарі встановлено діагноз хронічного рецидивуючого міокардиту вірусної етіології, важкого перебігу, з дифузним порушенням реполяризації, СН ІІБ зі зниженою ФВ ЛШ (27 %). Відтоді постійно приймала призначені ліки, щорічно проходила стаціонарне лікування в кардіологічному відділенні, визнана інвалідом ІІІ групи. За даними обстежень, ФВ залишалась на рівні 24–31 %, з часом приєдналися шлуночкові порушення ритму (екстрасистолія, нестійка шлуночкова тахікардія). Протягом останнього року приймала карведилол, раміприл, івабрадин, торасемід, епагліфозин, еплеренон. У березні 2022 р. стан погіршився внаслідок проявів застійного синдрому. Попри дві послідовні госпіталізації в кардіологічне відділення у квітні й червні з модифікацією пероральної терапії, внутрішньовенним введенням діуретиків та одноразовою інфузією левосимендану, стійкої стабілізації СН не досягнуто. Після виписування хвора призначені препарати приймала не систематично через погане самопочуття та низький рівень АТ.

У минулому протягом тривалого часу відзначала підвищений АТ, з цього приводу не лікувалась. У дитинстві перенесла гепатит А; в 2021 році встановлено виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та виявлено аденому лівого наднирника (за даними комп'ютерної томографії). Спадковість не обтяжена, шкідливих звичок не було.

При об'єктивному обстеженні при госпіталізації – стан важкий: субіктеричність склер і слизових, набухання яремних вен, ослаблене дихання в нижніх відділах легень, розширення лівої межі серця на 2 см назовні від середньоключичної лінії, ослаблення 1-го тону на верхівці й акцент 2-го тону над легеневою артерією, АТ 100/70 мм рт. ст., пульс слабкого наповнення і напруження, частота 88 за 1 хв. Живіт збільшений внаслідок асцити, болючий при пальпації в правому підребер'ї, печінка збільшена на 4 см. Набряки гомілок, стегон та передньої черевної стінки. Маса тіла 67 кг.

Попередній діагноз при надходженні: дилатційна кардіоміопатія, СН ІІБ зі зниженою ФВ ЛШ (22 %), ІV функціональний клас (ФК) за NYHA.

Призначена терапія: епагліфозин – 10 мг/день, спіронолактон – 100 мг/день, торасемід – 20 мг в/в, фуросемід – 80 мг в/в інфузія, івабрадин – 5 мг 2 рази на день, еноксапарин – 40 мг п/ш, омепразол – 20 мг/день, метоклопрамід – 10 мг в/в.

У перші дні лікування стан хворій не змінювався, спостерігали виражені застійні явища на тлі низького рівня АТ, низький діурез. Тому 20-21.06.2022 проведено інфузію дофаміну в діуретичній дозі 2 мкг/кг/хв паралельно з внутрішньовенним введенням фуросеміду 80 мг, торасеміду 40 мг, додатково призначено ксипамід 20 мг/день перорально. Вже за першу добу у хворій виділилося 3 л сечі. Високий темп діурезу зберігався й надалі, що супроводжувалося поступовим зменшенням симптомів застою. З 22.06.2022 приймала торасемід 20 мг, далі 10 мг на добу. На 30.06.2022 – стан з чіткою позитивною динамікою: невелика задишка при побутовому навантаженні, печінка зменшилась, набряків немає, маса тіла знизилась на 9 кг. На цьому етапі призначено карведилол по 3,125 мг 2 рази на день, зменшено вдвічі дозу івабрадину (по 2,5 мг 2 рази на день) та спіронолактону (50 мг на добу).

Результати обстеження в стаціонарі

ЕКГ 17.06.2022: синусовий ритм з ЧСС 89 за 1 хв, вольтаж низький, електрична вісь серця відхилена вліво, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Можлива гіпертрофія ЛШ. Патологія обох передсердь. Дифузні зміни реполяризації (рис. 1).

ЕхоКГ 28.06.2022: кінцеводіастолічний розмір ЛШ – 6,5 см, кінцевосistolічний розмір ЛШ – 5,8

см, ударний об'єм – 49 мл, ТМЗСЛШ – 7 мм, ТММШП – 7 мм, ПШ – 3,2 см, ФВ ЛШ – 22 %.

Висновок: дилатація камер серця, дифузне зниження скоротливості ЛШ. Легенева гіпертензія середньої важкості (систоличний тиск у легеневій артерії (СТЛА) 47 мм рт. ст.). Мітральна і трикуспідальна недостатність 2+.

УЗД органів черевної порожнини 28.06.2022: гепатомегалія, дифузні зміни печінки на тлі венозного застою.

Добове монірування ЕКГ 03.07.2022: основний ритм синусовий. Середня денна частота – 55 за 1 хв, нічна – 52 за 1 хв. Пауз понад 2000 мс не зафіксовано. Виявлено 51 передсердну екстрасистолу, 3 пробіжки нестійкої суправентрикулярної тахікардії (СВТ). Шлуночкових парасистол – 1219, двох морфологій, 2 коротких епізоди прискореного шлуночкового ритму. Дифузні реполяризаційні зміни без значущої динаміки сегмента ST.

Лабораторні дослідження при госпіталізації.

Показники клінічного аналізу крові в межах норми; в клінічному аналізі сечі: питома вага – 1013, реакція кисла, білок – 0,031 г/л, лейкоцити – 2–3 в полі зору, невелика кількість бактерій; у біохімічному аналізі крові: підвищений С-реактивний білок – 10,1 мг/л, тропонін I – 0,16 нг/мл (N 0,2–0,5 нг/мл), креатинін сироватки – 151,5 мкмоль/л, сечовина – 18,7 ммоль/л, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 39 мл/(хв·1,73 м²), білірубін (загальний – 45 мкмоль/л, прямий – 32 мкмоль/л), глюкоза – 6,2 ммоль/л; електроліти сироватки: K⁺ – 5,2 ммоль/л, Na⁺ – 132 ммоль/л, Cl⁻ – 98 ммоль/л, іонізований кальцій – 1,18

ммоль/л; в коагулограмі протромбін за Квіком – 47,3 % (N 70–130 %), фібриноген – 2,2 г/л, МНВ – 1,66.

Стан хворої знову погіршився 11–12.07.2022: посилилась загальна слабкість, увечері при ходьбі втратила рівновагу, впала і вдарилась головою, свідомість не втрачала. Під час огляду виявлена гематома на потилиці, артеріальна гіпотензія 80/60 мм рт. ст., ЧСС 68 за 1 хв. Наступного дня хвора виглядала загальмованою і адинамічною, скаржилась на слабкість і відсутність апетиту. Травматичне ушкодження кісток черепа та головного мозку було виключене за даними рентгенокраніографії та магнітно-резонансної томографії головного мозку. В об'єктивному статусі 13.07.2022: шкіра суха, іктерична, прохолодна, тургор знижений, яремні вени не контурують, асцити та набряків немає; маса тіла 55 кг (зменшилась на 12 кг від початку госпіталізації); АТ – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 68 за 1 хв; жорстке дихання над всією поверхнею легень. При аналізі лабораторних показників привертала увагу нормалізація креатиніну при зростанні концентрації сечовини сироватки (креатинін – 77 мкмоль/л, сечовина – 24 ммоль/л, розрахункова ШКФ – 62 мл/(хв·1,73 м²)). Позитивну динаміку показників креатиніну та ШКФ розцінили як результат покращення перфузії та відповідно функції нирок на тлі регресу застою та асцити. Парадоксальне підвищення сечовини могло бути наслідком катаболічних процесів зі збільшенням кінцевих продуктів білкового обміну, а також наявністю гіповолемії. Спостерігали негативну динаміку щодо рівня білірубину (143



Рис. 1. ЕКГ пацієнтки М., 56 років, 17.06.2022.

мкмоль/л, прямого – 83 мкмоль/л), а також значні електролітні порушення (Na^+ – 120 ммоль/л, Cl^- – 88 ммоль/л, K^+ – 4,9 ммоль/л). За рівнем Na^+ діагностовано ГН, яка потребувала подальшої оцінки та корекції.

По-перше, визначити форму ГН за її тривалістю – гостра (< 48 годин) або хронічна (> 48 годин). При ретроспективному аналізі лабораторних даних виявилось, що 27.06.2022 концентрація Na^+ становила 136 ммоль/л, а вже 04.07.2022 – 125 ммоль/л, ГН визначили як хронічну.

По-друге – оцінити тяжкість та симптоми ГН. ГН у хворої була тяжкою (Na^+ – 120 ммоль/л) і супроводжувалась симптомами (падіння, загальмованість, відсутність апетиту, нудота); на щастя, найважчого прояву ГН – судом внаслідок набряку мозку – у хворої не було.

По-третє – визначити істинність ГН, тобто чи супроводжується низька концентрація Na^+ гіпоосмоляльністю сироватки (< 280 мосм/л). Розрахунок осмоляльності проведено з урахування рівня Na^+ , сечовини і глюкози від 12.07.2022 за формулою:

$$\text{Осмоляльність сироватки (ммоль/кг)} = (2 \cdot [\text{Na}] \text{ Сироватки}) + ([\text{Глюкоза}] \text{ сироватки ммоль/л}) + (\text{Сечовина крові} \cdot 0,467 \text{ ммоль/л}).$$

$$\begin{aligned} \text{Осмоляльність сироватки} &= (2 \cdot 120) \text{ ммоль/л} + \\ &+ 4,6 \text{ ммоль/л} + (24 \cdot 0,467) \text{ ммоль/л} = \\ &= 240 + 4,6 + 11,2 = 255,8 (< 280 \text{ мосм/л}). \end{aligned}$$

Отже, у хворої встановлено гіпотонічну, тобто істинну, ГН.

Наступний крок передбачав оцінку об'ємного статусу пацієнтки. При надходженні в стаціонар у неї були чіткі ознаки затримки рідини, тобто гіперволемії. Проте після тривалої активної діуретичної терапії зі значним зниженням маси тіла посилилась артеріальна гіпотензія, сталося падіння (ортостатична реакція?), зникли периферійні набряки та вибухання яремних вен, тургор шкіри був знижений, а рівень сечовини сироватки – підвищений. Ці дані свідчили про гіповолемію.

Отже, у пацієнтки розвинулась деплеційна ГН на тлі лікування застійної СН із застосуванням комбінації потужних діуретиків з послідовною блокадою всіх відділів нефрона. Виникненню ГН могла також сприяти низькосольова дієта, якої хвора дотримувалась.

Відповідно до рекомендацій щодо лікування цієї форми ГН передусім відмінили тіазидний діуретик ксипамід і петльовий діуретик торасемід. Розпочато внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину 500 мл на добу, рекомендовано вільне вживання солі та обмеження об'єму випитої води до 1 літра на добу. Отримано позитивну відповідь на терапію за клінічними ознаками – зменшилась слабкість, покращився апетит, підвищився рівень свідомості, поживавішали реакції. Водночас зберігалась артеріальна гіпотензія (АТ 86/60 мм рт. ст.)

разом з іншими клінічними проявами гіповолемії, а також ГН: Na^+ сироватки 15.07.2022 – 120 ммоль/л, 19.07.2022 – 117 ммоль/л. З урахуванням відсутності симптомів застою і надто повільної динаміки рівня натрію, 16.07.2022 доза спіронолактону зменшена з 50 мг до 25 мг і призначений емпагліфлозин. З огляду на поступове зниження K^+ сироватки (18.07.2022 – 3,6 ммоль/л), до фізіологічного розчину додали 7,5 % розчину хлориду калію (10–20 мл на добу).

Стан хворої поступово був стабілізований. Маса тіла 21–22.07.2022 становила 56 кг, АТ – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 76 за 1 хв. Покращилось самопочуття, апетит, зменшилась слабкість, іктеричність шкіри і слизових. В аналізах від 21.07.2022 знизився рівень білірубину до 75 мкмоль/л і сечовини – 8,6 ммоль/л, покращились показники електролітного обміну: Na^+ – 124 ммоль/л (N 136–145 ммоль/л), K^+ – 3,9 ммоль/л (N 3,5–5,5 ммоль/л), Cl^- – 99 ммоль/л (N 95–110 ммоль/л). Лише 02.08.2022 концентрація Na^+ досягла нормального рівня: Na^+ – 140 ммоль/л, при цьому K^+ – 4,3 ммоль/л, Cl^- – 100 ммоль/л.

Отже, нормалізація показників електролітного обміну та позитивна динаміка стану хворої відбувались поступово, протягом 10 днів. Виникає запитання, чи не було б доцільним пришвидшити цей процес за допомогою внутрішньовенного введення гіперосмолярного розчину NaCl ? Наведемо декілька міркувань, які визначили тактику ведення хворої в цьому випадку. Насамперед це тип ГН: хронічна деплеційна ГН з клінічними ознаками гіповолемії, для лікування якої застосовується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину разом із загальними супутніми заходами (див. табл. 3). Введення гіперосмолярного розчину NaCl могло розглядатись пізніше, після досягнення еуволемії, проте від нього також відмовились через чітку позитивну клінічну динаміку на тлі терапії, що проводилась (показання до невідкладного лікування були відсутні, але зберігався ризик розвитку небезпечного ускладнення – синдрому осмотичної демієлінізації). Пригадаємо також про потребу частого лабораторного контролю концентрації Na^+ при використанні гіперосмолярного розчину, що на той час було неможливим через технічні причини, а також наявність в аптечній мережі відповідного розчину лише для ветеринарної практики.

З огляду на важкість і тривалість гіпонатріємії, а також анамнестичні дані щодо аденоми наднирника, необхідно було виключити асоційовані ендокринні порушення. 19.07.2022 визначено рівні гормонів, проте даних про ендокринні захворювання не знайдено (ТТГ – 2,19 мОд/л, кортизол – 696,3 нмоль/л, АКТГ – 17,7 пг/мл). Патологічних змін гіпофіза та інших структур ЦНС при МРТ головного мозку 14.07.2022 не виявлено.



Рис. 2. ЕКГ пацієнтки М., 56 років, 16.08.2022 р.

Під час подальшого перебування хворої в стаціонарі стан залишався стабільно тяжким, з поступовою позитивною динамікою: досягнута еуволемія за клінічними ознаками, розширений руховий режим. За даними ЕКГ 16.08.2022, помітно збільшився вольтаж QRS, зменшилась амплітуда і тривалість зубця Р (від 120 до 112 мс) (рис. 2).

Проводилась корекція метаболічних порушень: неонто, кокарбоксілаза, панангін, корамаг, гептрал, лактофільтрум, вживання суміші для ентерального харчування. Відпрацьована пероральна терапія СН: продовжено карведилол 3,125 мг 2 рази на день, івабрадин відмінено через брадикардію; поновлено прийом НЗКТГ2 дапагліфлозину 5 мг, знижено дозу з урахуванням суттєвого порушення функції печінки; продовжено торасемід 10 мг та спіронолактон 50 мг; омепразол 20 мг та еноксапарин у профілактичній дозі 40 мг/добу; 12–13.08.2022 введено левосимендан.

Виписана 19.08.2022 з діагнозом: дилатаційна кардіоміопатія. Відносна недостатність мітрального клапана 3+, трикуспідального клапана 3+. Легенева гіпертензія, 2-га група, СТЛА 50 мм рт. ст. Шлуночкова екстрасистолічна аритмія, епізоди прискореного шлуночкового ритму. Нестійка суправентрикулярна тахікардія. СН III зі зниженою ФВ (22%), ФК III (NYHA).

Застійна печінка. Транзиторна тяжка ГН.

Рекомендації щодо терапії: карведилол – 3,125 мг 2 рази на день; торасемід – 10/5 мг через день, з контролем маси тіла; дапагліфлозин – 5 мг 1 раз на

день; спіронолактон – 50 мг x 1 раз на день; едоксабан – 30 мг 1 раз на день з метою тромбопрофілактики; омепразол – 20 мг, гастропротекція; гептрал – 500 мг 2 рази на день (1 місяць).

Висновки з клінічного спостереження

У хворих з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю призначення комбінованої діуретичної терапії може супроводжуватись електролітними розладами і потребує щоденного лабораторного контролю

Вірогідність гіпонатріємії особливо висока при застосуванні тіазидів, а також при важкій серцевій недостатності з низькою фракцією викиду і гіпотензією, тобто чинників, що підсилюють втрату натрію та затримку води.

