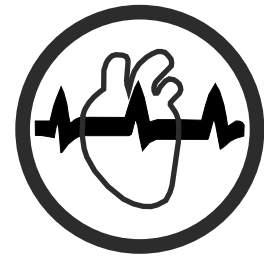


Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України і зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar, «Наукова періодика України» та PИHЦ, системі CrossRef
Національна академія медичних наук України • Всеукраїнська асоціація кардіологів України

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



6/2018

ISSN 1608-635X

Рецензований науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

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

Головний редактор: В. О. Шумаков (Київ)
Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков (Київ)
Відповідальний секретар: О. Й. Жарінов (Київ)

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ), В. В. Братусь (Київ), І. М. Ємець (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. М. Корнацький (Київ), В. В. Лазоришинець (Київ), М. І. Лутай (Київ), О. І. Мітченко (Київ),
О. Г. Несукай (Київ), В. З. Нетяженко (Київ), О. М. Пархоменко (Київ), Є. П. Свіщенко (Київ),
О. С. Сичов (Київ), Ю. М. Сіренко (Київ), І. П. Смирнова (Київ), Ю. М. Соколов (Київ),
Т. В. Талаєва (Київ), Б. М. Тодуров (Київ), М. К. Фуркало (Київ), В. Й. Целуйко (Харків)

Редакційна рада:

О. Я. Бабак (Харків), І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ), В. А. Візир (Запоріжжя),
В. І. Волков (Харків), Т. І. Гавриленко (Київ), О. С. Гавриш (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), М. М. Долженко (Київ), Є. Ф. Заремба (Львів),
Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), О. А. Коваль (Дніпро), О. В. Коркушко (Київ),
О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб (Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів),
М. В. Рішко (Ужгород), Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця),
В. К. Ташук (Чернівці), М. Тендера (Катовіце), А. В. Токар (Київ), С. В. Федьків (Київ),
В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблучанський (Харків)

Редакція журналу

ДУ «Національний науковий центр "Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
м. Київ, Україна, 03680 МСП

Випусковий редактор:

І. М. Чубко (iryna.chubko@gmail.com)

www.ukrcardio.org

Видавець

ТОВ «Четверта хвиля»
просп. В. Лобановського, 119, оф. 213
03039, м. Київ
Тел.: (44) 221-13-82
Факс: (44) 501-68-24
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.4w.com.ua

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.

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

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

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

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

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

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу.

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.

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

4 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original articles**Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease**

Предиктори великих несприятливих клінічних подій після шунтування вінцевих артерій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при трирічному спостереженні

О.А. Єпанчинцева, К.О. Міхалев, О.Й. Жарінов, Б.М. Тодуров

15 Predictors of major adverse outcomes in patients with stable coronary artery disease after coronary artery bypass grafting at three years follow-up

O.A. Yepanchintseva, K.O. Mikhaliyev, O.J. Zharinov, B.M. Todurov

Мета – встановити предиктори виникнення пізніх великих несприятливих клінічних подій (ВНКП) у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) після ізольованого шунтування вінцевих артерій (ШВА) при трирічному спостереженні. В обсерваційне одноцентрове дослідження залучили 251 пацієнта зі стабільною ІХС (середній вік (62±9) років; 218 (86,9 %) чоловіків і 33 (13,1 %) жінки) після виконання ізольованого ШВА. З моменту закінчення госпітального періоду і до трьох років після ШВА у 251 пацієнта зареєстровані такі ВНКВ: смерть – 11 (4,4 %) випадків (з них 9 – пов'язані з серцево-судинними причинами); інфаркт міокарда – 4 (1,6 %); нестабільна стенокардія – 11 (4,4 %); інсульт – 5 (2,0 %); декомпенсація серцевої недостатності (СН) – 20 (8,0 %); стійка шлуночкова тахікардія – 3 (1,6 %); повторна реваскуляризація міокарда – 10 (4,0 %); тромбоемболія периферійних артерій – 1 (0,4 %). У підсумку, ВНКП виникли у 55 (21,9 %) пацієнтів. За даними уніваріантного аналізу, ВНКП асоціювалися з такими вихідними показниками: вік; індекс маси тіла; СН ІІБ стадії; постійна форма фібриляції передсердь; розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); відношення передньозаднього розміру лівого передсердя до площі поверхні тіла (ПЗР ЛП/ППТ); індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ); регургітація на аортальному і мітральному клапанах; фракція викиду (ФВ) ЛШ; перенесені «великі» ранні післяопераційні ускладнення. У мультиваріантному аналізі незалежними предикторами ВНКП були: гірша систолічна функція ЛШ наприкінці періоду госпітального спостереження (за градаціями показника ФВ ЛШ (< 40 % проти 40–49 % проти ≥ 50 %): відношення шансів (ВШ) 2,145 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,382–3,329); P=0,001), гірший початковий функціональний стан нирок (на кожне зниження ШКФ на 30 проти ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²): ВШ 1,951 (95 % ДІ 1,112–3,421); P=0,020) та більший ПЗР ЛП/ППТ (за градаціями ступеня збільшення: ВШ 1,918 (95 % ДІ 1,119–3,289); P=0,018). Пізні ВНКП після ШВА у пацієнтів зі стабільною ІХС при 3-річному спостереженні асоційовані з гіршою доопераційною фільтраційною функцією нирок, більшим доопераційним розміром лівого передсердя, а також гіршою систолічною функцією ЛШ наприкінці періоду госпітального спостереження. Встановлені результати повинні бути враховані при визначенні частоти проведення моніторингу стану пацієнтів після операції ШВА та шляхів диференційованої профілактики пізніх серцево-судинних наслідків.

Вплив статинів на показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

О.М. Ломаковський

27 Influence of statins on indicators of immune inflammation depending on their baseline level in patients with stable coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

Мета – визначити вплив статинів на нормалізацію показників імунного запалення залежно від їх вихідних порушень у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС). Обстежено 54 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією, у яких натще бралася венозна кров до і через 2 міс лікування аторвастатином у дозі 20 мг на добу (n=22), або ловастатином у дозі 40 мг на добу (n=12), або симвастатином у дозі 40 мг на добу (n=20). Визначали такі імунологічні показники, як фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкіни (ІЛ) -6, -8, -10, високочутливий С-реактивний білок, антитіла до окиснених ліпопротеїнів низької щільності, кількість клітин із CD40-рецепторами, функціонально-метаболічна активність нейтрофілів і моноцитів, субпопуляції лімфоцитів. Прийом статинів протягом 2 міс в еквівалентних дозах (аторвастатин 20 мг на добу, ловастатин 40 мг на добу, симвастатин 40 мг на добу) в загальній групі хворих на ІХС зі стабільною стенокардією приводив до помірного зниження синтезу мононуклеарними клітинами прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-8) і зниження функціональної активності моноцитів. Вплив статинів на гуморальні та клітинні фактори імунного запалення безпосередньо залежав від початкового рівня фактора (R=0,32–0,77; P=0,04–0,00001). Статини впливають на адаптивну і вроджену ланки імунітету в пацієнтів зі стабільною ІХС. Вплив статинів на гуморальні (С-реактивний білок, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) і клітинні (моноцити, Th, Ts, Th/Ts) фактори імунного запалення в пацієнтів зі стабільною ІХС безпосередньо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений вихідний рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект однакової дози статинів.