У разі виникнення гіпонатріємії потрібно точна діагностична оцінка з урахуванням її тривалості і рівня Na^+ , наявності і характеру клінічних проявів, рівня інших біохімічних показників.

Корекція хронічної гіпонатріємії у хворого на застійну серцеву недостатність будується з огляду на клінічні та лабораторні показники, а також об'ємний статус пацієнта. Варто припинити застосування діуретиків з дистальною дією (тіазидів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів), скоригувати рівні калію та магнію.

Подальшу терапію призначати відповідно до рекомендацій з урахуванням механізму гіпонатріємії: зокрема у випадку хронічної гіпонатріємії внаслідок втрати натрію – інфузію фізіологічного розчину.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: огляд літератури – В.Ц., Н.М.; збір матеріалу для клінічного прикладу – Л.І.; редагування тексту – В.Ц.

Література

1. Настанова 00506. Гіпонатріємія / Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, 2018-08-22 <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00506&format=pdf>
2. Abebe T.B., Gebreyohannes E.A., Tefera Y.G., Bhagavathula A.S., Erku D.A., Belachew S.A., et al. (2018) The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? *PLoS ONE* 13(11): e0207242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207242>.
3. Adrogué H.J., Tucker B.M., Madias N.E. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA*. 2022;328(3):280-91. doi: 10.1001/jama.2022.11176. PMID: 35852524 Review.
4. Agrawal V., Agarwal M., Joshi S.R., Ghosh A.K. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J Assoc Physicians India*. 2008 Dec;56:956-64. PMID: 19322975 Review.
5. Assadi F.J. Hyponatremia: a problem-solving approach to clinical cases. *Nephrol*. 2012;25(4):473-80. doi: 10.5301/jn.5000060.
6. Broun M.M., Barstow C.H., Pyzocha N.J. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):299-307.
7. Braun M.M., Mahowald M. Electrolytes: Sodium Disorders. *FP Essent*. 2017;459:11-20.
8. Dunlap M.E., Hauptman P.J., Amin A.N., Chase S.L., Chiodo J.A. 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: A report from the hyponatremia registry for patients with euvolemic and hypervolemic hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005261. doi: 10.1161/JAHA.116.005261. PMID: 28775063; PMCID: PMC5586406.
9. Filippatos T.D., Elisaf M.S. Hyponatremia in patients with heart failure / *World J Cardiol* 2013; 5(9): 317-328 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v5/i9/317.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v5.i9.317>.
10. Greenberg A., Verbalis J.G., Amin A.N. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry / *Kidney Int*. 2015 Jul;88(1):167-77. doi: 10.1038/ki.2015.4.
11. Jao G.T., Chiong J.R. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: mechanisms, prognosis, and treatment options. *Clin Cardiol*. 2010;33(11):666-71. doi: 10.1002/clc.20822. PMID: 21089110; PMCID: PMC6653540.
12. Kheetan M., Ogu I., Shapiro J.I., Khitan Z.J. Acute and Chronic Hyponatremia. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:693738. doi: 10.3389/fmed.2021.693738. PMID: 34414205; PMCID: PMC8369240.
13. Lawless S.J., Thompson C., Garrahy A. The management of acute and chronic hyponatraemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221097343. doi: 10.1177/20420188221097343. PMID: 35586730; PMCID: PMC9109487.
14. Martin-Grace J., Tomkins M., O'Reilly M.W. et al. Approach to the Patient: Hyponatremia and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):2362-2376. doi: 10.1210/clinem/dgac245.
15. Mohiuddin N., Frinak S., Yee J. Sodium-based osmotherapy for hyponatremia in acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 27, 379–391 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10124-7>.
16. Saepudin S., Ball P.A., Morrissey H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:88. doi: 10.1186/s12872-015-0082-5. PMID: 26271263; PMCID: PMC4542119.
17. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):760-71. doi: 10.4103/2230-8210.141320. PMID: 25364669; PMCID: PMC4192979.
18. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev*. 2015 Jul;20(4):493-503. doi: 10.1007/s10741-015-9482-y. PMID: 25820346; PMCID: PMC4464645.
19. Verbrugge F.H., Steels P., Grieten L, Nijst P., Tang W.H., Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):480-92. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.010. PMID: 25660927.
20. Wang J., Zhou W., Yin X. Improvement of hyponatremia is associated with lower mortality risk in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of cohort studies. *Heart Fail Rev* 24:209–217. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9753-5>.

Hyponatremia in patients with decompensated heart failure

V.Y. Tseluyko, N.E. Mishchuk, L.V. Ivaniiska

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

Lecture is devoted to hyponatremia (HNa), the most common electrolyte disturbance in hospitalized patients, which is related to the risk of potentially life-threatening complications and prognosis worsening. Etiology factors and pathophysiological mechanisms of HNa development, particularly in patients with decompensated heart failure (HF), are considered, as well as clinical manifestations of acute and chronic HNa. Clinical interpretation algorithm for HNa, diagnostics and differential diagnostic, principles of initial and long-term management of HF patients with certain type of HNa are discussed. Practical management of the patient with severe HF complicated with HNa is illustrated with clinical case.

Key words: electrolyte disturbances, hyponatremia, heart failure.

Зміна «правил гри» в лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю: фокус на емпагліфлозин

О.О. Куцин, А.В. Кедик

Ужгородський національний університет

Інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iНЗКТГ2) є препаратами, що «змінюють правила гри» в ендокринології, кардіології та нефрології. Емпагліфлозин, маючи виражені кардіоренальні органопротективні властивості незалежно від наявності ЦД 2-го типу, є, ймовірно, найуніверсальнішою молекулою серед iНЗКТГ2. У науковому огляді розглянуто механізми блокади емпагліфлозином одночасно НЗКТГ₂-каналів та NHE3-каналів як причини натрійуретичного ефекту препарату. Блокада NHE-каналів у клітинах міокарда зменшує навантаження клітин натрієм та кальцієм. Наголошено на здатності емпагліфлозину знижувати артеріальний тиск, селективно зменшувати об'єм інтерстиційної рідини, впливати на геометрію лівого шлуночка, гальмуючи його ремоделювання. Здійснено огляд першого великого дослідження EMPA-REG OUTCOME в пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, у якому виявлено клінічно значущий вплив емпагліфлозину на великі серцево-судинні події, зниження ризику серцево-судинної смерті, смерті від будь-яких причин та госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Проаналізовано результати досліджень емпагліфлозину в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з різною фракцією викиду лівого шлуночка та в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE). Зосереджено увагу на тому, що емпагліфлозин на сьогодні має достатню доказову базу, щоб лікувати усі категорії пацієнтів з хронічною та гострою серцевою недостатністю і починати терапію ще до моменту виписування зі стаціонару.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу, емпагліфлозин, новий клас препаратів, реабсорбція глюкози, серцева недостатність, цукровий діабет.

Інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iНЗКТГ2) – відносно новий клас пероральних антидіабетичних препаратів, що знижують гіперглікемію шляхом посилення виведення глюкози з сечею незалежно від секреції або дії інсуліну [1].

У 1835 році з кореня яблуні був виділений флоризин – пращур гліфлозинів. Через 100 років була виявлена його глюкозурична дія. За минуле десятиліття кілька iНЗКТГ2 були розроблені як похідні флоризину, зокрема дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, сотагліфлозин, ремогліфлозин етабонат, лузеогліфлозин і тофогліфлозин. Окрім структурних відмінностей, ці сполуки мають різний

період напіввиведення та неоднакову селективність щодо iНЗКТГ2. Тільки перші чотири препарати наразі схвалені для клінічного використання в Європі.

Майже вся відфільтрована глюкоза реабсорбується у проксимальних звивистих канальцях нефрона, головним чином через натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу (НЗКТГ2), меншою мірою – через натрійзалежний котранспортер глюкози 1-го типу (НЗКТГ1). Встановлено, що при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу реабсорбція глюкози в ниркових канальцях підвищується [1]. Продемонстровано, що шляхом пригнічення НЗКТГ1 та НЗКТГ2 флоризин підвищує секрецію глюкози з сечею, нормалізує її рівень у плазмі

крові, не викликаючи гіпоглікемії. Недоліками флоризину були низька біодоступність при прийомі всередину і потенційна токсичність, через що його припинили розробляти як антидіабетичний препарат. Оскільки зазначені недоліки флоризину пов'язували в основному з неселективною дією, на основі його структури розроблено речовини з впливом переважно на НЗКТГ2.

Механізм дії іНЗКТГ2 охоплює інгібування каналів НЗКТГ2, розташованих у проксимальних звивистих каналцях нефронів, які відповідають майже за 90 % реабсорбції відфільтрованої у первинну сечу глюкози [1]. іНЗКТГ2 знижують нирковий поріг для виведення глюкози приблизно з 10 ммоль/л (180 мг/дл) до 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) [1]. Внаслідок цього підвищується рівень глюкози в сечі, що веде до зниження рівня глюкози в крові. Це знижує глюкозотоксичність, що покращує функцію β -клітини підшлункової залози та підвищує чутливість клітин до дії інсуліну [1].

Особливі фармакологічні властивості молекули емплагліфлозину зумовлюють хороший клінічний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу; зокрема, навіть невеликої концентрації, що становить 1,3 нмоль/л, достатньо для інгібування 50-відсоткової активності ферменту НЗКТГ2, причому селективність інгібування емплагліфлозином НЗКТГ2 в 5000 разів перевищує його вплив на НЗКТГ1, який відповідає за абсорбцію глюкози в кишечнику. Інгібування НЗКТГ1 може порушувати всмоктування глюкози в кишечнику (основний шлях надходження екзогенної глюкози в кров), а також викликати в деяких пацієнтів побічні шлунково-кишкові ефекти (діарею) [2].

іНЗКТГ2 мають подібні фармакокінетичні властивості, зокрема швидку абсорбцію при пероральному прийомі, тривалий період напіввиведення: для емплагліфлозину він становить 10–19 годин, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу в дозі 10 або 25 мг незалежно від їжі. На фармакокінетику іНЗКТГ2 не впливає прийом їжі, вони ефективно метаболізуються в печінці (шляхом глюкуронізації з утворенням неактивних метаболітів), не мають клінічно значущих лікарських взаємодій і незначною мірою виводяться нирками у формі вихідної речовини. Під час клінічних досліджень встановлено, що в пацієнтів з ЦД 2-го типу виведення глюкози нирками збільшувалося відразу після застосування першої дози емплагліфлозину, до того ж такий ефект тривав протягом 24 годин [1].

Ранні клінічні дослідження іНЗКТГ2 фокусувалися на зниженні рівня глюкози в плазмі та інших ефектів, пов'язаних з ЦД. Проте серцево-судинні ефекти іНЗКТГ2, що спостерігалися в кількох дослідженнях, дуже зацікавили з огляду на

їхні терапевтичні переваги, що виходять за межі контролю глікемії, і спонукали розробити серію рандомізованих клінічних випробувань, проведених протягом останніх 10 років. Несподівано та вперше в історії діабетології ці препарати продемонстрували переконливе зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) загалом і більш помітний вплив на серцево-судинну смерть та госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН). Вони також показали зниження ризику хронічної хвороби нирок (ХХН), зокрема в осіб без діабету.

Проведені до цього часу дослідження, що визначали механізми впливу іНЗКТГ2, показали різні результати. На сьогодні іНЗКТГ2 можна віднести до препаратів, що «змінюють правила гри». Оскільки кардіоренальний захист іНЗКТГ2 суттєво не відрізняється в пацієнтів з ЦД 2-го типу та без нього, припускають, що механізми цього захисного впливу неопосередковані зниженням рівня глюкози [1].

Механізм реабсорбції глюкози в нирках у здорових осіб. Нирки відіграють ключову роль у балансі метаболізму глюкози. У нормі нирки відповідають за 20–25 % ендогенно отриманої глюкози шляхом глюконеогенезу, а також за фільтрацію та реабсорбцію з первинної сечі приблизно 180 г глюкози на добу [8]. Обсяг фільтрації глюкози підвищується з підвищенням концентрації глюкози у плазмі, а реабсорбція глюкози відбувається повною мірою, доки сеча не досягне граничного ступеня насичення, яке зазвичай виникає, коли глікемія становить близько 10–12 ммоль/л. Високий рівень глікемії призводить до глюкозурії, а максимальна ниркова здатність до реабсорбції становить приблизно 21 ммоль/л у здорових індивідуумів [1].

Натрійзалежні котранспортери глюкози є сімейством із шести ізоформ білків, які транспортують глюкозу, іони, вітаміни й амінокислоти. Серед них НЗКТГ2 є симпортером (тобто мембранним білком, що транспортує дві або більш як дві різні молекули в одному напрямку), що розташовується на апікальній мембрані клітин проксимальних звивистих каналців. НЗКТГ2-симпортери транспортують глюкозу та натрій разом у співвідношенні 1:1. Вони демонструють високу зв'язувальну здатність і високу здатність активно переміщувати глюкозу через апікальну поверхню, до того ж цей транспорт є активним (проти градієнта концентрації) [1]. На протилежній базальній поверхні клітини глюкоза залишає її та шляхом пасивної дифузії через транспортери GLUT1 і GLUT2 переміщується у міжклітинний простір, тоді як натрій виводиться з клітини активним способом через Na^+/K^+ -АТФазні канали [1].

У нирках здорових суб'єктів приблизно дві третини загальної реабсорбції натрію відбувається в проксимальному каналці в обмін на H^+ через натрій-водневий обмінний канал – NHE_3 . Останній є ізоформою, яка переважно експресується в клітинах нирок і шлунково-кишкового тракту. Обмінні канали NHE_3 мають спільне із $SGLT2$ -симпортерами розташування на мембрані, і їхня активність пов'язана через допоміжний мембраноасоційований білок 17 [1]. Наслідком спільного розташування 2 каналів є те, що підвищена активність одного може збільшити активність іншого і навпаки, тому $iNHE_3$ може блокувати і $SGLT2$ -канали і NHE_3 -канали [1]. Доказом цього взаємного впливу є підвищення активності NHE_3 -каналу під час гіперглікемії *in vitro* та в стані діабету *in vivo* [1]. Цікаво, що підвищення регуляції NHE_3 через транскрипційні, трансляційні та посттрансляційні механізми також було описано в проксимальному каналці щурів, які страждають від СН [3]. З іншого боку, вимкнення роботи каналцевих NHE_3 -каналів у мишей з ЦД 1-го типу знижувало експресію $SGLT2$ -каналів та пригнічувало натрійурез, індукований $iNHE_3$ [1]. Так само інгібування $SGLT2$ -каналів пов'язане зі значним інгібуванням NHE_3 -каналів, навіть за відсутності глюкози. Цей результат може пояснити значний $iNHE_3$ -індукований натрійурез, як це було продемонстровано в проксимальних

каналцях щурів без діабету, яким вводили флоризин [1].

Ізоформа $SGLT1$ -каналів, яка передусім міститься в шлунково-кишковому тракті та в сегментах S2 і S3 проксимальних звивистих каналців, може сильніше зв'язуватися з натрієм і глюкозою, але у менших об'ємах, ніж ізоформа $SGLT2$. $SGLT1$ -канал реабсорбує лише близько 10 % відфільтрованої глюкози зі співвідношенням глюкози та натрію 1:2 [1]. Блокування $SGLT2$ -каналів може бути частково компенсовано активністю $SGLT1$, який може забезпечити до 50 % реабсорбції глюкози, оскільки для кожної абсорбованої молекули глюкози потрібне всмоктування двох іонів натрію [1]. Принцип функціонування $SGLT2$ -каналів та NHE_3 каналів розглянуто на рис. 1.

Наукові праці з вимкненням активності $SGLT1$ та $SGLT2$ у мишей дозволили краще зрозуміти механізми та ефекти інгібування цих рецепторів і відкрили нові терапевтичні шляхи для людей [1]. Ці дослідження показали не тільки зниження рівня цукру в плазмі крові на ранніх стадіях, а й меншу втрату β -клітин підшлункової залози, зберігаючи таким чином запаси інсуліну підшлункової залози [1].

Прямий вплив $iNHE_3$ на гомеостаз натрію в міокарді. Попри незначну експресію $SGLT2$ у клітинах міокарда, його інгібування відчутно

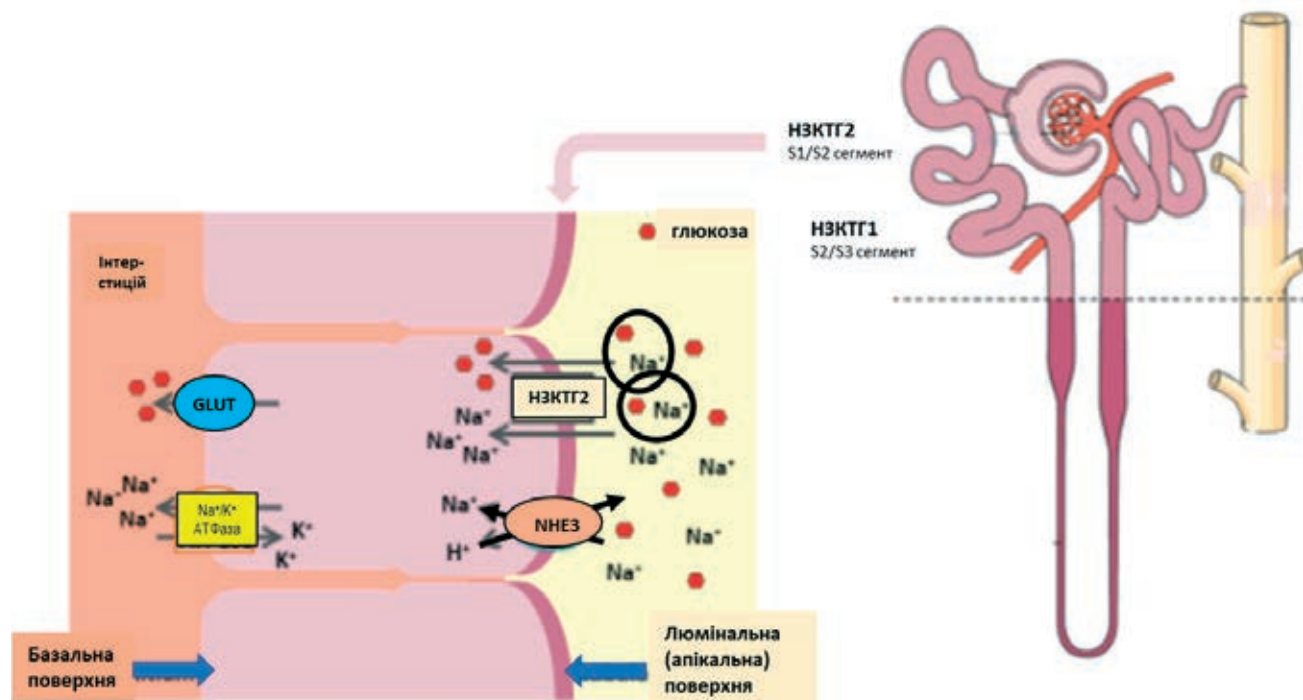


Рис. 1. Схематичне зображення реабсорбції глюкози в нирках. Na^+ – катіони натрію; K^+ – катіони калію; H^+ – аніони водню; GLUT – транспортери глюкози через базальну поверхню епітелію каналців; NHE_3 – ізоформа натрій-водневих антипортерів.

впливає на гомеостаз натрію у серцевому м'язі через значущий вплив іНЗКТГ2 на транспортери іонів [1].

Вміст натрію в кардіоміоцитах відіграє вирішальну роль у синхронізації електричних та механічних процесів, впливає на скоротливість серця та мітохондріальні процеси окиснення-відновлення. Тому не дивно, що порушення регуляції Na^+ балансу перебуває в центрі розвитку та прогресування СН [1].

Гомеостаз Na^+ у кардіоміоцитах тісно пов'язаний із гомеостазом Ca^{2+} через активність багатьох іонних каналів, зокрема сарколемного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса (НКН), який обмінює 3 іони Na^+ на 1 іон Ca^{2+} , і мітохондріального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса (мНКН). Їхня активність тісно пов'язана з концентрацією кальцію. Фізіологічно НКН у сарколемі переважно видаляє кальцій із внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, за винятком ранньої фази потенціалу дії, коли, незалежно від $[\text{Na}^+]$ і $[\text{Ca}^{2+}]$ трансмембранного градієнта, НКН транспортує Ca^{2+} у зворотному напрямку в цитозоль. мНКН в основному відповідає за мітохондріальне вивільнення Ca^{2+} в цитозоль [4].

При СН концентрація Na^+ у цитозолі кардіоміоцитів значно підвищується внаслідок дисбалансу між входженням та виведенням іонів. Цитозольна концентрація Ca^{2+} також вторинно підвищується внаслідок посиленого витоку з мітохондрій через мНКН [1]. Зниження внутрішньомітохондріальної концентрації Ca^{2+} пригнічує Ca^{2+} -залежну регуляцію дегідрогеназ у циклі трикарбонних кислот. Результатом є зниження продукції НАДН, та, відповідно, менше вироблення АТФ і зниження утворення НАДФН із порушенням мітохондріального антиоксидантного захисту клітин. Цитозольне перевантаження як Na^+ , так і Ca^{2+} активує Ca^{2+} /кальмодулінзалежну кіназу II (СаМКІІ) та серин/треонін-протеїнкінази, які відіграють центральну роль у регуляції багатьох Na^+ та Ca^{2+} каналів/транспортерів. Активація Ca^{2+} /СаМКІІ помітно посилюється при СН і бере участь в аритмогенезі та несприятливому ремоделюванні міокарда [1].

Загалом порушення регуляції обміну Na^+ і Ca^{2+} , яке зазвичай відбувається при СН, сприяє систолічній, діастолічній та мітохондріальній дисфункції, появи аритмій та ремоделюванню лівого шлуночка (ЛШ) [1]. Підвищена концентрація Na^+ у міокарді пацієнта з СН пов'язана з трьома факторами: посиленням пізнього натрієвого потоку, що відповідає за значне входження Na^+ у кардіоміоцити, надмірною активністю та надлишковим утворенням NHE_1 -каналів у кардіоміоцитах, які забезпечують вихід одного іону H^+ в обмін на вхід одного іону Na^+ , та посиленням експресії й активності

натрій-кальцієвого насосу [1]. Перевантаження натрієм може бути також опосередковано зниженою здатністю виводити іони Na^+ через Na^+/K^+ -АТФазний насос [1].

Як виявлено в доклінічних випробуваннях, вищезазначені зміни можуть бути частково скориговані іНЗКТГ2. Інгібування NHE_1 -каналів емплагліфлозином при гіперглікемічних умовах приводило до різкого зниження цитоплазматичних концентрацій Na^+ і Ca^{2+} , збільшувало мітохондріальне насичення Ca^{2+} і покращувало скоротливість міокарда у щурів і кроликів [1]. У дослідженнях *in vitro* гліфлозини знижували концентрацію натрію у мишачих та людських кардіоміоцитах, можливо, шляхом прямого інгібування NHE_1 [1]. Інгібіторна дія іНЗКТГ2 на пізній натрієвий потік у кардіоміоцитах нещодавно була продемонстрована на мишачій моделі із СН [1]. Механізми посилення навантаження кардіоміоцитів іонами Na^+ та Ca^{2+} при ЦД та здатність емплагліфлозину знижувати це іонне навантаження відображені на *рис. 2*.

Показано, що емплагліфлозин протидіє патологічному навантаженню кардіоміоцитів Ca^{2+} при СН шляхом зниження активності СаМКІІ [1]. Зменшення перевантаження кардіоміоцитів Na^+ при СН на тлі лікування іНЗКТГ2 зменшує виробництво активних форм кисню і попереджує утворення вільних радикалів [1]. Результат дії вищезазначених механізмів приводить до покращення систолічної та діастолічної функції і зниженням ризику аритмії.

Вплив на загальновідомі серцево-судинні та ниркові фактори ризику при прийомі іНЗКТГ2.

Попередні дослідження антигіперглікемічного або різноспрямованого лікування діабету показали, що, навіть якщо знижувалася кількість серцево-судинних подій, то це виникало лише після кількох років лікування [1]. Натомість раннє розділення кривих Каплана – Майєра у клінічних випробуваннях з емплагліфлозином щодо профілактики серцево-судинних подій свідчить про швидкий ефект щодо зниження рівня смертності [1]. З огляду на швидкі результати у попередженні виникнення серцево-судинних подій, такі ефекти навряд чи можна пояснити лише профілактикою/покращенням загальновідомих факторів ризику. Проте вплив емплагліфлозину на фактори ризику не варто ігнорувати.

Збільшення екскреції глюкози та помірний осмотичний діурез індукують цілу низку системних ефектів, зокрема модифікованих серцево-судинних факторів ризику: зниження артеріального тиску (АТ), зменшення маси тіла переважно за рахунок зменшення жирової тканини, альбумінурії, рівня сечової кислоти, ризику гіпоглікемії,

збільшення чутливості м'язової тканини до інсуліну тощо.

Зниження артеріального тиску. Показано, що інгібування ІЗКТГ2 збільшує на 67 % виживання щурів зі спровокованою гіпертензією та змінює добовий ритм АТ з профілю стійкого тиску протягом дня (non-dipper) на профіль зі спадом АТ вночі (dipper) у дослідженнях на тваринах і людях [1]. Метааналіз різних клінічних випробувань задокументував незалежно від дози ІЗКТГ2 зниження АТ порівняно з низькою дозою гідрохлоротиазиду: для систолічного АТ воно становило 3,62 мм рт. ст., для діастолічного – 1,70 мм рт. ст. [1]. Зниження АТ, ймовірно, виникає внаслідок стимуляції осмотичного діурезу та помірного натрійурезу через вищу каналцеву концентрацію глюкози та екскрецію натрію з сечею відповідно [1]. Підраховано, що ці ефекти викликають негативний водний та натрієвий баланс ~ 700 мл і ~ 100 мекв протягом перших 48–72 годин терапії [1]. Оскільки внутрішньосудинний об'єм помірно зменшується, це може свідчити про те, що терапія ІЗКТГ2 активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Активність реніну плазми підвищується в перші 3–6 місяців лікування, але залишається незмінною при довгостроковій терапії, подібно до активності альдостерону [1].

Серед можливих механізмів антигіпертензивного ефекту гліфлозинів розглядають такі: 1) осмотичний діурез; 2) зниження маси тіла; 3) збіль-

шення концентрації натрію в просвіті каналця в ділянці *macula densa*, що може бути для клітин юктагломерулярного апарату сигналом до зниження продукції реніну; 4) можливий непрямий ефект оксиду азоту, що вивільняється у відповідь на зменшення оксидативного стресу при покращенні глікемічного контролю [1]. Однак важко встановити зв'язок між незначним антигіпертензивним ефектом емпагліфлозину та його роллю у зниженні серцево-судинного ризику. Результати метааналізів пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували гліфлозини, показали відсутність зв'язку між показниками АТ та серцево-судинними подіями та відсутність зниження ризику інсульту [1].

Продемонстровано, що ІЗКТГ2 дуже ефективні у профілактиці діабетичної нефропатії, навіть більше, ніж інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) [1]. Однак, навіть у випадку ренопротекції, незначне зниження АТ на фоні ІЗКТГ, свідчить про те, що у захисті нирок переважно беруть участь інші ефекти гліфлозинів [1]. Крім того, інтенсивний контроль АТ не запобігає розвитку термінальної стадії ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу [1].

Відмінність від традиційних діуретиків.

Здатність селективно зменшувати об'єм інтерстиційної рідини може бути унікальною особливістю ІЗКТГ2, на противагу іншим діуретикам (рис. 2), які зменшують внутрішньосудинний об'єм та при-

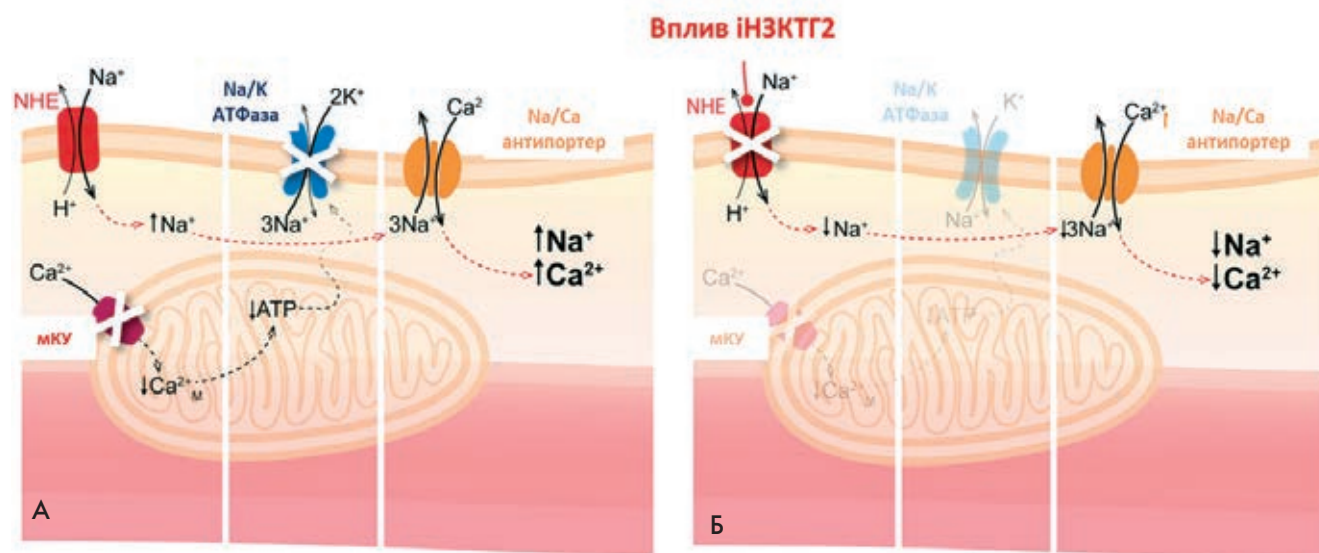


Рис. 2. Зміна у роботі іонних транспортерів кардіоміоцитів при ЦД (А) та при застосуванні емпагліфлозину (Б). А – СН, асоційована з діабетом, характеризується посиленням експресії NHE у міокарді. Це може призвести до підвищення рівня натрію та кальцію в цитоплазмі, що може робити внесок у розвиток СН. Б – Останні дані свідчать про те, що ІЗКТГ2 блокують NHE, відповідно знижуючи цитоплазматичний натрій і кальцій, забезпечуючи захист серця. Ca²⁺_м – мітохондріальний кальцій; мКУ – мітохондріальний кальцієвий уніпортер.

зводять до нейрогуморальної стимуляції [5]. Ця теза потребує подальшого підтвердження. Інша відмінність між іНЗКТГ2 та традиційними діуретиками пов'язана з їхнім впливом на рівень сечової кислоти. іНЗКТГ2 мають урикозуричну дію, тоді як петльові діуретики асоціюються з підвищенням рівня сечової кислоти; це може опосередковувати відмінності щодо впливу цих різних груп препаратів на серцево-судинні події.

В осіб із застійною СН є виражений інтерстиційний набряк (рис. 3А). іНЗКТГ2 можуть вибірково зменшувати інтерстиційний набряк з мінімальними змінами об'єму крові (рис. 3Б), тоді як петльові діуретики впливають як на інтерстиційний набряк, так і на внутрішньосудинний об'єм (рис. 3В).