Предиктори виникнення ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

І.В. Шклянка, О.Й. Жарінов, К.О. Міхалєв, О.А. Єпанчинцева, Б.М. Тодуров

34 Predictors of early complications after coronary artery bypass grafting in patients with stable coronary heart disease

I.V. Shklianka, O.J. Zharinov, K.O. Mikhaliyev, O.A. Yepanchintseva, B.M. Todurov

Мета – встановити фактори, які можуть впливати на виникнення ранніх післяопераційних ускладнень (РПУ) хірургічної реваскуляризації міокарда в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), і дослідити вплив періопераційної медикаментозної терапії. В одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при проспективному обстеженні 155 пацієнтів зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції ізольованого аортокоронарного шунтування (АКШ). Усього протягом госпітального періоду виникло 84 РПУ, що були зареєстровані у 66 пацієнтів; у 89 хворих ускладнень не було. Групи пацієнтів з ускладненнями і без ускладнень порівнювали за демографічними показниками, факторами ризику, супутніми хворобами, періопераційною терапією, особливостями операції АКШ. Більшість ранніх ускладнень (56 %) становили випадки післяопераційної фібриляції – тріпотіння передсердь. В однофакторному аналізі особливостями пацієнтів з ускладненнями в ранній післяопераційний період були наявність цукрового діабету (ЦД) тяжкого ступеня ($P=0,025$), ожиріння I та II ступенів ($P=0,070$), гіпертрофії лівого шлуночка (медіана (квартилі) 47,9 (41,8–63,1) проти 43,6 (36,5–55,2) г/м^{2,7}; $P=0,008$), збільшення розмірів лівого передсердя (медіана (квартилі) 4,3 (4,2–4,6) проти 4,2 (4,0–4,5) см; $P=0,068$), підвищений доопераційний рівень інтерлейкіну-6 (медіана (квартилі) 4,1 (3,1–9,0) проти 3,2 (2,0–5,1) пг/мл; $P=0,044$), відсутність періопераційного прийому статинів ($P<0,001$) та більша тривалість перетискання аорти (медіана (квартилі) 20 (15–25) проти 17 (13–23) хв; $P=0,049$). За даними мультівариантного аналізу, ризик РПУ після АКШ був у 6,25 разу більший у пацієнтів, які взагалі не приймали статини в передопераційний період, порівняно з пацієнтами, які приймали статини у високих дозах упродовж ≥ 7 діб. У пацієнтів із ЦД тяжкого ступеня ризик РПУ був у 1,96 разу більший порівняно з пацієнтами з ЦД легкого ступеня. Наявність ЦД тяжкого ступеня та відсутність терапії статинами в періопераційний період виявилися незалежними предикторами виникнення РПУ. Прийом статинів у високій дозі протягом ≥ 7 днів до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ, зокрема, післяопераційної фібриляції – тріпотіння передсердь.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Фактори ризику та соціально-економічний статус пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ II

Л.А. Міщенко від імені групи дослідників

47 Risk factors and socio-economic status in patients with newly diagnosed arterial hypertension: the results of the START II study

L.A. Mishchenko, on behalf of the group of researchers

Мета – визначити профіль пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією (АГ) в реальній клінічній практиці терапевтів; оцінити зміни працездатності та самопочуття пацієнта внаслідок призначеного антигіпертензивного лікування; вивчити зв'язок між контролем артеріального тиску (АТ) та рівнем освіти, доходу і професійним статусом. У відкрите багатоцентрове епідеміологічне дослідження СТАРТ II було залучено 2024 пацієнтів з уперше виявленою та/або нелікованою АГ з 11 обласних центрів України та м. Києва. На візиті залучення оцінювали демографічні, соціально-економічні показники, характеристики способу життя, анамнестичні дані і проводили фізикальне обстеження. Після цих процедур лікар на власний розсуд призначав антигіпертензивну терапію. У більшості випадків було застосовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну. Її ефективність (за даними офісних вимірювань АТ) оцінювали через один і три місяці її прийому. Крім того, на останньому візиті (3 міс лікування) проводили анкетування для вивчення думки пацієнта про результати лікування. Поміж пацієнтів з уперше встановленим діагнозом АГ та/або нелікованою АГ 54,9 % були віком менше 55 років, жінки становили 58 %. За даними анамнезу, цукровий діабет відзначено у 8,9 % хворих, гіперхолестеринемію – у 77,9 % випадків, про статус активного курця повідомили 25,7 % пацієнтів. 23 % опитуваних оцінили свій рівень фізичної активності як високий і 27 % – як низький. 65 % пацієнтів вважають свій рівень споживання солі середнім, лише 26 % визнають його високим і 9 % – низьким. У структурі опитаних 48 % пацієнтів з вищою освітою, переважають одружені – 75 % і особи, що працюють, – 71 %, проте високий рівень доходу лише у 8 %, у решти – середній (45 %) і низький дохід (47 %). Застосування фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну через 3 міс сприяло зниженню систолічного АТ на 31,1 мм рт. ст. і діастолічного АТ – на 14,7 мм рт. ст. Цільового АТ досягли 78 % хворих, більш ефективною терапією була у пацієнтів віком менше 55 років – 84 % проти 73 % у групі віком понад 55 років. Крім віку, додатковими негативними факторами в досягненні контролю АТ були ожиріння, низький рівень фізичної активності та низький дохід. Пацієнти з уперше виявленою та/або нелікованою АГ у міській популяції України представлені більш ніж у половині випадків жінками та особами віком менше 55 років. Більшість із цих пацієнтів характеризується низьким і середнім рівнем фізичної активності, а також високим і середнім рівнем споживання кухонної солі. У структурі опитаних майже половина мають вищу освіту, близько 70 % одружені й особи, що працюють, проте більшість (92 %) мають низький і середній дохід. Застосування в цієї категорії хворих фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну як ініціальної терапії сприяло досягненню цільового АТ у 78 % пацієнтів.

Характеристика клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії в чоловіків та жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*

М.І. Швед, Т.М. Ганич

Мета – дослідити особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) без елевації сегмента ST із коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією у чоловіків та жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*. Обстежено 197 хворих віком 45–83 роки із ГКС на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії з диспептичними скаргами із визначенням сумарного титру антитіл до *Helicobacter pylori*. Пацієнти були розділені на групи чоловіків та жінок, інфікованих та неінфікованих *Helicobacter pylori*. Симптоми ГКС оцінювали з використанням контрольного списку симптомів ГКС із 13 пунктів, диспепсії – за шкалою Likert. У чоловіків, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, виявлено статистично значущо вищу інтенсивність болю в грудній клітці, плечі та верхній частині спини, в той час як у жінок статистично значущо переважали відчуття дискомфорту в грудній клітці, пітливість і серцебиття. Інтенсивність диспептичних симптомів, особливо печії та нудоти, була статистично значущо вищою в жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*. У пацієнтів, інфікованих *Helicobacter pylori* порівняно з неінфікованими виявлено вищу частоту набряків нижніх кінцівок і вираженіше збільшення печінки, що може свідчити про прогресування серцевої недостатності за умов гелікобактерної інфекції. Виявлені кореляції титру сумарних антитіл до *Helicobacter pylori* із клініко-анамнестичними показниками (вік, чоловіча стать, частота інфаркту міокарда в анамнезі, частота набряків нижніх кінцівок, вираженість збільшення печінки) можуть вказувати на обтяження клінічного перебігу і прогресування серцевої недостатності в чоловіків старшого віку із ГКС без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*. Отримані дані вказують на зв'язок інфікування *Helicobacter pylori* із тяжкістю клінічного перебігу та прогресуванням серцевої недостатності у хворих із ГКС без елевації сегмента ST на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії, особливо в чоловіків старшого віку.

59 The acute coronary syndrome without ST segment elevation and concomitant essential hypertension clinical presentation features in men and women with *Helicobacter pylori* infection

M.I. Shved, T.M. Hanych

Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію

Л.А. Міщенко, О.О. Матова, М.Ю. Шеремет, К.І. Сербенюк

Мета – вивчити ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину при порівняльному аналізі в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії. У дослідження залучено 66 пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Середній вік хворих становив (51,9±1,2) року, переважали чоловіки (59,1 %). Усім пацієнтам на доповнення до стандартної фіксованої трикомпонентної антигіпертензивної терапії було призначено почергово спіронолактон ((45,0±3,6) мг/добу), еплеренон ((47,9±2,1) мг/добу), небіволол ((8,9±0,6) мг/добу) та моксонідин ((0,5±0,1) мг/добу). Після завершення кожного етапу, через 3 місяці терапії, всім пацієнтам проводили офісне й амбулаторне вимірювання артеріального тиску. У пацієнтів з РАГ додавання до стандартизованої потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів було більш ефективне, ніж використання небівололу та моксонідину: цільового рівня артеріального тиску при лікуванні спіронолактоном досягли 68,2 % пацієнтів, еплереноном – 65,2 %, тоді як у групах застосування небівололу і моксонідину ці показники становили 53,9 та 56,2 % відповідно. Предикторами ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є зростання концентрації альдостерону в плазмі ($\beta=0,653$; $P=0,002$) та значення альдостерон-ренінового співвідношення ($\beta=0,542$; $P=0,003$), тоді як β -адреноблокатор та агоніст імідазолінових рецепторів ефективні у пацієнтів більш старшого віку ($\beta=0,425$; $P=0,02$) за умов зростання середньодобової частоти скорочень серця ($\beta=0,315$; $P=0,04$) та екскреції метанефринів із сечею ($\beta=0,382$; $P=0,01$). Препаратом вибору для додавання до потрійної комбінованої терапії у хворих на РАГ є спіронолактон та еплеренон, які були значно ефективнішими, ніж β -адреноблокатор (небіволол) і агоніст імідазолінових рецепторів (моксонідин).

65 Comparative efficacy of spironolactone, eplerenone, nebivolol and moxonidine in patients with resistant arterial hypertension

L.A. Mishchenko, O.O. Matova, M.Yu. Sheremet, K.I. Serbeniuk

Кардіохірургія / Cardiac surgery

Когнітивна дисфункція у віддалений післяопераційний період при кардіохірургічних втручаннях зі штучним кровообігом

С.М. Судакевич, О.А. Лоскутов, О.М. Дружина, Б.М. Тодуров

Мета – визначити стан когнітивної функції в ранній та віддалений післяопераційний період у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС), яким проводили аортокоронарне шунтування в умовах штучного кровообігу (ШК). У ретроспективному обсерваційному одноцентровому дослідженні проаналізовано дані клінічного та інструментального обстеження пацієнтів, яким проводили аортокоронарне шунтування в умовах ШК. До групи аналізу увійшли 84 (51,5 %) особи із загальної когорти 163 хворих (68 чоловіків (80,9 %) та 16

72 Neurocognitive dysfunctions in the remote postoperative period during cardiac surgery with artificial blood circulation

S.M. Sudakevych, O.A. Loskutov, O.M. Druzhyna, B.M. Todurov

жінок (19,1 %), середній вік (64,4±7,5) року), у яких у ранній післяопераційний період виявлено когнітивні порушення. Нейрокогнітивне тестування проводили за три дні до оперативного втручання, на 7-му добу після втручання та через 3 міс після виписування зі стаціонару з використанням шкали оцінювання психічного статусу Mini Mental State Examination (MMSE) та Trial Making test (частини А і В). Пацієнти групи спостереження в доопераційний період при виконанні тесту MMSE набирали (26,2±2,3) бала. На 7-му добу після оперативного втручання пацієнти набирали (23,6±2,2) бала (на 8,2 % менше, ніж до операції, що, своєю чергою, відповідно до шкали інтерпретації, характеризувало когнітивний статус як легкі когнітивні порушення (переддементні)). Через 3 міс після виписування зі стаціонару пацієнти досліджуваної групи набирали (24,8±2,2) бала, що означало поліпшення когнітивного статусу, проте вихідного рівня тестування досягти не вдалося ($P < 0,05$). Результати тесту на встановлення послідовності цифр та літер Trial Making Test (частини А) показали, що на виконання тесту пацієнти в доопераційний період витрачали (32,0±5,0) с, на 7-му добу після операції – (35,6±6,8) с, що на 15,6 % більше, ніж на доопераційному етапі. Проте через 3 міс після операції результати тестування поліпшилися та становили (33,3±5,0) с, що було на 2,1 % більше, ніж до операції, і не відрізнялося від доопераційних показників ($P > 0,05$). Результати другої частини тесту Trial Making Test Parts (частини В) були схожими з результатами частини А. Через 7 днів після втручання пацієнти витрачали на проходження тесту (74,8±6,0) с, що на 7,9 % відрізнялося від доопераційного значення ((71,2±5,6) с). У цій частині тесту також вдалося досягти доопераційних показників через 3 міс – (72,8±5,5) с ($P > 0,05$). Результати тестів MMSE та Trial Making Test у хворих на ІХС, які перенесли аортокоронарне шунтування в умовах ШК, показали, що когнітивні порушення, зареєстровані в ранній післяопераційний період у 51,5 % пацієнтів, протягом 3 місяців після оперативного втручання суттєво зменшуються, і їх частота знижується до 16,6 %, що відповідає результатам міжнародних досліджень.