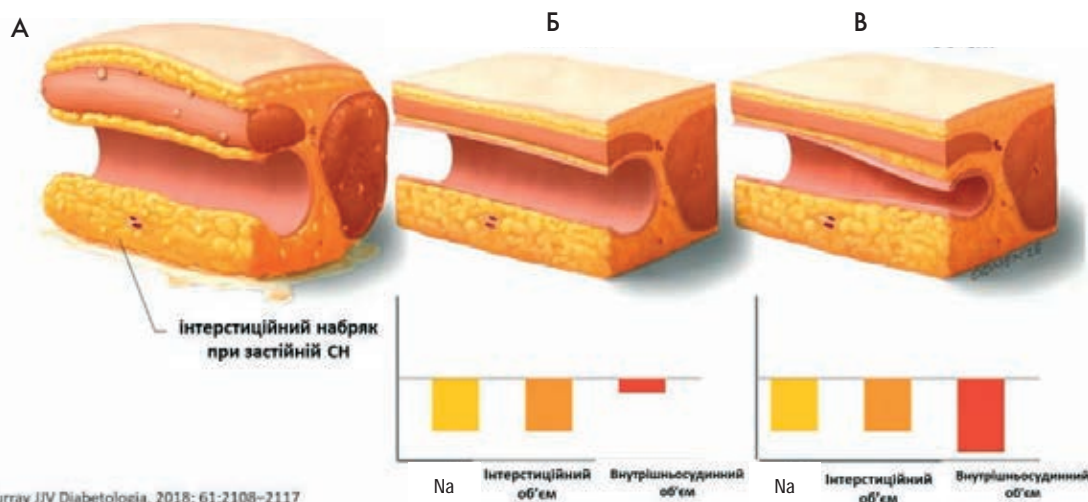
Вплив емплагліфлозину на функцію та розміри лівого шлуночка. У кардіоміоцитах при СН знижується біодоступність оксиду азоту (NO) та активність розчинної гуанілатциклази як результат зниження продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та зниження активності α -субодиниць G-білків. Рівень NO, активність гуанілатциклази, концентрація цГМФ, активність α -субодиниць G-білків та активність протеїнкінази А в пацієнтів з хронічною СН зростають на тлі застосування емплагліфлозину. При наявності СН зростає жорсткість міокарда. Скоротлива здатність кардіоміоцитів покращується під впливом емплагліфлозину, який через підвищення активності G-білка покращує фосфорилування тайтину та кардіотропоніну I. Продемонстровано, що емплагліфлозин значуще зменшує запалення в міокарді та оксидативний стрес (окислення α -субодиниць

G-білків), покращує функцію ендотелію та кардіоміоцитів (рис. 4) [6].

Дослідження EMPA-TROPISM (ATRU-4) проводили, щоб оцінити, як емплагліфлозин впливає на функцію та розміри ЛШ, його функціональну місткість та якість життя пацієнтів із СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ (СНзНСФ) у пацієнтів без ЦД. У цьому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні брали участь 84 недіабетиків із СНзНСФ, які були рандомізовані у групу емплагліфлозину або плацебо у дозі 10 мг/добу щоденно протягом 6 місяців. Первинною кінцевою точкою була зміна кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ, які оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії серця. Вторинними кінцевими точками були зміна маси ЛШ, фракції викиду (ФВ) ЛШ, пікового споживання кисню під час серцево-легеневих тестів, тест із 6-хвилинною ходьбою, оцінка якості життя.

Емплагліфлозин був пов'язаний зі значним зменшенням КДО ($-25,1 \pm 26,0$) мл у групі емплагліфлозину проти $-1,5 \pm 25,4$ мл у групі плацебо; $p < 0,001$) та КСО ЛШ ($-26,6 \pm 20,5$) мл проти $-0,5 \pm 21,9$ мл у групах емплагліфлозину та плацебо відповідно; $p < 0,001$). Емплагліфлозин був пов'язаний зі зменшенням маси ЛШ ($-17,8 \pm 31,9$) г проти $4,1 \pm 13,4$ г відповідно у групах емплагліфлозину та плацебо; $p < 0,001$) і сферичності ЛШ, а також покращенням ФВ ЛШ ($6,0 \pm 4,2$) % проти $-0,1 \pm 3,9$ %; $p < 0,001$; рис. 5) [7].

У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, суттєво покращувалися пікове споживання кисню ($1,1 \pm 2,6$) мл/хв/кг проти $-0,5 \pm 1,9$) мл/хв/кг у



Verma S, McMurray JJV. *Diabetologia*. 2018; 61:2108–2117

Рис. 3. Гіпотеза щодо регуляції об'єму рідини на основі математичних моделей: А – інтерстиційний набряк при СН; Б – іНЗКТГ2 можуть вибірково зменшувати інтерстиційний набряк; В – традиційні діуретики зменшують інтерстиційний набряк і внутрішньосудинний об'єм (адаптовано за Verma S., McMurray J.J. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17).

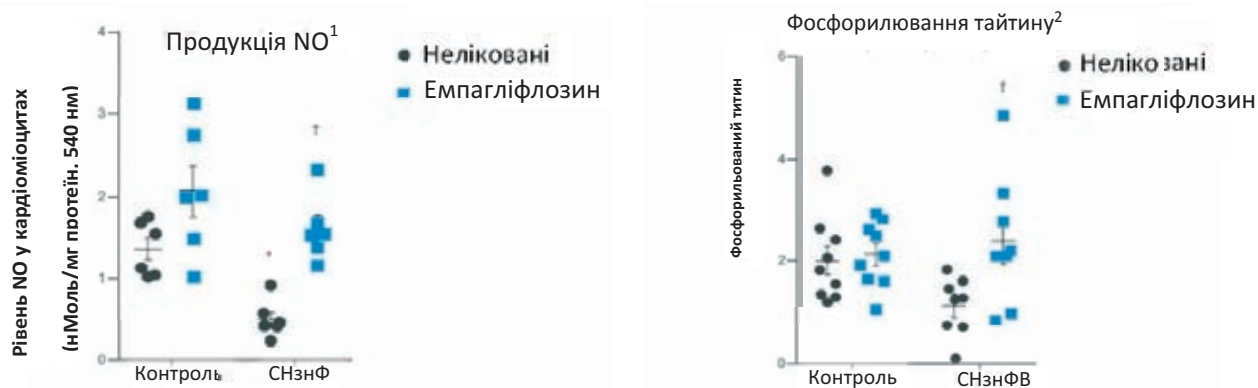


Рис. 4. Вплив емпагліфозину на скоротливу здатність міокарда (адаптовано за Koliijn D. et al., *Cardiovasc Res.* 2021;117:495). ¹ Емпагліфозин значно збільшував продукцію NO міокардом. ² Лікування емпагліфозином покращило фосфорилування тайтину.

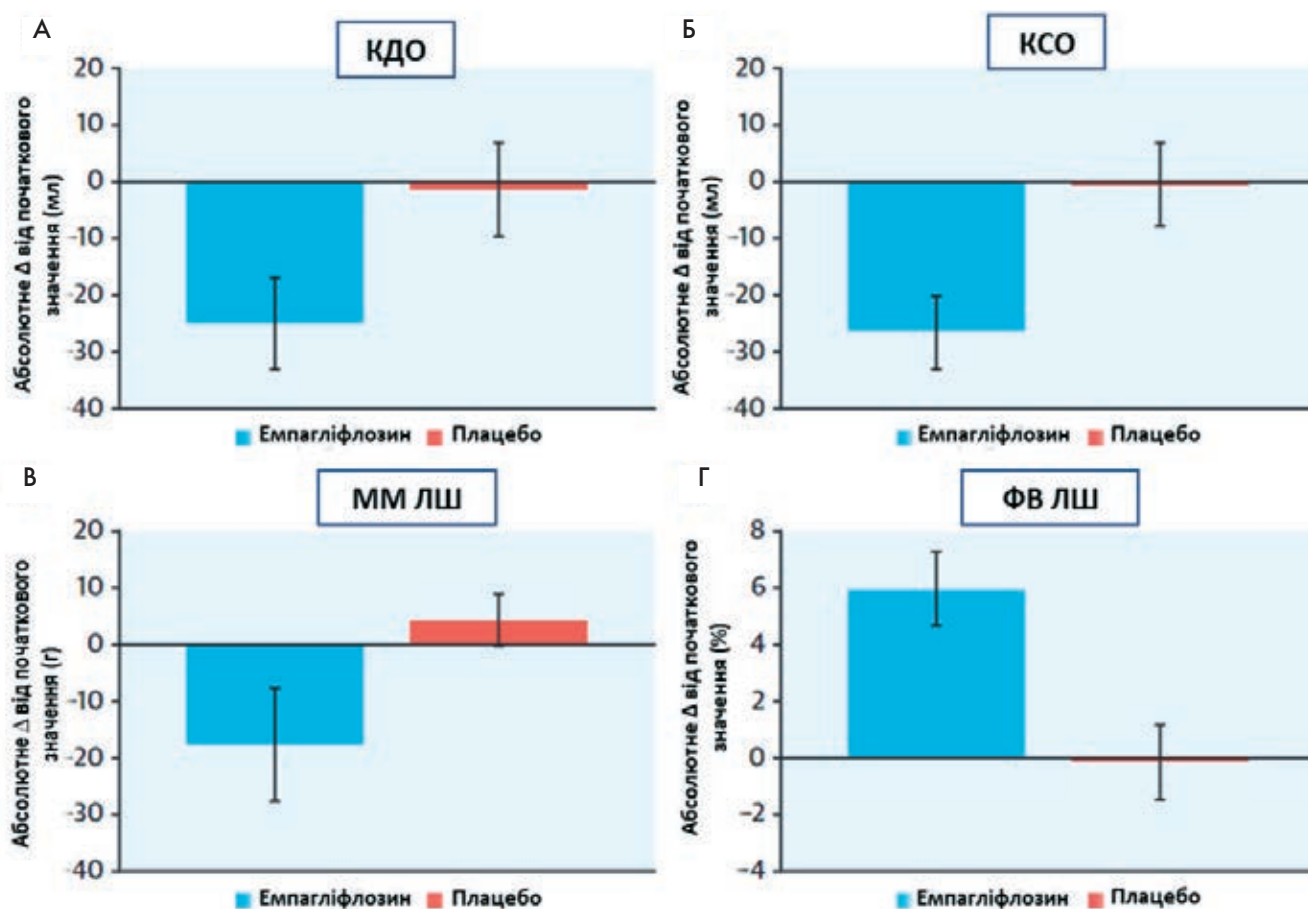


Рис. 5. Зміни об'ємів ЛШ, гіпертрофії ЛШ, систолічної функції ЛШ при застосуванні емпагліфозину порівняно з плацебо (показники визначені із застосуванням магнітно-резонансної томографії серця) (адаптовано за Santos-Gallego CG, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243). Емпагліфозин асоціюється з більш вираженим зниженням як КДО (А), так і КСО (Б), приводить до регресу маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (В) та значущого покращення фракції викиду ЛШ (Г) через 6 місяців порівняно з вихідним рівнем.

групах емплагліфлозину та плацебо відповідно; $p=0,017$), крива ефективності поглинання кисню (111 ± 267 проти -145 ± 318 відповідно; $p<0,001$), а також результати тесту з 6-хвилинною ходьбою ((81 ± 64) м проти $-(35\pm 68)$ м відповідно; $p<0,001$) та якість життя (за Опитувальником Канзас-Сіті для пацієнтів з кардіоміопатією (KCCQ-TSS): 21 ± 18 проти 2 ± 15 ; $p<0,001$). Застосування емплагліфлозину у пацієнтів без ЦД із СНзНСФ асоціюється зі зворотним ремоделюванням ЛШ, зниженням об'ємів ЛШ, зворотним розвитком гіпертрофії ЛШ, покращанням систолічної функції ЛШ та зменшенням сферичності ЛШ, а отже й меншою вираженістю архітектурного ремоделювання ЛШ порівняно із застосуванням плацебо. Результати дослідження переконливо підтверджують ефективність іНЗКТГ2 в лікуванні пацієнтів із СНзНСФ незалежно від їхнього глікемічного статусу.

У попередньому дослідженні EMPA-HEART оцінювали вплив емплагліфлозину на структуру серця у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Дослідження продемонструвало регрес маси ЛШ, але було обмежене популяцією пацієнтів з ЦД без СН [8]. У дослідженні DEFINE-HF оцінювали вплив дапагліфлозину на біомаркери, симптоми та функціональний статус у пацієнтів із СНзНСФ. Вивчали виключно вплив дапагліфлозину на системні біомаркери, і більшість пацієнтів були з ЦД [9]. Дослідження REFORM було подібне за своїм дизайном на дослідження EMPA-TROPISM: оцінювали вплив дапагліфлозину на ремоделювання ЛШ у пацієнтів із СН та ЦД. В ньому не виявлено жодних змін у ремоделюванні ЛШ на фоні прийому дапагліфлозину, можливо через те, що половина пацієнтів у дослідженні REFORM мала I функціональний клас (ФК) СН, вищу систолічну функцію ЛШ (близько 46 %) та менш дилатований ЛШ, порівняно з пацієнтами у дослідженні EMPA-TROPISM [10].

Механізм(и) серцевої користі іНЗКТГ2 недостатньо вивчені. Дослідження на свинях показало, що іНЗКТГ2 індукують перемикання метаболізму міокарда від утилізації глюкози до використання жирних кислот, кетонових тіл та амінокислот з розгалуженим ланцюгом, що збільшують енергетичне забезпечення міокарда [6]. Такий самий метаболічний зсув при застосуванні емплагліфлозину виявлено і в дослідженні зі щурами [11]. Вищезазначена гіпотеза пізніше була підтримана фактом покращання скоротливості міокарда в пацієнтів із СНзНСФ після інфузії кетонів [12].

Розвантаження шлуночків на тлі зниження переднавантаження ЛШ внаслідок діуретичного та натрійуретичного ефекту іНЗКТГ2 може зменшити застійні явища та потенційно пояснити змен-

шення об'ємів ЛШ, що спостерігалось у дослідженні EMPA-TROPISM. Фактично, попередній аналіз результату EMPA-REG OUTCOME дослідження [7] засвідчив, що зміни маркерів об'єму плазми були найважливішими медіаторами покращання прогнозу пацієнтів із СН. Це також підтверджують знахідки зниження тиску в легеневій артерії в пацієнтів, що приймають іНЗКТГ2 [13]. Знижуючи жорсткість артерій [14], іНЗКТГ2 можуть зменшити післянавантаження. Інші гіпотези охоплюють протизапальну/антиоксидантну дію іНЗКТГ2 [15], збільшення продукції еритропоетину з подальшим посиленням оксигенації та інгібування натрій-водневого обміну [16].

Еволюція розширення показань для застосування емплагліфлозину. У пацієнтів із СНзНСФ іНЗКТГ2 можуть бути новим класом фундаментальної терапії, таким як ІАПФ, БРА, інгібітори рецепторів ангіотензину і неприлізину (ІРАН), бета-блокатори (ББ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (рис. 6).

Дослідження EMPA-REG-OUTCOME та підтвердження його результатів надалі у клінічних випробуваннях змінюють ставлення до іНЗКТГ2: від цукрознижувальних препаратів до засобів, які забезпечують кардіоренальний захист. Настанови Європейського товариства кардіологів уперше у 2019 році рекомендували застосовувати іНЗКТГ2 (емпа- чи дапагліфлозин) або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) як препарати, що мають перевагу перед метформіном у пацієнтів з ЦД, які мають встановлені серцево-судинні захворювання або багато факторів ризику. Сталася повна зміна кардинально змінилася парадигма лікування хворих з ЦД: пріоритет надають серцево-судинному захисту, а не компенсації ЦД [17].

Клінічні дослідження з іНЗКТГ2 у пацієнтів із СНзНСФ (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF), із СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ (EMPEROR-PRESERVED), із гострою чи декомпенсованою хронічною СН (EMPULSE, SOLOIST-HF) розширили показання для призначення емплагліфлозину на усіх хворих із СН, як із ЦД, так і без нього.

Субаналізи EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та окреме дослідження EMPA-KIDNEY дозволяють розглядати емплагліфлозин як нову молекулу для нефропротекції в пацієнтів з ХХН і зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 20 мл/хв/1,73 м² [17].

Результати рандомізованих досліджень та їхніх субаналізів дозволяють рекомендувати емплагліфлозин для більшої частини клінічних ситуацій: встановлене атеросклеротичне ССЗ або висо-



Рис. 6. Еволюція показань для застосування іНЗКТГ2 у веденні пацієнтів із СН.