Серцева недостатність / Heart failure

Когнітивна функція та прихильність до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: зв'язок і прогностичне значення

Л.Г. Воронков, А.С. Солоневич, А.В. Ляшенко, І.Л. Ревенько, Л.В. Якушко, Л.П. Парашенюк

78 Cognitive function and adherence to treatment in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: relation and prognostic meaning

L.G. Voronkov, A.S. Solonovych, A.V. Liashenko, I.L. Revyenko, L.V. Yakushko, L.P. Paraschenyuk

Мета – з'ясувати зв'язок між станом когнітивної функції та прихильністю до лікування, а також оцінити прогностичну інформативність анкет прихильності до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Обстежено 124 пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою (< 40 %) ФВЛШ II–IV функціонального класу за NYHA віком не більше як 75 років. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, використовували стандартні методи психологічного тестування: коротку шкалу дослідження психічного статусу MMSE, пробу Шульте, шкалу HADS. Для оцінки прихильності до лікування застосовували опитувальник Моріскі – Гріна та хворобо-специфічну анкету відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. При розподілі досліджуваних на три групи залежно від їх прихильності до лікування, виявлено, що групи статистично значуще відрізнялися за сумою балів тесту MMSE та часом виконання проби Шульте. Кількість балів прихильності до лікування, як за анкету Моріскі – Гріна, так і за анкету відділу серцевої недостатності прямо корелювала з кількістю балів за шкалою MMSE ($P = 0,038$ та $P = 0,023$ відповідно). Група досліджуваних з високим комплаєнсом мала статистично значуще кращі показники когнітивних тестів (MMSE та проба Шульте), ніж група пацієнтів із середнім та низьким комплаєнсом. Це однаковою мірою стосувалося обох анкет. При побудові кривих виживання виявлено, що анкета Моріскі – Гріна не мала статистично значущої прогностичної значущості як щодо настання смерті, так і щодо виникнення комбінованої критичної події (смерть/госпіталізація) ($P = 0,113$ та $P = 0,401$ відповідно); у той же час хворобо-специфічна анкета відділу серцевої недостатності показала статистично значущу інформативність щодо прогнозування тривалої виживаності та настання комбінованої критичної події ($P = 0,046$ та $P = 0,024$ відповідно). Більше половини хворих із ХСН та зниженою ФВЛШ мають низьку та середню прихильність до лікування, яка пов'язана з гіршими показниками когнітивних тестів (MMSE та проба Шульте). Дані щодо зв'язку прихильності до лікування з результатами когнітивних тестів, отримані за допомогою розробленої нами анкети, зіставні з такими за анкету Моріскі – Гріна. Використання хворобо-специфічної анкети відділу серцевої недостатності має високу інформативність щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у хворих із ХСН та зниженою ФВЛШ, у той час як анкета Моріскі – Гріна не продемонструвала вищезазначеної прогностичної інформативності.

Розбіжності серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

К.М. Амосова, К.І. Черняєва, Ю.В. Руденко, О.І. Рокита, З.В. Лисак, Є.І. Левенко

85 Gender differences among patients with arterial hypertension and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

K.M. Amosova, K.I. Cherniaieva, Yu.V. Rudenko, O.I. Rokyta, Z.V. Lysak, E.I. Levenko

Мета – визначити відмінності щодо частоти супутньої патології, показників структурно-функціонального стану серця, артеріальної жорсткості, пульсового навантаження і шлуночково-артеріального сполучення та їх взаємозв'язок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і підтвердженою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзбФВ) залежно від статі. Залучено 115 пацієнтів з діагнозом СНзбФВ ІІА або ІІБ стадії, ІІ або ІІІ функціонального класу за NYHA, з фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) $\geq 50\%$ і ознаками діастолічної дисфункції ЛШ за даними трансторакальної ехокардіографії, яких розділили на дві групи залежно від статі (група 1 – жінки з АГ і СНзбФВ, група 2 – чоловіки з АГ і СНзбФВ). Контрольну групу становили 58 хворих, зіставних за віком, співвідношенням статей, з АГ 1–2-го ступеня, без серцевої недостатності (СН), їх також розділили на дві групи. Жінки мали нижчу середню швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і більшу частоту виявлення хронічного захворювання нирок (обидва $P < 0,01$). Серед хворих із СНзбФВ анемію частіше виявляли в жінок ($P < 0,05$). Індекси кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного об'єму у пацієнтів обох статей були більшими в основній групі із СН ($P < 0,05$) і меншими у жінок, ніж у чоловіків ($P < 0,05$). Індекс маси міокарда ЛШ у жінок із СН був на 9,6 % меншим, ніж чоловіків із СН ($P < 0,05$). Показники діастолічної функції e' середнє, E/e' , Ed – у пацієнтів із СН обох статей були вищими, ніж у осіб без СН ($P < 0,05$). Жінки із СН мали нижчий порівняно з чоловіками показник e' на 15,6 %, вищий E/e' на 5,4 %, вищий Ed на 23 %, нижчий Ees на 9,1 %, за відсутності відмінностей залежно від статі у пацієнтів без СН ($P > 0,05$). У жінок із СН, порівняно з чоловіками, виявлено підвищені показники як артеріального еластансу Ea , так і кінцевосистолічної жорсткості Ees ($P < 0,05$). Системний артеріальний комплаєнс був нижчим у жінок із СН, ніж у чоловіків, на 14 % ($P < 0,05$), проте в обох випадках – вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$ – $0,01$). Системний судинний опір був вищим у жінок порівняно з чоловіками на 1,8 % ($P < 0,001$) і у жінок з СН вищим, ніж у жінок без СН, на 10,5 % ($P < 0,05$). У популяції обстежених з АГ і СНзбФВ відзначено тенденцію до більш значної діастолічної дисфункції ЛШ, тяжкості клінічних ознак СН у жінок, порівняно з чоловіками, за відсутності відмінностей щодо віку. Жінки із СНзбФВ мають вище резистивне та пульсове навантаження на ЛШ. Таким чином, жінки з АГ мають підвищену схильність до розвитку СНзбФВ порівняно з чоловіками.

Корекція дисфункції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Г.Є. Дудник, А.С. Солонівч, А.В. Ляшенко

95 Correction of renal dysfunction in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

G.E. Dudnik, A.S. Solonovich, A.V. Liashenko

Мета – вивчити й оцінити корекцію показників функції нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетайном (ГББ). Обстежено 24 пацієнтів із стабільною ХСН та зниженою ($< 40\%$) фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ІІ–ІV функціонального класу за NYHA. Серед них 17 осіб мали ішемічну хворобу серця, 5 осіб – дилатаційну кардіоміопатію. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, визначали рівні креатиніну, азоту сечовини, сечової кислоти, рівень добової мікроальбумінурії (МАУ), розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за допомогою рівняння СКД-ЕРІ. Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією. На тлі стандартного лікування пацієнти отримували фіксовану комбінацію мельдонію з ГББ у дозі 2 таблетки тричі на добу (кожні 8 год) протягом 4 тиж. На тлі 4-тижневого прийому комбінації 360 мг мельдонію та 120 мг ГББ тричі на добу у хворих зареєстровано значуще поліпшення за рівнями креатиніну та ШКФ. Рівні сечової кислоти плазми крові хворих статистично значущо не змінилися. Не зафіксовано статистично значущого впливу на частоту скорочень серця та рівень систолічного артеріального тиску у хворих. Виявлено статистично значуще зменшення рівня добової МАУ та рівня азоту сечовини плазми крові. Відзначено статистично значуще поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію. У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ приєднання до стандартної схеми фармакотерапії мельдонію в дозі 360 мг з ГББ у дозі 120 мг супроводжувалося поліпшенням показників ниркової функції: статистично значущим зниженням рівня креатиніну крові, зростанням ШКФ, зменшенням рівнів азоту сечовини та добової МАУ. Зазначене лікування покращує вазодилатаційну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального тиску та частоту скорочень серця. Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічних досліджень вивчення впливу комбінації мельдонію з ГББ на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН та супутньою ренальною дисфункцією.

Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без анемії залежно від наявності залізодефіциту **101** Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction without anemia, depending on the presence of iron deficiency

Л.Г. Воронков, В.В. Горбачова, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян, Л.В. Якушко, Л.П. Паращенко

L.G. Voronkov, V.V. Gorbachova, A.V. Liashenko, T.I. Gavrilenko, L.S. Mkhitaryan, L.V. Yakushko, L.P. Parascheniuk

Мета – порівняти основні клініко-інструментальні показники та показники клінічного прогнозу в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) без анемії залежно від наявності в них залізодефіцитного стану. Обстежено 95 стабільних пацієнтів з ХСН (83 чоловіків, 12 жінок), 18–75 років, II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з ФВЛШ < 40 %, які спостерігалися у період із січня 2016 р. до лютого 2018 р. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації. Якість життя оцінювали за Міннесотською шкалою (MLHFQ), фізичну активність – за індексом Університету Дюка, функціональний статус – за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою та за стандартизованим тестом із розгинанням нижньої кінцівки. З обстежених 95 пацієнтів без анемії 51 хворий мав залізодефіцит (ЗД). Хворі із ЗД без анемії мали статистично значуще вищий ФК за NYHA, менший індекс маси тіла, нижчий рівень систолічного артеріального тиску, меншу швидкість клубочкової фільтрації, гірший результат тесту із 6-хвилинною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, гіршу якість життя за MLHFQ. Вони також мали нижчі рівні гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, гепсидину і вищі рівні N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), інтерлейкіну-6 та цитруліну. Наявність залізодефіцитного стану, навіть без супутньої анемії, підвищувала як ризик смерті від будь-яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за 12 і 24 міс. Серед пацієнтів із ХСН і зниженою ФВЛШ, в яких анемії не було, залізодефіцитний стан спостерігається у 54 % випадків. Не встановлено відмінностей між групами пацієнтів із ЗД та без ЗД за віком, частотою скорочень серця, величиною ФВЛШ, індексом кінцеводіастолічного об'єму, станом вазодилатаційної функції ендотелію, за етіологією ХСН, частотою випадків фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень. Пацієнти із ЗД характеризуються більшою часткою осіб із III–IV ФК за NYHA, із нирковою дисфункцією, гіршими функціональними можливостями (дистанція 6-хвилинного тесту, м'язова витривалість), гіршим станом якості життя, нижчими індексом маси тіла, систолічним артеріальним тиском, рівнями гемоглобіну крові та гепсидину, поряд із більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну-6 і цитруліну та NT-proBNP. Наявність залізодефіцитного стану без супутньої анемії асоціювалася з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією.

Спостереження з практики / Case report

Поєднання субстратів атипичної атріовентрикулярної вузлової реципрокної тахікардії та феномена Вольфа – Паркінсона – Уайта **109** A combination of atypical atrioventricular nodal reciprocal tachycardia and Wolff – Parkinson – White phenomenon

О.С. Стичинський, А.В. Якушев, О.З. Парацій, Р.Г. Мальярчук, Б.Б. Кравчук, В.Ф. Оніщенко

O.S. Stichinskiy, A.V. Yakushev, O.Z. Paratsii, R.H. Malyarchuk, B.B. Kravchuk, V.F. Onischenko

Робота ґрунтується на аналізі клінічного спостереження пацієнта з пароксизмальною тахікардією з вузькими комплексами QRS, якому за допомогою електрокардіографії було встановлено попередній діагноз – синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта. За допомогою диференційної електрофізіологічної діагностики доведено, що тахікардія з вузькими комплексами є атипичною формою атріовентрикулярної вузлової реципрокної тахікардії, а феномен Вольфа – Паркінсона – Уайта – це супутній діагноз. Отримані дані дозволяють уточнити знання про пароксизмальні тахікардії та поліпшити результати діагностики і хірургічного лікування цієї категорії хворих.

Інформація / Information

Рецензія на підручник «Функціональна діагностика» для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України **113** Review of the textbook «Functional diagnostics» for residents and physicians studying at institutions (facultees) of postgraduate education of the Ministry of Health of Ukraine

Н.М. Середюк

N.M. Seredyuk

До відома авторів

114 Information for authors

УДК 616.127.005.4-036+616.132.2-089.819.1"450.03"

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.1526>

Предиктори великих несприятливих клінічних подій після шунтування вінцевих артерій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при трирічному спостереженні

О.А. Єпанчинцева^{1, 2}, К.О. Міхалев³, О.Й. Жарінов², Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шунтування вінцевих артерій, пізні великі несприятливі клінічні події, ішемічна хвороба серця

Шунтування вінцевих артерій (ШВА) в сучасній клініці розглядають як один із основних методів реваскуляризації міокарда в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) [33]. Оцінювання впливу ШВА на прогноз різних категорій пацієнтів зі стабільною ІХС було предметом численних клінічних досліджень і метааналізів [2, 5, 6, 8, 9, 24, 25, 28, 30, 31, 34]. Доведено, що ШВА суттєво підвищує виживання окремих категорій пацієнтів з ІХС, а також більше сприяє покращанню їх якості життя порівняно з медикаментозним лікуванням або черезшкірними коронарними втручаннями [20, 33]. Утім відсутність деталізації предикторів виникнення подій у ранній і пізній післяопераційний період обмежує можливості індивідуалізованої профілактики серцево-судинних ускладнень на різних етапах спостереження. Певною мірою вказане обмеження дозволяють подолати реєстрові дослідження із забезпеченням реєстрації та аналізу клінічних подій при різних термінах спостереження [14]. Вони мають особливе значення для оцінки ефективності та довготривалих наслідків кардіохірургічних втручань, а також удосконалення реальної клінічної практики.