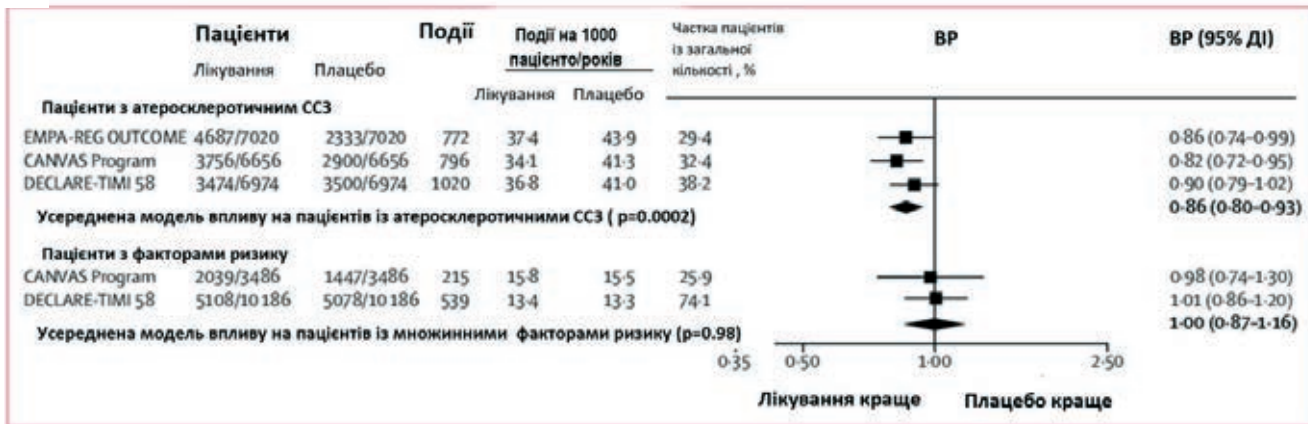
кий ризик атеросклеротичного ССЗ; хронічна СН з будь-якою фракцією викиду ЛШ, гостра або декомпенсована хронічна СН, ХХН, ризик ампутації нижніх кінцівок, ризик перелому кісток, ризик раку сечового міхура [17].

В EMPA-REG OUTCOME вивчали ефективність та безпечність емпагліфлозину в дозі 10 мг або 25 мг порівняно з плацебо, додатково до стандарту медичної допомоги в пацієнтів із ЦД 2-го типу та встановленими атеросклеротичними ССЗ. У клінічному випробуванні взяли участь 7020 осіб із ЦД 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних подій – усі учасники мали ССЗ [18]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів, що приймали емпагліфлозин, виявили відносне зниження ризику (ВЗР), порівняно з плацебо, а саме: 3-компонентної точки великих серцево-судинних подій (3P-MACE) – на 14 % (HR 0,86; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,74–0,99; $p=0,04$), серцево-судинної смерті – на 38 % (HR 0,62; 95 % ДІ 0,49–0,77; $p<0,001$), частоти госпіталізації з приводу СН – на 35 % (HR 0,65; 95 % ДІ 0,50–0,85; $p=0,002$) загальної смертності – на 32 % (HR 0,68; 95 % ДІ 0,57–0,82, $p<0,001$) [18]. У дослідженні не виявлено суттєвих відмінностей між емпагліфлозином і плацебо щодо частоти виникнення інфаркту міокарда (4,8 і 5,4 % відповідно) чи захворюваності на інсульт (3,5 і 3,0 % відповідно) [19]. Ці висновки були розширені після проведення субаналізу EMPA-REG OUTCOME, у якому пацієнтів було розділено на тих, хто на момент включення у дослідження мав встановлений діагноз СН або не мав [20]. Емпагліфлозин знижував порівняно з плацебо частоту госпіталізацій з приводу СН в пацієнтів із серцево-судинним ризиком від низь-

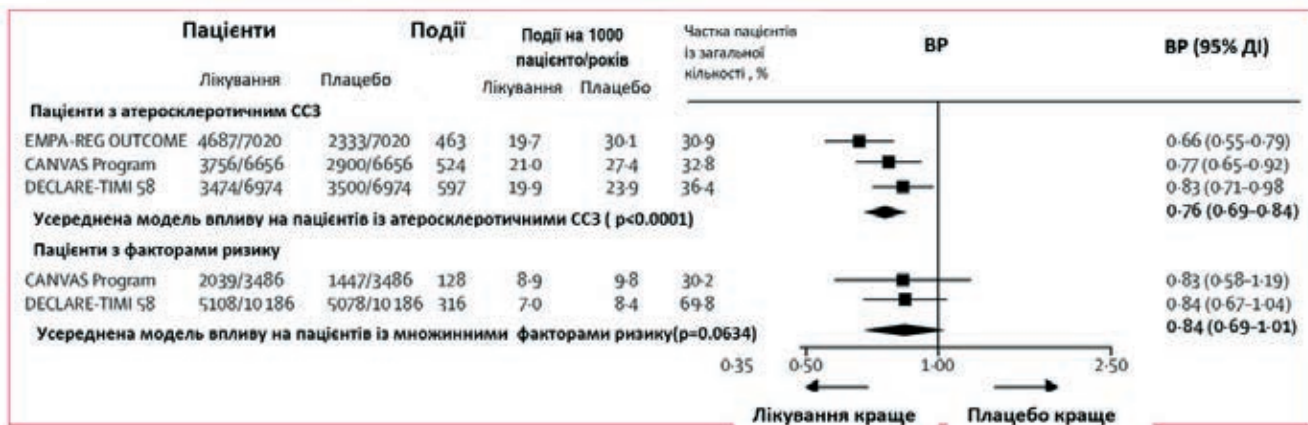
кого до середнього (ризик госпіталізацій з приводу СН за 5 років становив 10 %), із високим серцево-судинним ризиком (ризик госпіталізацій за 5 років 10–20 %) і з дуже високим ризиком (ризик госпіталізацій за 5 років 20 %). Ризик серцево-судинної смерті подібно знижувався в осіб з ЦД 2-го типу як із СН на момент відбору у дослідження (HR 0,67 [0,47–0,97]), так і без неї (HR 0,63 [0,48–0,84]) [20]. У EMPA-REG всі учасники мали встановлене ССЗ на початку дослідження; у дослідженнях CANVAS таких учасників було 65,6 %, а 34,4 % мали кілька факторів ризику; у дослідженні DECLARE-TIMI-58 40,6 % учасників мали встановлене ССЗ, а 59,4 % – множинні фактори ризику. Результати метааналізу трьох вищезазначених базових досліджень іНЗКТГ щодо впливу на великі несприятливі серцево-судинні події, госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть наведено на рис. 7.

Емпагліфлозин у лікуванні серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. ІНЗКТГ2 знижують ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів незалежно від наявності ЦД. Потрібні були додаткові докази щодо впливу цих препаратів у пацієнтів із широким спектром СН, зокрема і в пацієнтів з помітно зниженою фракцією викиду. З цією метою проведено клінічне випробування EMPEROR-REDUCED [21]. У цьому подвійному сліпому дослідженні було рандомізовано 3730 пацієнтів із СН II, III або IV ФК та фракцією викиду 40 % або менше для отримання емпагліфлозину (10 мг один раз на день) або плацебо додатково до рекомендованої терапії СН. Комбінована первинна кінцева подія містила в собі серцево-судинну смерть або госпіталізацію з при-

А



Б



В

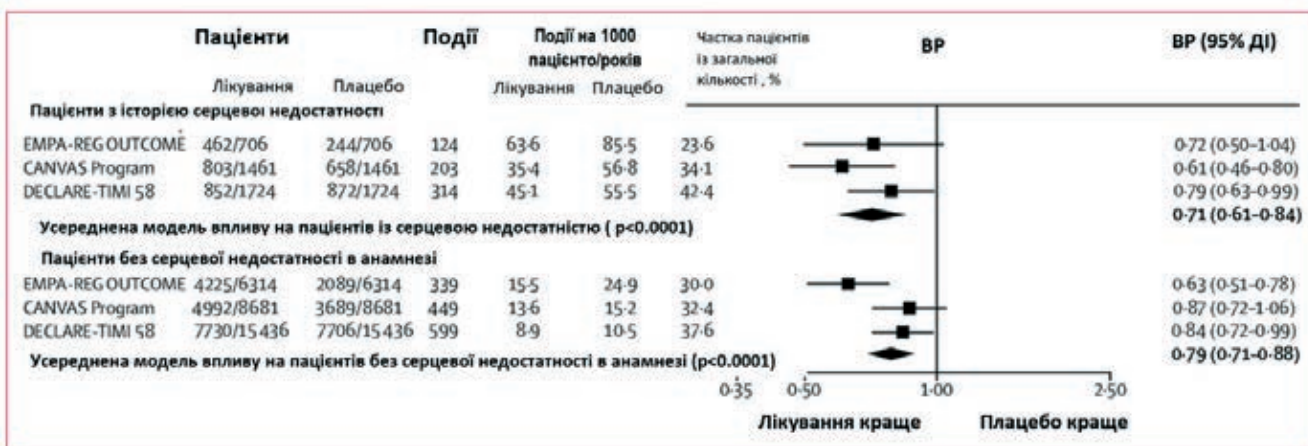


Рис. 7. Метааналіз базових досліджень емпагліфлозину, дапагліфлозину та канагліфлозину щодо впливу: А – на великі несприятливі серцево-судинні події (комбінація інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті) стратифіковані за наявністю встановленого ССЗ; Б – на частоту госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть, стратифікованих за наявністю встановленого ССЗ; В – на частоту госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть, стратифікованих за наявністю СН.

воду погіршення перебігу СН. Ізольована первинна кінцева точка – час до першого епізоду підтверженої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН. Медіана тривалості лікування становила 15,7 місяця, протягом яких первинна кінцева подія відбулася у 361 (19,4 %) із 1863 пацієнтів у групі емплагліфлозину та у 462 (24,7 %) із 1867 пацієнтів у групі плацебо (відношення ризику смерті від ССЗ або госпіталізації через СН (співвідношення ризиків 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$). Вплив емплагліфлозину на первинну кінцеву подію був послідовним у пацієнтів незалежно від наявності чи відсутності ЦД. Загальна кількість госпіталізацій через СН була нижчою в групі емплагліфлозину, ніж у групі плацебо – 388 проти 553 (співвідношення ризиків 0,70; 95 % ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$). Нахил зміни розрахункової ШКФ (рШКФ), що відображав зниження рШКФ протягом року, був меншим у групі емплагліфлозину, ніж у групі плацебо (–0,55 проти –2,28 мл/хв/1,73 м²/рік, $p < 0,001$), а пацієнти, які отримували емплагліфлозин, мали менший ризик серйозних ниркових подій. Отже, в пацієнтів, які отримували рекомендовану терапію СН, ті, хто був у групі емплагліфлозину, мали менший ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН, ніж ті, хто перебував у групі плацебо, незалежно від наявності або відсутності ЦД [21].

Крім того, під час попередньо проведених досліджень пацієнти з групи емплагліфлозину мали на 20–40 % вищі шанси на поліпшення ФК за NYHA і мали на 20–40 % нижчі шанси на погір-

шення ФК за NYHA. Вплив емплагліфлозину на зміну ФК за NYHA був очевидним при кожному запланованому оцінюванні протягом першого року подальшого спостереження. Статистична значущість як для поліпшення, так і для погіршення ФК NYHA була очевидна вже через 28 днів (раннє розходження кривих) після рандомізації і зберігалася протягом 52 тижнів (рис. 8) [21].

Серед пацієнтів із СНзНФВ було проведено систематичний метааналіз, використовуючи MEDLINE/EMBASE та Кокранівський центральний реєстр для рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих за період з січня 1987 року до січня 2020 року включно [22]. У цей аналіз були включені ІАПФ, БРА, ББ, АМР, дигоксин, гідралазин, ізосорбиду динітрат, івабрадин, ІРАН, ІНЗКТГ2, верицигуат та омекамтив-мекарбіл. За первинну кінцеву подію обрано смерть від будь-яких причин. Проведено оцінку подовження тривалості життя у 2 популяціях із СН (BIOSTAT-CHF [Біологічне дослідження для індивідуального лікування хронічної серцевої недостатності] та ASIAN-HF [Азійський реєстр раптової серцевої смерті при серцевій недостатності]).

Було визначено 75 релевантних клінічних випробувань [22], що відповідали вищезазначеним критеріям, у яких сумарно було залучено 95 444 учасники. Комбінація ІРАН, ББ, АМР та ІНЗКТГ2 була найефективнішою у зниженні смертності від усіх причин (HR 0,39; 95 % ДІ 0,31–0,49); далі за ефективністю була комбінація ІРАН, ББ, АМР та верицигуату (HR 0,41; 95 % ДІ 0,32–0,53); потім –

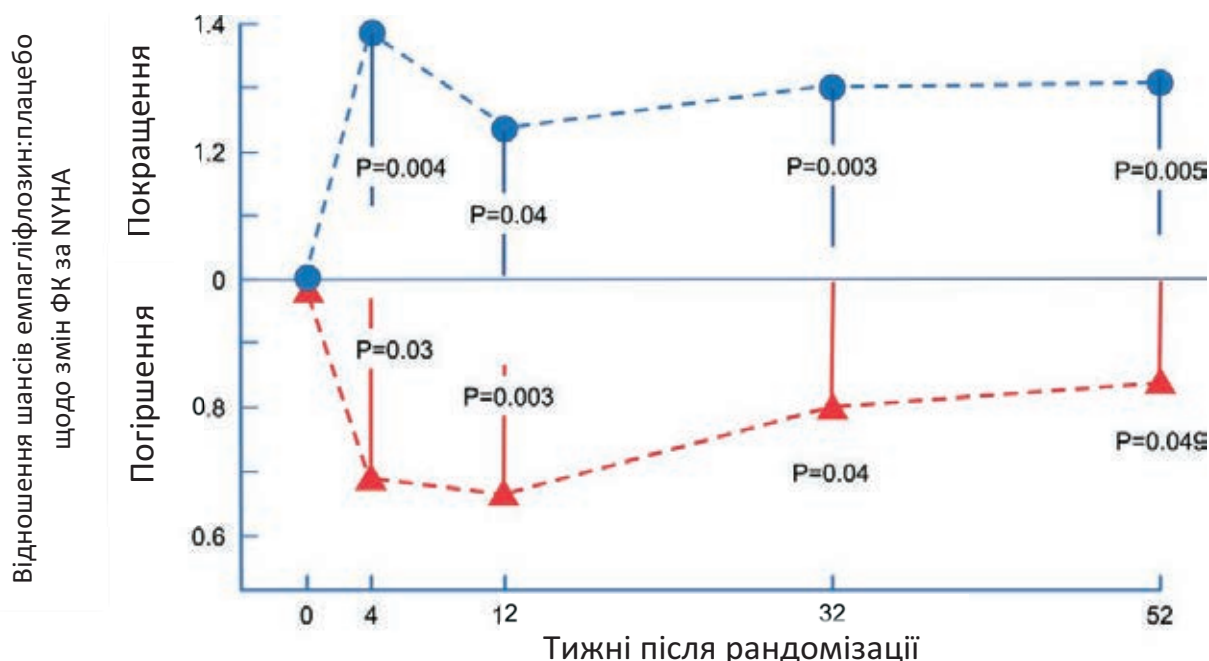


Рис. 8. Вплив емплагліфлозину на ФК СН за NYHA.

комбінація ІРАН, ББ та АМР (HR 0,44; 95 % ДІ 0,36–0,54). Результати були подібними для комбінації подій серцево-судинної смерті або першої госпіталізації з приводу СН (HR 0,36; 95 % ДІ 0,29–0,46 для ІРАН, ББ, АМР та іНЗКТГ2; HR 0,44; 95 % ДІ 0,35–0,56 для ІРАН, ББ, АМР та омекамттиву-мекарбілу; HR 0,43; 95 % ДІ 0,34–0,55 для ІРАН, ББ, АМР та верицигуату) (рис. 9). Розрахована додаткова кількість здобутих років життя для 70-річного пацієнта на комбінації іНЗКТГ2, ІРАН, ББ та АМР становила 5,0 років (2,5–7,5 року) порівняно з відсутністю лікування.

Ранній початок терапії емплагліфлозином.

Першим кроком при СНзСФ є одночасний початок прийому ББ та іНЗКТГ2 [23]. На підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень виникає запитання, який із основних препаратів треба застосувати для першого кроку. Найбільш небезпечним ускладненням СНзСФ є раптова серцева смерть, а найбільш ефективним і швидкодіючим засобом запобігання такій смерті є бета-адренергічна блокада, ймовірно тому, що ББ впливають на шлуночкові тахіаритмії, пов'язані з катехоламінами [24]. Крім того, серед чотирьох

основних класів лікарських засобів ББ найімовірніше будуть мати сприятливий вплив на ремоделювання ЛШ під час тривалого лікування, забезпечуючи важливе відновлення зниженої фракції викиду [25]. Для ініціації терапії ББ лікарі повинні переконатися, що пацієнти перебувають у стані еуволемії, а тому, якщо виникає затримка рідини (про що свідчить збільшення маси тіла), то негайно збільшується доза діуретиків, які приймаються одночасно з ББ. Досягнення та підтримка клінічної еуволемії, навіть якщо у пацієнта є серйозні симптоми СН, дозволяє уникнути раннього загострення СН на тлі початку терапії ББ [26]. Через схильність ББ затримувати рідину перевагу має стратегія поєднання ББ і іНЗКТГ2 як перший крок узгодженої дії препаратів. Внаслідок впливу на транспорт натрію та глюкози у проксимальному відділі ниркових каналців іНЗКТГ2 сприяють короткочасному осмотичному діурезу [27], що може посилювати здатність цього класу препаратів зменшувати ймовірність погіршення перебігу СН, яке може виникнути швидко після початку лікування ББ [28]. Цей ранній ефект може допомогти мінімізувати ризики затримки рідини на

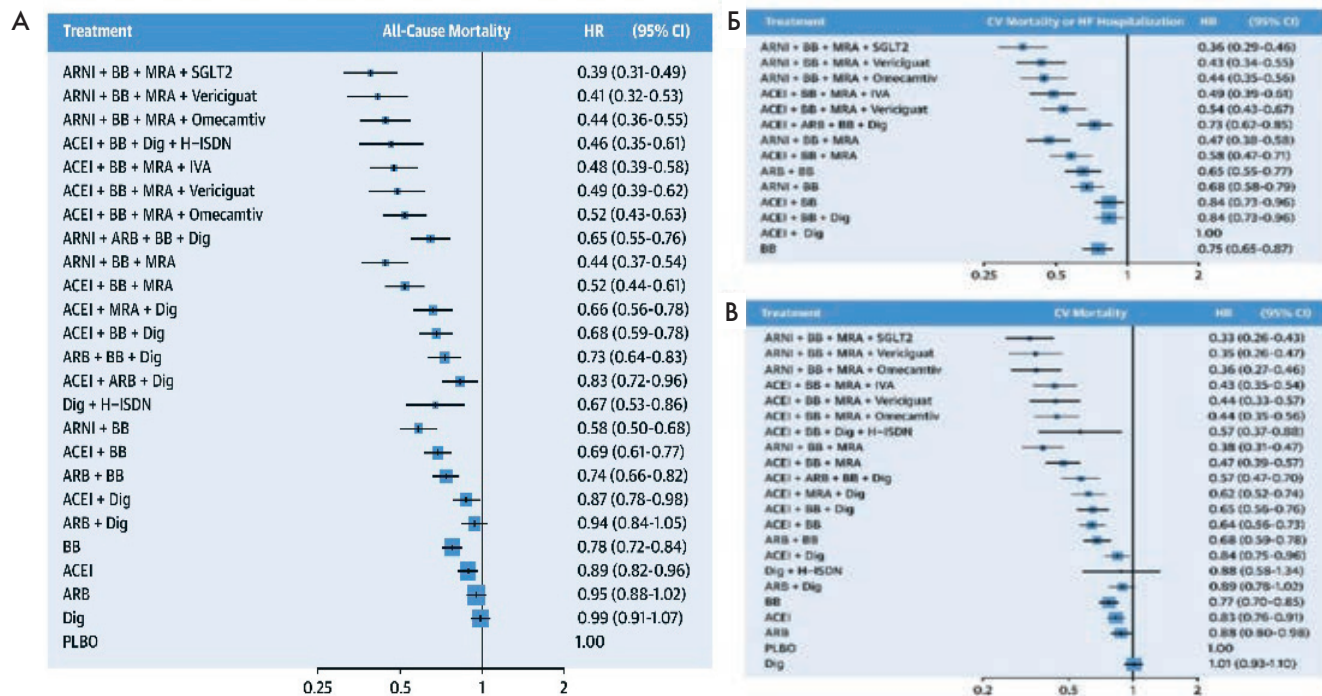


Рис. 9. Ефективність різних комбінацій лікарських засобів щодо зниження смертності з приводу СН (адаптовано за Tromp J. et al., *J Am Coll Cardiol HF*. 2022;10(2):73-84). А – вплив на смертність від усіх причин; Б – вплив на серцево-судинну смертність або госпіталізацію з приводу СН; В – чистий вплив на серцево-судинну смертність. ARNI – сакубітрил/валсартан; BB – бета-блокатор; MRA – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; SGLT2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; Dig – дигоксин; ARB – антагоніст рецепторів до ангіотензину II; ACEI – інгібітори АПФ; IVA – івабрадин; H-ISDN – гідралазин або ізосорбїду динітрат.

Таблиця

Рання ініціація емпагліфлозину

Група препаратів	Дні 1–7	Дні 7–14	Дні 14–28	Дні 21–42
ІРАН/ІАПФ	Розпочати (у низькій дозі)	Розпочати або продовжувати і титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості
ББ	Розпочати (у низькій дозі)	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості
АМР	Розпочати (у низькій дозі)	Розпочати або продовжувати і титрувати при переносимості	Продовжувати і титрувати при переносимості	Продовжувати і титрувати при переносимості
Емпагліфлозин або дапагліфлозин	Розпочати	Продовжувати	Продовжувати	Продовжувати

старті терапії ББ. Емпагліфлозин також має різочий нефропротекторний ефект, про що свідчить уповільнення зниження ШКФ при довготривалій терапії [29]. Цей сприятливий вплив на функцію нирок особливо важливий, оскільки деякі інші основні препарати (наприклад, БРА та АМР) часто погіршують функцію нирок у пацієнтів із СНзнСФ [30]. Важливо, що одночасний початок лікування ББ та іНЗКТГ2 не потребує спеціального моніторингу безпеки або лабораторних досліджень. Як наслідок, здатність пацієнтів переносити комбінацію ББ та іНЗКТГ2, як правило, можна повністю оцінити протягом 2 тижнів після початку амбулаторного лікування обома класами препаратів.

Ці спостереження стали передумовою для пропозиції новітньої, заснованої на доказах стратегії швидкого узгодження, яка дозволяє досягти ініціації усіх чотирьох основних класів препаратів протягом 4 тижнів (рис. 10).

Альтернативні стратегії швидкого узгодження інших груп препаратів також можливі, як і навіть одночасна ініціація усіх 4 груп препаратів (рекомендовано для пацієнтів з інфарктом міокарда). іНЗКТГ2 дапагліфлозин і емпагліфлозин, додані до терапії іАПФ/ІРАН/ББ/МРА, зменшують ризик серцево-судинної смерті та запобігають погіршенню перебігу СН у пацієнтів із СНзнФВ [28]. Емпагліфлозин або дапагліфлозин, за відсутності протипоказань або індивідуальної непереносимості

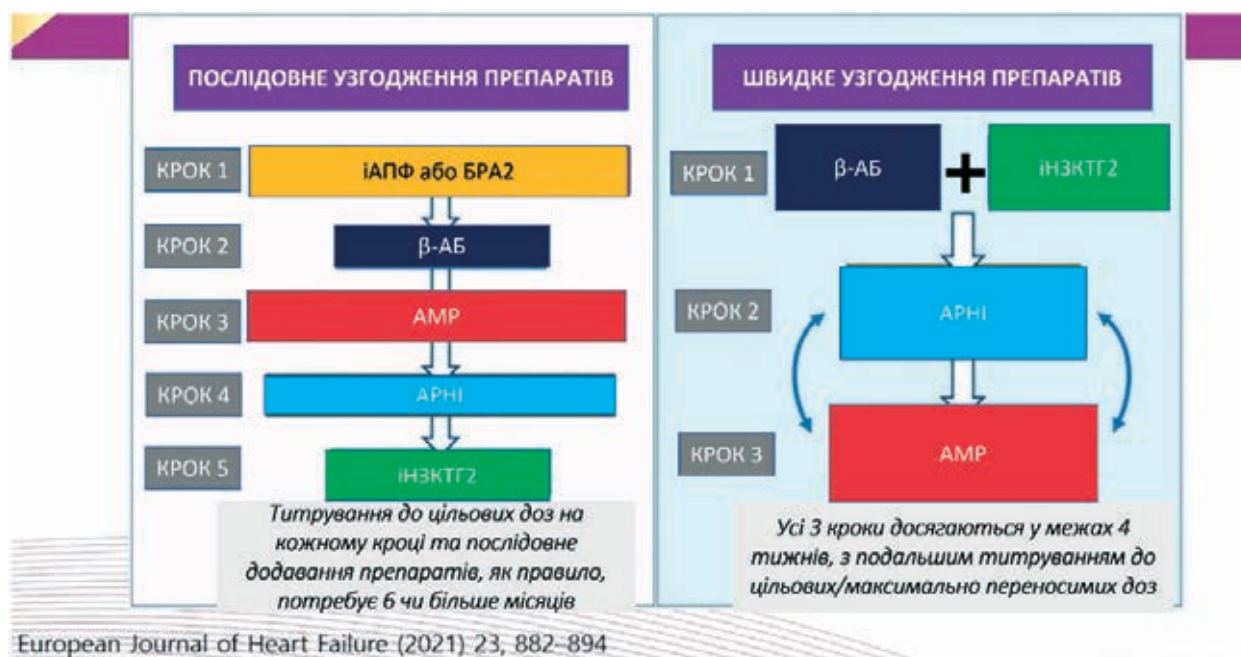


Рис. 10. Варіанти послідовного повільного та пришвидшеного узгодження квадротерапії при СНзнФВ.

симості, рекомендовані всім пацієнтам із СНзНФВ, які вже отримували лікування ІАПФ/ІРАН, ББ та МРА, незалежно від того, чи є у них ЦД чи ні (таблиця).

Стратегію одночасної або швидкої послідовності для чотирикомпонентної терапії в пацієнтів із СНзНФВ варто персоналізувати залежно від характеристик пацієнта. Препарати з чотирьох вищезазначених груп можуть бути швидко узгоджені, розпочинаючи прийом кожної нової групи з інтервалом у кілька днів або, як альтернатива, прийом препаратів з кожної з 4 груп може бути розпочатий одночасно у наївних пацієнтів. Через відсутність досвіду, коли квадратотерапія вводиться одночасно або швидко, необхідно ретельно моніторити показники електролітів, функції нирок і АТ. Залежно від переносимості цільова доза може бути досягнута або не досягнута, або за певних обставин може знадобитися зниження дози, щоб забезпечити добру переносимість кожного препарату [28].

Емпагліфлозин у лікуванні серцевої недостатності з проміжною і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження EMPEROR-Preserved проведено за участю 5988 пацієнтів із симптомами хронічної СН (II–IV ФК за NYHA), підвищеним рівнем натрійуретичного пептиду і збереженою фракцією викиду (ФВ ЛШ > 40 %), щоб оцінити ефективність та безпечність застосування емпагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу як доповнення до стандартної терапії [31]. Отримано зниження на 21 % первинної комбінованої кінцевої точки, до якої від-

носили час до першого випадку смерті від ССЗ або підтвердженої госпіталізації з приводу СН. Цей результат здебільшого був зумовлений зниженням кількості госпіталізацій з приводу СН. Пацієнти, які отримували емпагліфлозин, ризик першої госпіталізації зменшився на 29 % порівняно з пацієнтами, що отримували плацебо (259 та 352 пацієнти відповідно), ризику загальної кількості (першої або повторної) госпіталізацій з приводу СН – на 27 % (407 та 541 подія відповідно). Емпагліфлозин також зменшив нахил змін рШКФ через уповільнення швидкості зниження рШКФ/рік: 1,25 мл/(хв·1,73 м²) на рік у пацієнтів на емпагліфлозині та 2,62 мл/(хв·1,73 м²) на рік у пацієнтів на плацебо. Слід зазначити, що користь від прийому емпагліфлозину подібна незалежно від наявності ЦД на початку дослідження. У підгрупі 1983 пацієнтів із ФВ ЛШ 41–49 % у EMPEROR-Preserved емпагліфлозин знизив ризик первинної комбінованої кінцевої точки. Цей самий ефект спостерігали і в підгрупі хворих із СН з ФВ 50–60 %. Емпагліфлозин менше впливав на первинну кінцеву точку та на загальну кількість госпіталізацій, якщо ФВ ЛШ становила понад 62,5 %.

Користь емпагліфлозину для усіх категорій пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. В об'єднаному аналізі досліджень EMPEROR-Preserved і EMPEROR-Reduced за участю 9718 пацієнтів із СН (якого й назвали EMPEROR-POOLED) виявили, що емпагліфлозин знижує ризик госпіталізації через СН у широкому діапазоні ФВ. Зокрема емпагліфлозин скоротив як час до першої госпіталізації з приводу СН, так і загальну

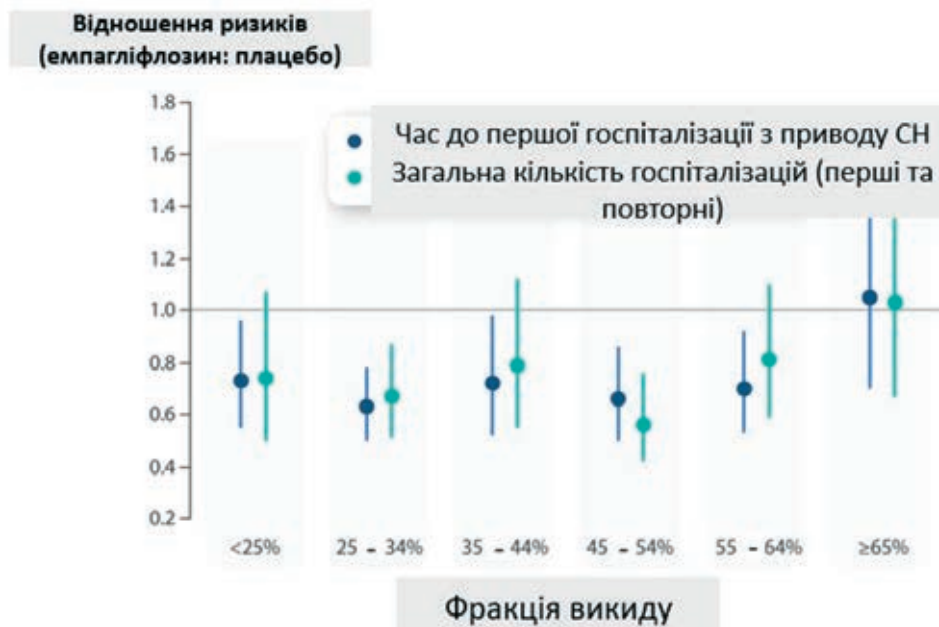


Рис. 11. Вираженість ефекту емпагліфлозину залежно від ФВ ЛШ в пацієнтів із СН. Адаптовано за Milton Packer (Eur Heart J. 2022;43(5):416–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>).

(першу та повторну) кількість госпіталізацій з приводу СН на подібний рівень (на 25–35 %) у пацієнтів із ФВ 25–65 % (рис. 11) [32].

Вплив на первинну кінцеву точку був подібним у чоловіків і жінок. Дослідження впливу емпагліфлозину на стан здоров'я за допомогою анкети KCCQ-CSS послідовно узгоджувалося з впливом препарату на пацієнтів з різною ФВ ЛШ. У дослідженнях із кандесартаном, спіронолактоном і сакубітрилом/валсартаном дослідники повідомили про лінійну залежність між ФВ та величиною ефекту лікування [32]. Для кожного з цих препаратів найбільш виражене зниження ризику спостерігали в пацієнтів із ФВ ЛШ 30 % або менше; проміжне зниження ризику спостерігали в пацієнтів із ФВ ЛШ від > 30 до 50–55 %. На відміну від цих результатів, ФВ ЛШ не впливала на величину відповіді на емпагліфлозин у більшості пацієнтів із СН, з аналогічним відносним зниженням ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ФВ ЛШ < 30 %, 30–40 %, 40–50 %, або 50–65 %.