Мета роботи – встановити предиктори виникнення пізніх великих несприятливих клінічних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця після ізольованого шунтування вінцевих артерій при трирічному спостереженні.

Матеріал і методи

У проспективному одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клінічному та інструментальному обстеженні 251 пацієнта зі стабільною ІХС, послідовно обстежених перед проведенням ізольованого ШВА у 2011–2014 рр., у яких були доступні дані спостереження протягом трьох років.

Серед обстежених було 218 (86,9 %) чоловіків і 33 (13,1 %) жінки віком від 39 до 92 років, середній вік (середнє ± стандартне відхилення) – (62±9) років. Індекс маси тіла (ІМТ) в пацієнтів становив (медіана (квартилі)) 28,7 (26,0–31,4) кг/м²; ожиріння зареєстровано у 93 (37,1 %) осіб.

Стабільну ІХС діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 р. [36]. У 242 (96,4 %) пацієнтів виявлено стабільну стенокардію напруження: II функ-

Єпанчинцева Ольга Анатоліївна, к. мед. н., зав. відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика 02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а. E-mail: o.epanoly@gmail.com

ціонального класу (ФК) – у 33 (13,6 %) пацієнтів, III ФК – 162 (67,0 %), IV ФК – 47 (19,4 %). У 196 (78,1 %) пацієнтів зареєстрували післяінфарктний кардіосклероз. Серед обстежених 40 (15,9 %) пацієнтів перенесли повторний інфаркт міокарда (ІМ), у 56 (22,3 %) виявили аневризму лівого шлуночка. Стентування вінцевих артерій раніше виконували у 14 (5,6 %) пацієнтів.

Ознаки хронічної серцевої недостатності (СН) відповідали у 6 (2,4 %) пацієнтів I стадії, у 227 (90,4 %) пацієнтів – ІІА, і у 18 (7,2 %) – ІІБ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка.

У 238 (94,8 %) осіб відзначено гіпертонічну хворобу (ГХ): II стадії – у 3 (1,3 %) пацієнтів, III – 235 (98,7 %). Ретроспективну оцінку ступеня підвищення артеріального тиску здійснено у 220 (92,4 %) із 238 пацієнтів: 1-й ступінь встановлено у 22 (10,0 %) хворих, 2-й – у 137 (62,3 %), 3-й – у 61 (27,7 %). Перенесені раніше інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) зареєстровано у 27 (10,8 %) пацієнтів, вияви дисциркуляторної енцефалопатії – у 37 (14,7 %).

Супутні хвороби аорти діагностували в 1 (0,7 %) зі 150 пацієнтів (із доступними анамнестичними даними), стеноз ураження артерій нижніх кінцівок – у 38 (15,3 %) із 249 пацієнтів з доступними результатами ультразвукового дослідження судин.

У 32 (12,8 %) пацієнтів зафіксовано фібриляцію передсердь (ФП): пароксизмальну – у 16, персистентну – у 4, постійну – у 12 осіб. Крім того, у 2 (0,8 %) хворих виявили тріпотіння передсердь (ТП). Медіана кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів з ФП і ТП становила 4 (квартилі – 4–5) бали.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу діагностували у 72 (28,7 %) пацієнтів: легкого ступеня – у 8 (11,1 %), середньої тяжкості – у 31 (43,1 %), тяжкого ступеня – у 33 (45,8 %). Серед них у 7 (9,7 %) хворих контроль глікемії був оцінений як компенсований, у 46 (63,9 %) – субкомпенсований, у 19 (26,4 %) – декомпенсований. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 6 (2,4 %), бронхіальну астму – у 3 (1,2 %) осіб. Хронічний ерозивний гастрит в анамнезі відзначено у 68 (27,1 %) пацієнтів, пептичну виразку шлунка – у 5 (2,0 %), дванадцятипалої кишки – у 25 (10,0 %), жовчнокам'яну хворобу – у 17 (6,8 %), хронічний гепатит – у 8 (3,2 %). В одного (0,4 %) пацієнта раніше була верифікована шлунково-кишкова кровотеча. В обстежених

пацієнтів виявили такі порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ): дифузний зоб – у 11 (4,4 %), вузловий зоб – у 21 (8,4 %), хронічний тиреоїдит – у 7 (2,8 %), рак щитоподібної залози – у 1 (0,4 %), здійснені раніше хірургічні втручання на ЩЗ – у 4 (1,6 %). Із хвороб сечостатевої системи зареєстровано такі: сечокам'яну хворобу – у 62 (24,7 %), хронічний пієлонефрит – у 7 (2,8 %), полікістозну хворобу – у 9 (3,6 %) пацієнтів. Ознаки хронічної хвороби нирок за критеріями KDIGO [18] були наявні у 75 (29,9 %) пацієнтів. Крім того, у 3 (1,2 %) пацієнтів були анамнестичні дані про подагричний артрит.

У дослідження не залучали пацієнтів упродовж першого місяця після перенесених гострих коронарних синдромів, а також з будь-якими станами, які унеможлилювали виконання ШВА. Крім того, вилучали пацієнтів, у яких ШВА поєднувалося із протезуванням клапанів серця.

Усім пацієнтам виконували стандартний комплекс обстежень, необхідних при відборі та підготовці до проведення ШВА: опитування, антропометричні вимірювання, об'єктивний огляд, параклінічні лабораторні дослідження, електрокардіографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, щитоподібної залози, магістральних артерій і вен, езофагогастродуоденофіброскопію, КВГ.

Лабораторні дослідження здійснювали за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора System XS 500 (Японія), біохімічного автоматичного аналізатора Cobas Integra 400 (Німеччина) та аналізатора газів крові й електролітів ABL800 Flex (Данія).