Були повідомлення, що чоловіки та жінки по-різному реагують на лікування спіронолактоном і сакубітрилом/валсартаном [32], реакція ж на емпагліфлозин у дослідженнях EMPEROR-Reduced і EMPEROR-Preserved не відрізнялася між чоловіками та жінками.

Закономірність послідовного впливу емпагліфлозину на ризик госпіталізації з приводу СН у більшості пацієнтів та ослаблення впливу на цей показник при найвищій ФВ ЛШ був виявлений лише після ретельного ретроспективного аналізу. Висновок про слабшу відповідь пацієнтів із ФВ ЛШ ≥ 65 % на терапію емпагліфлозином підтверджується не лише моделлю впливу емпагліфлозину на госпіталізацію при СН, а й моделлю впливу препарату на якість життя, за даними анкети KCCQ-TSS.

Проспективних рандомізованих клінічних досліджень, які б залучали виключно пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ (СНпзФВ; ФВ ЛШ становить 41–49 %), проведено не було. Усі дані щодо СНпзФВ отримані з ретроспективних аналізів або субаналізів попередніх досліджень щодо СН, у яких частина пацієнтів мали ФВ ЛШ 41–49 %, а зараз вони класифікуються як пацієнти із СНпзФВ. 3-поміж пацієнтів із ФВ ЛШ 41–49 % пацієнти з ФВ ЛШ у нижній частині цього діапазону, здається, реагують на медикаментозне лікування так само, як і пацієнти з СНзНСФ. Отже, може розумно лікувати цих пацієнтів за допомогою засобів, що використовуються для лікування СНзНСФ. Пацієнти з СНпзФВ повинні повторно вимірювати ФВ ЛШ, щоб визначити динаміку розвитку їхнього захворювання. І надалі потрібно

проводити проспективні дослідження, щоб уточнити рекомендації щодо лікування пацієнтів із СНпзФВ.

Госпіталізація з приводу гострої серцевої недостатності як ідеальна відправна точка для початку або оптимізації медикаментозної терапії, що рекомендована настановами з метою зниження високих показників смертності та повторних госпіталізацій [33]. Дослідження DAPA-HF та EMPEROR-Reduced передусім залучали пацієнтів зі стабільною, амбулаторною СН. У дослідження SOLOIST-WHF відбирали пацієнтів з ЦД 2-го типу, що були госпіталізовані через погіршення перебігу СН, та згідно з дизайном дослідження першу дозу сотагліфлозину або плацебо їм призначали до виписування зі стаціонару, після відміни внутрішньовенних діуретиків та стабілізації гемодинаміки або у ранній період після виписування (у середньому протягом 2 діб) [34]. Випробування продемонструвало клінічну користь сотагліфлозину незалежно від того, коли він був призначений (перед виписуванням чи у ранній період після нього). Результат сотагліфлозину може бути екстрапольований і на інші ІНЗКТГ2, зокрема емпа- та дапагліфлозин, що показали свою користь при СНзНСФ (EMPEROR-Reduced [36] та DAPA-HF [35]) та при СНпзФВ (EMPEROR-Preserved [31]). Ці препарати не відмінялися під час госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН, а їхня ефективність не залежала від супутньої терапії. Щоб визначити ефективність емпагліфлозину при гострій СН, проведено клінічні випробування окремо у таких пацієнтів.

Емпагліфлозин при гострій серцевій недостатності. Нещодавно завершилися дослідження щодо раннього початку терапії емпагліфлозином у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої СН. У багатоцентровому плацебо-контрольованому пілотному дослідженні EMPA-RESPONSE-AHF рандомізували 80 пацієнтів протягом 24 годин після госпіталізації з приводу гострої СН (з ознаками та симптомами застою рідини) на прийом емпагліфлозину або плацебо у дозі 10 мг/добу протягом 30 днів. Емпагліфлозин виявився безпечним і добре переносився пацієнтами. Він мав незначний, ймовірно через розмір досліджуваної групи, вплив на симптоми, відповідь на діуретик, рівні натрійуретичного пептиду та тривалість перебування в лікарні та значно зменшив комбіновану кінцеву точку – погіршення СН у лікарні, повторну госпіталізацію з приводу СН або смерть через 60 днів – порівняно з плацебо ($p=0,014$) [37].

Ці результати були розширені та підтверджені в дослідженні EMPULSE [38]. У цьому дослідженні 530 пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої та декомпенсованої хронічної СН (33,0 % із впер-

ше встановленою гострою СН та 67,0 % з декомпенсованою хронічною СН), після стабілізації стану рандомізовано на прийом емплагліфлозину або плацебо у дозі 10 мг один раз на добу додатково до стандартної терапії протягом 1–5 днів після госпіталізації, незалежно від ФВ ЛШ і статусу діабету. Первинною кінцевою точкою була клінічна користь через 90 днів, що складалася із сукупності випадків смерті, випадків СН (зокрема госпіталізації з приводу СН, екстрені візити з приводу СН та незаплановані амбулаторні візити), час до першої події СН та зміна від вихідного рівня в KCCQ-TSS [38]. У первинному аналізі кожного пацієнта в групі емплагліфлозину порівнювали з кожним пацієнтом у групі плацебо в кожній страті (вперше виникла гостра або декомпенсована хронічна СН). Парні порівняння проводилися в ієрархічній послідовності з використанням часу до смерті, за яким слідувала кількість випадків СН, час до першої події СН та різниця ≥ 5 балів у зміні від вихідного рівня в ЗПБ (загальний підсумковий бал за KCCQ-TSS), що визначало тягар і частоту симптомів СН. Потім розраховували стратифікований «коефіцієнт перемог», поєднуючи кількість пере-

мог у групі емплагліфлозину, поділену на кількість програшів між стратами. Пацієнти, які отримували емплагліфлозин, порівняно з пацієнтами на плацебо з більшою ймовірністю досягали клінічної користі: відповідно 53,9 % проти 39,7 %. Пацієнти, які отримували емплагліфлозин, мали на 36 % більше шансів отримати клінічну користь порівняно з плацебо (співвідношення перемог 1,36; 95 % ДІ 1,09–1,68; $p=0,0054$; рис. 12).

Результати були послідовними в різних підгрупах, включаючи групи з різною рШКФ та різною ФВ ЛШ; серйозні небажані події частіше спостерігали в пацієнтів, які отримували плацебо [38]. Як зниження смертності з будь-яких причин і зменшення подій СН, так і поліпшення якості життя сприяли збільшенню кількості перемог у групі емплагліфлозину. Первинна кінцева точка є значущою, оскільки дозволяє ієрархічно оцінювати користь емплагліфлозину через призму трьох основних цілей нагляд за пацієнтами: покращення виживання, зменшення випадків СН та покращення симптомів (за KCCQ-TSS). Цей ефект був послідовним у багатьох категоріях пацієнтів: зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, гострою *de novo* СН

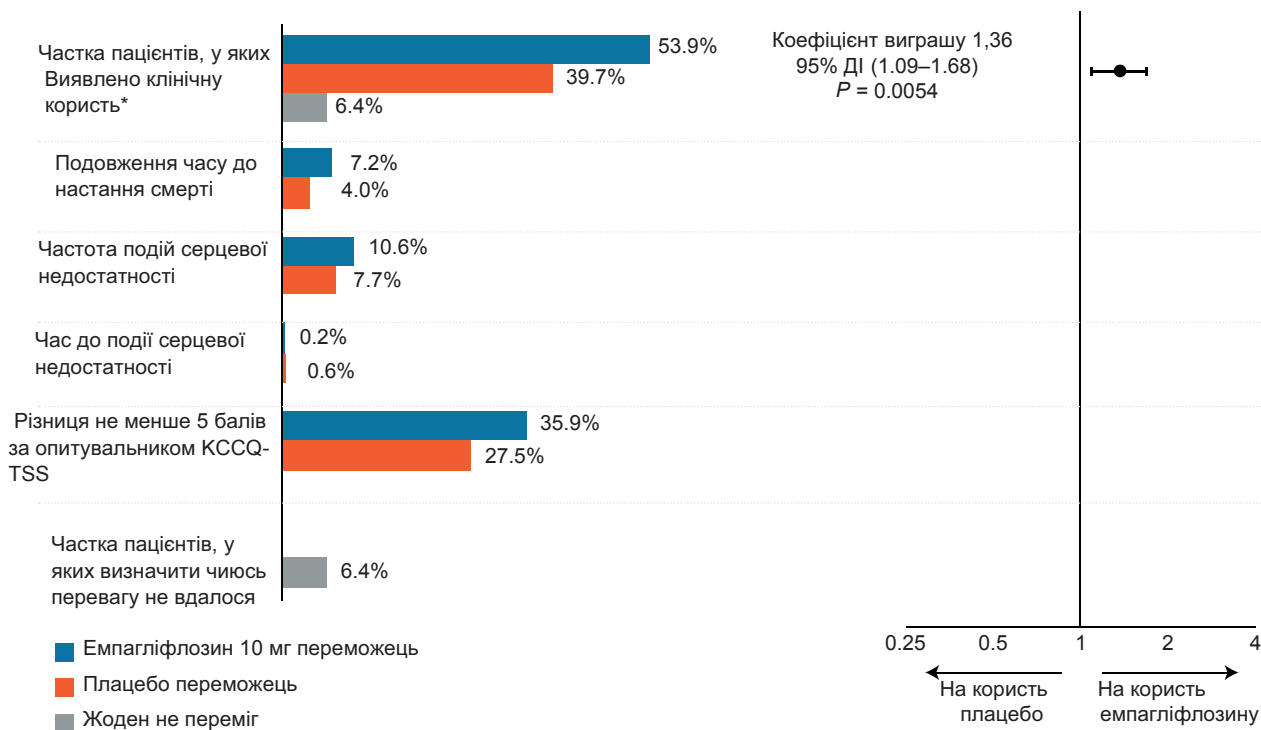


Рис. 12. Відсоток вигравів при попарному порівнянні щодо первинної комбінованої кінцевої точки та її окремих складових у дослідженні EMPULSE. Коефіцієнт стратифікованого виграшу розраховувався за допомогою непараметричного узагальненого попарного порівняння в межах страт з різним статусом СН; дані представлені як оцінка кінцевих точок при парному порівнянні з 95 % довірчою ймовірністю. Для окремих компонентів клінічної користі коефіцієнт виграшу не відображений на рисунку. * Клінічна користь визначалася як ієрархічна сукупність смерті, кількості епізодів СН, часу до першого епізоду та зміни опитувальника KCCQ-TSS від вихідного рівня після 90 днів лікування.

Препарати	Рекомендації	СНзнФВ (ФВ ≤40%)	СНпзФВ (ФВ 41-49%)	СНзбФВ (ФВ ≥50%)
ІРАН	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/АНА/HFSA 2022	I	IIb	IIb* [†]
β-АБ	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/АНА/HFSA 2022	I	IIb	
АМР	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/АНА/HFSA 2022	I	IIb	IIb*
іНЗКТГ2	ESC 2021	I		
	ACC/АНА/HFSA 2022	I	IIa	

Рис. 13. Актуальні рекомендації щодо лікування СН (адаптовано за McDonagh et al. *Eur Heart J.* 2021, Heidenreich et al. *Circulation*, 2022). * – найвища користь у пацієнтів із ФВ ЛШ, що ближча до 50 %. ESC – Європейське товариство кардіологів; ACC/АНА/HFSA – Американський коледж кардіологів / Американська асоціація серця / Американське товариство із серцевої недостатності; β-АБ – бета-адреноблокатор.

або декомпенсованою хронічною СН, а також у пацієнтів з ЦД або без нього. Емпагліфлозин добре переносився без побоювань щодо небезпечності.

Отже, результати EMPULSE розширюють і доповнюють результати EMPEROR-Reduced та EMPEROR-Preserved, зосереджуючись на пацієнтах, госпіталізованих з приводу гострої СН або гострої декомпенсованої хронічної СН з різними показниками ФВ ЛШ.

Значну частину пацієнтів із гострою СН виписують із мінімальною втратою маси тіла або без неї і, що найважливіше, зі стійкими застійними явищами. Стійкі застійні явища перед виписуванням пов'язані з вищим ризиком повторної госпіталізації та смерті [39]. Тому лікування цих пацієнтів, зокрема діуретиками, потрібно оптимізувати на момент виписування, щоб у пацієнта не було застійних явищ. У тих, хто госпіталізований з гострою декомпенсацією хронічної СН, пероральний прийом оптимальної медичної терапії (ОМТ) треба продовжувати, за винятком можливого зниження дози або відміни певних препаратів, якщо є гемодинамічна нестабільність (симптоматична гіпотензія), серйозне порушення функції нирок або гіперкаліємія. Стабілізувавши гемодинаміку за допомогою внутрішньовенних препаратів, лікування слід оптимізувати ще до виписування пацієнта зі стаціонару [39]. Емпагліфлозин треба призначати пацієнтам з гострою СН або гострою декомпенсацією СН ще до виписування зі стаціонару, бо, на відміну від інших компонентів базової чотирикомпонентної терапії, не потребує титрування та контролю лабораторних показників.

Оптимізація лікування має три основні цілі. По-перше, зняття застійних явищ. По-друге, лікування супутніх захворювань, таких зокрема як дефіцит заліза, які впливають на результат після виписування [40]. По-третє, початок або відновлення пероральної ОМТ, що позитивно впливає на прогноз пацієнта. Дози можуть бути збільшені шляхом титрування перед виписуванням та/або у ранній період після виписування. Рекомендують проводити ранній контрольний візит через 12 тижнів після виписування, щоб оцінити переносимість препарату та початку (якщо цього не було зроблено раніше) та/або підвищення ефективності ОМТ.

Розширення показань до емпагліфлозину.

Отже, беручи до уваги результати EMPEROR-Reduced та EMPEROR-Preserved та EMPULSE, можна стверджувати, що емпагліфлозин є першим препаратом для лікування СН, який значуще знижує ризик серцево-судинної смерті та ризик госпіталізації з приводу СН незалежно від ФВ ЛШ; цей вплив спостерігають як у хворих з ЦД, так і без нього, як у пацієнтів з хронічною СН, так і в пацієнтів з гострою СН. Грунтуючись на успішних результатах клінічних випробувань емпагліфлозину у всіх категоріях пацієнтів із СН незалежно від ФВ ЛШ, іНЗКТГ2 у 2022 році вперше були рекомендовані Американським коледжем кардіологів (ACC), Американською асоціацією серця (АНА) та Американським товариством із серцевої недостатності (HFSA) при СНпзФВ та СНзбФВ як препарати з високим рівнем доказовості (IIa); такого рівня доказовості не мають ІРАН, ІАПФ, ББ та АМР (рис. 13).

Конфлікту інтересів немає, обидва автори не є співробітниками компанії «Берінгер Інгельхайм», стаття публікується за сприяння українського представництва «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ».

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – А.К.; збір матеріалу, написання статті, редагування тексту – О.К., А.К.; підготовка ілюстративного матеріалу – А.К.; підготовка висновків – О.К.

Література

- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):650-57.
- Borges-Júnior FA, Silva Dos Santos D, Benetti A, Polidoro JZ, Wisnivesky ACT, Crajoinas RO, Antônio EL, Jensen L, Caramelli B, Malnic G, Tucci PJ, Girardi ACC. Empagliflozin Inhibits Proximal Tubule NHE3 Activity, Preserves GFR, and Restores Euvolemia in Nondiabetic Rats with Induced Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(7):1616-29. doi: 10.1681/ASN.2020071029.
- Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na⁺? *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7976. doi: 10.3390/ijms22157976.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7. Epub 2018. PMID: 30132036.
- Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovács Á, Fülöp GÁ, Falcão-Pires I, Reusch PH, Linthout SV, Papp Z, van Heerebeek L, Vecchione C, Maier LS, Ciccarelli M, Tschöpe C, Mügge A, Bagi Z, Sossalla S, Hamdani N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495-507. doi: 10.1093/cvr/cvaa123. PMID: 32396609.
- Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA et al.; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardiLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasam RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140(18):1463-1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AMJ, Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1356-1359. doi: 10.2337/dc19-2187.
- Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862-873. doi: 10.1002/ejhf.1473.
- Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Frøkiær J, Eiskjær H, Jespersen NR, Mellemejkær S, Lassen TR, Pryds K, Bøtker HE, Wiggers H. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation.* 2019;139(18):2129-2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
- Mullens W, Martens P, Forouzan O, Dauw J, Vercammen J, Luwel E, Ceysens W, Kockaerts V, Ameloot K, Dupont M. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2071-2073. doi: 10.1002/ehf2.12850.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572.
- García-Ropero Á, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. The anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors. *Aging (Albany NY).* 2019;11(16):5866-5867. doi: 10.18632/aging.102175.
- Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
- SGLT2 Inhibitors and Heart Failure Outcomes. *US Pharm.* 2020;45(2):18-22
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart fail-

- ure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2018 F;39(5):363-370. doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
20. Javed Butler, Milton Packer, Gerasimos Filippatos, Joao Pedro Ferreira, Cordula Zeller, Janet Schnee, Martina Brueckmann, Stuart J Pocock, Faiez Zannad, Stefan D Anker, Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 5, 2022, Pages 416–426, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
 21. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 22. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84. doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.004.
 23. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882-894. doi: 10.1002/ejhf.2149.
 24. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007
 25. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001;141(6):899-907. doi: 10.1067/mhj.2001.115584.
 26. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
 27. Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Heerspink HJL, Damman K, Voors AA. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):68-78. doi: 10.1002/ejhf.2066.
 28. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203-1212. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007.
 29. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
 30. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, Solomon SD; RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2082-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.048.
 31. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
 32. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 F;43(5):416-426. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798.
 33. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):431-441. doi: 10.1002/ejhf.2397.
 34. Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):27-30. doi: 10.1002/ejhf.2075.
 35. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CEA, O'Meara E, Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379-2392. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183.
 36. Verma S, Dhingra NK, Butler J, Anker SD, Ferreira JP, Filippatos G, Januzzi JL, Lam CSP, Sattar N, Peil B, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):35-45. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00292-8.
 37. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-722. doi: 10.1002/ejhf.1713.
 38. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, Collins SP, Ferreira JP, Grauer C, Kosiborod M,

- Nassif ME, Psotka MA, Brueckmann M, Teerlink JR, Voors AA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):826-834. doi: 10.1002/ejhf.2137.
39. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):544-58. doi: 10.1002/ejhf.289.
40. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2020;396(10266):1895-1904. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32339-4.

Changing the «rules of the game» in the treatment of patients with heart failure: a focus on empagliflozin

O.O. Kutsyn, A.V. Kedyk

Uzhhorod National University

SGLT2 inhibitors are drugs that «changed the rules of the game» in endocrinology, cardiology and nephrology. Empagliflozin has notable cardio-renal organoprotective properties regardless of the presence of type 2 diabetes and it is probably the most versatile molecule among SGLT2 inhibitors. The mechanisms of simultaneous empagliflozin blockade of SGLT2-channels and NHE3-channels were considered in scientific review as the cause of the natriuretic effect of the drug. NHE channels blockade in myocardial cells causes a decrease in the load of cells with sodium and calcium. Attention is focused on the ability of empagliflozin to lower blood pressure, selectively reduce the volume of interstitial fluid, affect the geometry of the LV, inhibiting its remodeling. The first large EMPA-REG OUTCOME trial in patients with atherosclerotic cardiovascular disease was reviewed, which found a clinically meaningful effect of empagliflozin on 3P-MACE, reduced risk of cardiovascular death, all-cause death, and heart failure hospitalization. It was analyzed the results of studies of empagliflozin in patients with chronic heart failure (CHF) with different LVEF and in patients with acute heart failure (AHF) (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED and EMPULSE). Attention is focused on the fact that empagliflozin currently has a sufficient evidence base to be a mandatory drug for the whole spectrum of patients with CHF and AHF with an early start of therapy even before discharge from the hospital.

Key words: sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, empagliflozin, new class of drugs, glucose re-absorption, heart failure, diabetes mellitus.

РЕЗОЛЮЦІЯ

XXIII Національного конгресу кардіологів України

(Київ, 20–23 вересня 2022 р.)

Під час війни кардіологічна служба України продовжує працювати і забезпечувати надання кваліфікованої допомоги пацієнтам, проводить роботу на науковому та освітньому напрямках і здійснює заплановані заходи.

XXIII Національний конгрес кардіологів був присвячений захисникам Вітчизни і став важливою подією, яка демонструє єдність і незламність українських лікарів. Програма Конгресу була присвячена новітнім досягненням теоретичної й практичної кардіології та індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, розвитку технологій у кардіології на основі результатів новітніх міжнародних та вітчизняних досліджень. Одне з головних питань Конгресу – підхід до ведення пацієнтів із серцево-судинними хворобами в умовах стресу, обумовленого військовими діями.

Конгрес проходив у гібридному форматі – було зареєстровано 700 учасників офлайн і 5000 онлайн, за період роботи Конгресу відбулося більше 30 000 інтернет-підключень.

Під час відкриття були оголошені вітання від Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України, Асоціації серцево-судинних хірургів України, Медичної служби Збройних Сил України.

Під час роботи Конгресу відбулося 20 пленарних, 12 секційних засідань, 19 круглих столів, 20 науково-практичних симпозіумів, 11 майстер-класів (клінічних семінарів). Проведено конкурс молодих учених, заслухано 16 доповідей. Заслухано 298 доповідей та обговорено 16 стендових повідомлень. Провідними вітчизняними вченими прочитано 35 лекцій.

У рамках Конгресу проведені: об'єднана сесія Європейського товариства кардіологів (ESC) та Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ), спільне засідання Європейського товариства з атеросклерозу, Українського товариства з атеросклерозу та Міжнародної спілки експертів з

ліпідології (ILEP – International Lipid Expert Panel), об'єднана сесія Міжнародного товариства кардіоонкології (ICOS), комітету кардіоонкології Європейського товариства кардіологів (ESC) та ВАКУ, спільне засідання Всеукраїнської асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації кардіохірургів України. У роботі Конгресу взяли участь фахівці з Великої Британії, Грузії, Естонії, Іспанії, Італії, Канади, Литви, Німеччини, Польщі, заслухано 12 доповідей.

На Генеральній асамблеї заслухано звіт Президента ВАКУ академіка НАМН України професора В.М. Коваленка про роботу ВАКУ за звітний період.

Серед досягнень вітчизняної кардіології Конгресом відзначені:

– участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;

– співпраця у міжнародних реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF, HF III Registry), реєстрі хворих з високим серцево-судинним ризиком (Da Vinci), із сімейної (ScreenPro FH та EAS-FHSC) та гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії – Homozygous FH International Clinical Collaborators (HICC);

– робота Регіональних реперфузійних мереж, у межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії;

– продовження функціонування Реєстру перкутанних коронарних втручань, який висвітлює основні тенденції розвитку інтервенційної кардіології, визначає динаміку розвитку реперфузійних центрів, потребу в нових фахівцях, забезпечує порівняльний аналіз з розвитком кардіології в європейських країнах;

– проведення генетичного типування в міжнародних лабораторіях усіх хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією;

– продовження роботи центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних і гетерозиготних) дисліпідемій у регіонах України;

- продовження роботи освітніх «Ліпідних шкіл», «Шкіл із серцевої недостатності», проведення майстер-класів з порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій для кардіологів і сімейних лікарів у регіонах України;

- забезпечення співпраці з кардіохірургами, неврологами, анестезіологами-реаніматологами, судинними хірургами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами, сімейними лікарями та андрологами щодо пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень в умовах воєнного стану;

- спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів продовжено впровадження алгоритму діагностики та післяопераційного ведення хворих з множинним коронарним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу, довгострокове вивчення особливостей прогресування коронарного атеросклерозу та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом та сімейною гіперхолестеринемією після аортокоронарного шунтування;

- участь у засіданнях правління Європейського товариства кардіологів (ESC), Міжнародного (IAS) та Європейського (EAS) товариств з атеросклерозу, Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Асоціації з невідкладної кардіології (ACCA), Асоціації з інтервенційної кардіології, Асоціації із серцевої недостатності (HFA), робочої групи ESC з кардіоваскулярної фармакотерапії (WG CVP), Міжнародного товариства з кардіонкології (ICOS);

- здійснення виїздів до Миколаєва та до постраждалих від окупації сіл Бучанського району Київської області для оглядів пацієнтів та відбору на імплантацію кардіостимуляторів;

- продовження роботи науково-інформаційної платформи Cardio Hub та сайту cardiocongress.org.ua;

- функціонування інтернет-сайту Української асоціації фахівців із серцевої недостатності для лікарів та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, сайту Асоціації аритмологів України;

- продовження видання фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність. Клінічна практика», «Medicine Review»;

- забезпечення безперебійної роботи ННЦ «Інституту кардіології, клінічної та регенеративної медицини» та надання необхідної коморбідної допомоги сотням постраждалим унаслідок бойових дій;

- створення центру медичної допомоги переселенцям з тимчасово окупованих територій у м. Львові у складі фахівців кардіологів, ревматологів і спеціалістів з функціональної діагностики;

- здійснення регулярної щотижневої виїзної консультативної допомоги в постраждалі райони Київської області із наданням направлень за показаннями на стаціонарне лікування;

- доповнення до планів виконання НДР вивчення особливостей розвитку і перебігу хвороб системи кровообігу в постраждалих унаслідок бойових дій та обґрунтування рекомендацій хворим із стрес-асоційованою коморбідною патологією;

- продовження вивчення стрес-асоційованої патології внаслідок COVID-19 та оптимізація необхідної медичної допомоги;

- впровадження невідкладних заходів для безперебійної роботи в умовах надзвичайних ситуацій у зв'язку із воєнним станом.

Водночас залишаються невирішеними низка питань:

- відсутній державний статистичний реєстр хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом та без підйому сегмента ST, порушеннями ритму серця, легеневою артеріальною гіпертензією, гострою та хронічною серцевою недостатністю, венозним тромбоемболізмом;

- не узгоджені правові стосунки лікаря і пацієнта на державному рівні;

- недостатнє пропагування здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань у засобах масової інформації;

- відсутня належна підтримка проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;

- недостатньо проводиться оцінка серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію;

- обмежена кількість імплантацій кардіовертерів-дефібриляторів та пристроїв для ресинхронізувальної терапії;

- відсутня реімбурсація лікування хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією попри внесення її в перелік орфанних захворювань;

- недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до необґрунтованого завищення цього показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу і спотворення статистичної звітності що суттєво відрізняє Україну.

Під час обговорення виступів та дискусій на Конгресі були визначені такі перспективні напрями наукових досліджень і заходи в практичній кардіології:

- впровадження Державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2022–2025 роки;

- подальший перегляд стандартів профілактики, діагностики й лікування серцево-судинних захворювань згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів;
- клопотання перед Державним експертним центром МОЗ України про необхідність внесення в Національний перелік основних лікарських засобів для лікування невідкладних станів нітропрусиду натрію, прокаїнаміду, аденозину;
- продовження фундаментальних досліджень у галузі генетичної і регенеративної медицини, розроблення програм їх втілення в реальну клінічну медичну практику;
- впровадження категорій складності серцево-судинних хвороб відповідно до рівнів надання медичної допомоги;
- підтримка і стимулювання впровадження цифрових технологій у кардіології;
- впровадження в клінічну практику катетеризаційних лабораторій і відділень інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії нових методик внутрішньосудинної візуалізації (OCT та IVUS) і вивчення коронарної фізіології (iFR, FFR, CFR, IMR);
- розвиток нових освітніх програм у галузі інтервенційної та невідкладної кардіології в кооперації з Європейською асоціацією перкутанних втручань (EAPCI), Європейською асоціацією з невідкладної серцево-судинної допомоги (EACVD);
- розвиток системного процесу сертифікації катетеризаційних лабораторій і відділень інтервенційної кардіології реперфузійної терапії відповідно до міжнародних стандартів;
- формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики артеріальної гіпертензії і корекції основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, поширення санітарно-просвітницьких матеріалів, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Створення методичного забезпечення для організації профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні;
- співпраця із сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень для ефективного лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень;
- продовження співпраці з провідними фахівцями військової медицини та Міністерством у справах ветеранів з метою зниження захворюваності й смертності;
- подальше проведення майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму, серцевої недостатності, ліпідних шкід у різних регіонах України з наголосом на освіті лікарів первинної ланки;
- активне впровадження інвазивних та апаратних методів діагностики й лікування порушень ритму і провідності серця, хронічної серцевої недостатності (радіочастотна абляція, багатокамерна кардіостимуляція та імплантація кардіовертерів-дефібриляторів). Продовження роботи з виявлення пацієнтів, які потребують імплантації кардіостимуляторів, кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв для ресинхронізувальної терапії з метою повного забезпечення вторинної профілактики раптової серцевої смерті;
- створення нових національних рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань, кардіостимуляції та ресинхронізувальної терапії, діагностики і лікування серцевої недостатності;
- створення спільних з Асоціацією анестезіологів і серцево-судинних хірургів України стандартів діагностики та надання допомоги при невідкладних станах;
- спільно з Асоціацією анестезіологів України та МОЗ України створення національних стандартів і протоколу проведення серцево-легеневої реанімації;
- оновлення алгоритмів діагностики і лікування невідкладних серцево-судинних станів та їх видання у вигляді окремих пакет-книжок;
- продовження досліджень органопротекторних та імуномодулювальних властивостей біологічно активних сполук рослинного походження (біофлавоноїду кверцетину) в умовах пандемії COVID-19 і воєнного стану, впровадження їх результатів у клінічну практику;
- продовження участі в міжнародних всесвітніх реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF), кардіометаболічного синдрому (Discovery);
- розширення генетичного типування хворих із сімейною гіперхолестеринемією;
- продовження досліджень з визначення ранніх маркерів атеросклеротичного ураження судин, ролі певних клітинних субпопуляцій у патогенетичних механізмах розвитку гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця, аритмій серця, артеріальної гіпертензії, пошуку нових інформативних молекулярно-генетичних маркерів серцево-судинної патології;
- продовження формування бази даних, що залучаються до міжнародного ScreenPro FH та

європейського EAS-FHSC реєстрів хворих із сімейною гіперхолестеринемією, а також приєднання до створення міжнародного реєстру хворих з гомозиготною гіперхолестеринемією The International Clinical Collaborators (NICC);

- впровадження інноваційних ліпідознижувальних лікарських засобів з парентеральним шляхом введення, включно із модуляцією інтерференції РНК;

- продовження імплементації наукових і практичних розробок щодо вдосконалення диференційної діагностики міокардиту та інших некоронарних захворювань, зокрема кардіоміопатій, рідкісних та орфанних захворювань серця і запровадження нових технологій фармакотерапевтичної інтервенції;

- розроблення і впровадження методів регенеративної медицини в лікування хворих з кардіоміопатіями;

- вивчення особливостей патогенезу і клінічного перебігу уражень серцево-судинної системи у хворих (у тому числі медичних працівників), що перенесли COVID-19 інфекцію, і розроблення принципів діагностики, лікування та прогнозування розвитку ускладнень;

- продовження й розширення Реєстру інтервенційних коронарних втручань з метою ефективного аналізу результатів роботи;

- продовження участі ВАКУ в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології»;

- продовження участі ВАКУ в європейській ініціативі «Дефібрилятор для життя»;

- видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність і спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим;

- підтримання ініціативи щодо створення експертних центрів з діагностики та лікування легеневої гіпертензії, у тому числі хірургічних центрів для лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії; створення єдиного реєстру пацієнтів з легеневою гіпертензією, які потребують її специфічної терапії;

- забезпечення кваліфікованої системи відбору пацієнтів для трансплантації серця і легень та створення рекомендацій щодо їх спостереження;

- внесення Робочою групою із серцевої недостатності доповнення у Стандарти ВАКУ у розділі «Лікування хронічної серцевої недостатності» стосовно фармакотерапії серцевої недостатності зі зниженою, помірно зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, зокрема щодо застосування інгібіторів НЗКГ2, з урахуванням новітніх міжнародних рекомендацій;

- введення пацієнт-орієнтованого підходу до лікування із впровадженням матеріалів на електронних носіях в єдиній інформаційній медичній системі;

- створення робочих груп з кардіоневрології та легенево-серцевої недостатності.

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:

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 hvylya, 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).