Рівень гемоглобіну в обстежених пацієнтів становив (медіана (квартилі)) 141 (131–150) г/л (n=226). У 44,4 % (75 зі 169 з доступними даними) пацієнтів рівень загального холестерину сироватки крові становив $\geq 4,5$ ммоль/л (медіана (квартилі) 4,3 (3,6–5,2) ммоль/л; n=169). У 23,4 % (54 з 231) пацієнтів рівень глюкози натще був $\geq 7,1$ ммоль/л (медіана (квартилі) 5,7 (5,2–6,9) ммоль/л; n=231). Функцію нирок оцінили у 249 (99,2 %) пацієнтів за показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованої за формулою СКД-ЕРІ [18]. Рівень креатиніну становив (медіана (квартилі)) 92 (82–107) мкмоль/л, ШКФ – 73,8 (61,7–86,6) мл/(хв · 1,73 м²) (n=249). Серед 249 пацієнтів у 42 (16,9 %) осіб ШКФ була 90 мл/(хв · 1,73 м²) і більше, у 150 (60,2 %) – 60–89 мл/(хв · 1,73 м²), у 57 (22,9 %) – 60 мл/(хв · 1,73 м²) і менше.

Ехокардіографічне дослідження виконували на ультразвуковому сканері Philips iE 33 (Нідерланди) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазований трансдюсер P4-2 (2–4 МГц). За загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах, а також з використанням доплерівського методу оцінювали розміри та структурно-функціональний стан передсердь і шлуночків, наявність регіонарних порушень скоротливості міокарда, функцію клапанів серця, наявність і ступінь легеневої гіпертензії.

Регургітація на аортальному клапані (АК) I ступеня була зафіксована у 28 (11,2 %) пацієнтів. Регургітацію на мітральному клапані (МК) виявили у 126 (50,2 %) пацієнтів: серед них I ступеня – у 82 (65,1 %) осіб, II – у 32 (25,4 %), III – у 12 (9,5 %). Регургітацію на тристулковому клапані (ТК) виявили у 76 (36,4 %) з 209 пацієнтів з доступними даними: I ступеня – у 56 (73,7 %), II – у 17 (22,4 %), III – у 3 (3,9 %).

У загальній популяції залучених хворих показник фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) становив (медіана (квартилі)) 50 (37–59) % (мінімально – 15 %, максимально – 77 %). Відповідно до європейських рекомендацій [27], градації показника ФВ ЛШ були такі: ≥ 50 % – у 126 пацієнтів (50,2 %); 40–49 % – у 47 (18,7 %); < 40 % – у 78 (31,1 %).

КВГ виконали у всіх пацієнтів з допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами AXIOM Artis dBC (Siemens, Німеччина). Гемодинамічно значущим стенозом вважали стенозування ≥ 50 % просвіту вінцевої артерії. У 75 (29,9 %) пацієнтів виявили значуще атеросклеротичне ураження стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА), у 118 (47,0 %) – трьох вінцевих артерій (передньої міжшлуночкової (ПМЖВ) і обвідної гілок (ОВ) ЛВА, правої вінцевої артерії без значущого стенозу стовбура ЛВА), у 39 (15,5 %) – двох (без значущого стенозу стовбура ЛВА), у 19 (7,6 %) – однієї вінцевої артерії (без значущого стенозу стовбура ЛВА). У цілому, з урахуванням стовбурового ураження ЛВА, ураження трьох вінцевих артерій виявили у 171 (68,1 %) пацієнта, двох – у 49 (19,5 %), однієї артерії – у 29 (11,6 %). При цьому ізольоване ураження стовбура ЛВА констатували у 2 (0,8 %) пацієнтів.

У періопераційний період усі пацієнти отримували фармакотерапію згідно з чинними рекомендаціями [27, 32, 36].

Структура вибірки з 251 пацієнта за кількістю імплантованих шунтів була такою: 1 шунт – 18 (7,2 %) пацієнтів; 2 – 58 (23,1 %); 3 – 147 (58,5 %); 4 – 26 (10,4 %); і 5 – 2 (0,8 %). Більшості пацієнтів імплантували венозні шунти. Окрім того, імплантацію артеріальних шунтів виконали 45 (17,9 %) пацієнтам. Поряд з ШВА, були виконані також такі втручання: пластика ЛШ – у 55 (21,9 %) пацієнта; пластика МК – 30 (12,0 %); пластика ТК – 14 (5,6 %); зведення папілярних м'язів – 3 (1,2 %); пластика міжшлуночкової перегородки – 2 (0,8 %); пластика міжпередсердної перегородки – 1 (0,4 %). Більшість (88,9 %) втручань виконували в умовах штучного кровообігу (on-pump), з перетисканням аорти (87,7 %).

Серед 251 пацієнта були зареєстровані такі ранні післяопераційні ускладнення (РПУ): гостре пошкодження нирок згідно з критеріями KDIGO [18] – у 17 (6,8 %) пацієнтів (у тому числі у 2 осіб з подальшим проведенням ниркової замісної терапії); гостра СН – у 19 (7,6 %); гостра дихальна недостатність – у 2 (0,8 %); інсульт – у 2 (0,8 %); пневмонія – у 1 (0,4 %); кровотеча з необхідністю проведення гемотрансфузії – у 1 (0,4 %); фібриляція шлуночків/гемодинамічно значуща шлуночкова тахікардія (ШТ) – у 1 (0,4 %); ІМ – у 1 (0,4 %); гемодинамічно значуще порушення провідності серця з необхідністю імплантації тимчасового кардіостимулятора – у 2 (0,8 %). Окрім того, післяопераційна ФП (ПОФП) була зафіксована у 60 (23,9 %) осіб, післяопераційне ТП (ПОТП) – у 1 (0,4 %). Утім, ПОФП/ТП не розглядали як «великі» серцево-судинні РПУ. У підсумку, «великі» РПУ трапилися у 39 (15,5 %) пацієнтів.

Структура післяопераційної фармакотерапії залучених у дослідження пацієнтів була такою: 202 (80,5 %) – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 16 (6,4 %) – блокатори рецепторів ангіотензину II, 173 (68,9 %) – антагоністи альдостерону, 239 (95,2 %) – β -адреноблокатори, 51 (20,3 %) – блокатори кальцієвих каналів, 14 (5,6 %) – тiazидні/tiazидоподібні діуретики, 176 (70,1 %) – петльові діуретики (в цілому діуретики призначили 180 (71,7 %) пацієнтам), 68 (27,1 %) – аміодарон, 241 (96,0 %) – статини, 66 (29,3 %) – нітрати/сидноніміни, 212 (84,5 %) – ацетилсаліцилову кислоту, 234 (93,2 %) – клопідогрель (у цілому, антиагрегантну терапію призначили 249 (99,2 %) хворим, зокрема подвійну – 197

Таблиця 1
Демографічні та клінічні показники в порівнюваних групах

Показник		Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P
Вік, років		61 (56–67)	63 (58–71)	0,037
Чоловіки		170 (86,7)	48 (87,3)	0,917
ІМТ, кг/м ²		29,1 (26,6–31,8)	26,7 (24,9–30,1)	0,009
Ступінь збільшення ІМТ	Норма	29 (14,8 %)	14 (25,5 %)	0,164
	Надлишкова маса тіла	88 (44,9 %)	27 (49,1 %)	
	Ожиріння I ступеня	57 (29,1 %)	12 (21,8 %)	
	Ожиріння II ступеня	20 (10,2 %)	2 (3,6 %)	
	Ожиріння III ступеня	2 (1,0 %)	0	
ГХ*		184 (93,9 %)	54 (98,2 %)	0,203
Стабільна стенокардія напруження	Немає	8 (4,1 %)	1 (1,8 %)	0,625
	II ФК	24 (12,2 %)	9 (16,4 %)	
	III ФК	129 (65,8 %)	33 (60,0 %)	
	IV ФК	35 (17,9 %)	12 (21,8 %)	
ІМ в анамнезі		149 (76,0 %)	47 (85,5 %)	0,135
Повторний ІМ в анамнезі		27 (13,8 %)	13 (23,6 %)	0,095**
Інсульт/ТІА в анамнезі		17 (8,7 %)	10 (18,2 %)	0,052**
Стадія СН	I	6 (3,1 %)	0	0,027***
	IIA	180 (91,8 %)	47 (85,5 %)	
	IIБ ^z	10 (5,1 %)	8 (14,5 %)	
ФП		20 (10,2 %)	12 (21,8 %)	0,022
Клінічна форма ФП	Немає ФП ^z	176 (89,8 %)	43 (78,2 %)	0,043***
	Пароксизмальна	12 (6,1 %)	4 (7,3 %)	
	Персистентна	2 (1,0 %)	2 (3,6 %)	
	Постійна ^{z/#}	6 (3,1 %)	6 (10,9 %)	
ТП		1 (0,5 %)	1 (1,8 %)	0,335
Стенотичне ураження артерій нижніх кінцівок		25/194 (12,9 %)	13/55 (23,6 %)	0,058**
ЦД		58 (29,6 %)	14 (25,5 %)	0,549
Ступінь тяжкості ЦД	Немає ЦД	138 (70,4 %)	41 (74,5 %)	0,858
	Легкий	6 (3,0 %)	2 (3,7 %)	
	Помірний	26 (13,3 %)	5 (9,1 %)	
	Тяжкий	26 (13,3 %)	7 (12,7 %)	
ХОЗЛ		4 (2,0 %)	2 (3,6 %)	0,494

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка (у вигляді n (%) або n/N (%)), кількісні – як медіана (перший – третій квартилі). * II стадія – 3 (1,3 %) пацієнтів; III стадія – 235 (98,7 %). ** Статистична значущість точного критерію Фішера. *** Результат нестійкий. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики). # Частота виявлення пацієнтів із постійною формою ФП у групах без ВНКП та з ВНКП: відповідно 6 (3,1 %) проти 6 (10,9 %) (P=0,016).

(78,5 %)). Окрім того, пероральні антикоагулянти призначили 49 (19,5 %) пацієнтам, пероральні антигіперглікемічні препарати – 41 (16,3 %), інсулін – 18 (7,2 %).

Показники лабораторних та інструментальних досліджень, у тому числі ШКФ та ФВ ЛШ, повторно оцінювали, в середньому, через (медіана (квартилі) 10 (8–14) днів після ШВА.

За час спостереження у 251 пацієнта зареєстровані такі великі несприятливі клінічні події (ВНКП): смерть – 11 (4,4 %) випадків (з них 9 – пов'язані з серцево-судинними причинами);

інфаркт міокарда – 4 (1,6 %); нестабільна стенокардія – 11 (4,4 %); інсульт – 5 (2,0 %); декомпенсація СН – 20 (8,0 %); стійка ШТ – 3 (1,6 %); повторна ревазуляризація міокарда – 10 (4,0 %); тромбоемболія периферійних артерій – 1 (0,4 %). У підсумку, ВНКП трапилися у 55 (21,9 %) пацієнтів. Таким чином, обстежену вибірку ретроспективно поділили на дві групи: без ВНКП після ШВА (n=196; 78,1 %) та з виникненням ВНКП (n=55; 21,9 %).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів

Таблиця 2
Лабораторні показники в порівнюваних групах

Показник	Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P
Глікемія натще, ммоль/л	5,7 (5,2–6,9) n=178	5,7 (5,0–6,6) n=53	0,830
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4 (3,7–5,3) n=126	4,0 (3,6–5,2) n=43	0,333
Креатинін, мкмоль/л	90 (81–103) n=194	97 (87–113) n=55	0,007
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	75,2 (63,9–88,3) n=194	64,9 (54,2–78,3) n=55	0,002
ШКФ	≥ 90 мл/(хв · 1,73 м ²) ^z	38/194 (19,6 %)	0,001
	89–60 мл/(хв · 1,73 м ²)	121/194 (62,4 %)	
	< 60 мл/(хв · 1,73 м ²) ^z	35/194 (18,0 %)	
		4/55 (7,3 %)	
		29/55 (52,7 %)	
		22/55 (40,0 %)	

Примітка. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики).

Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США), SPSS v. 25.0 (SPSS: An IBM Company, США), MedCalc v. 18.0 (MedCalc Software bvba, Belgium), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., США) та EZR v. 1.37 [16]. Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіану (перший – третій квартилі). Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної і відносної (%) частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона, у тому числі з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера (таблиці формату «2 × 2»). За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак здійснювали за допомогою z-тесту. Для визначення незалежних предикторів РПУ проводили уніваріантний та покроковий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз (із застосуванням інформаційного критерію Байєса). Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Виникнення ВНКП асоціювалося з дещо старшим віком та меншим ІМТ (табл. 1). Водночас альтернативні групи статистично значуще не відрізнялися за градаціями ступеня збільшення ІМТ (див. табл. 1).

Порівнювані групи були подібні за статтю, ФК стабільної стенокардії, частотою виявлення ГХ, випадків ІМ в анамнезі, ЦД та ХОЗЛ. Водночас група пацієнтів з ВНКП характеризувалася частішим виявленням випадків повторного ІМ в анамнезі (на рівні тенденції), перенесених епізодів гострого порушення мозкового кровообігу (інсультів/ТІА) (на рівні тенденції), СН ІІБ стадії, фонової ФП (за рахунок постійної її форми), а також випадків стенотичного ураження артерій нижніх кінцівок (на рівні тенденції).

При порівнянні лабораторних показників (табл. 2) у групі пацієнтів з ВНКП, порівняно з альтернативною групою, виявили вищий рівень креатиніну сироватки крові; відповідно, у цій же групі була гіршою фільтраційна функція нирок (за рахунок більшої частоти виявлення пацієнтів із ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м²).

За даними ехокардіографії (табл. 3), у групі пацієнтів з ВНКП спостерігали більш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда за такими показниками, як: індекс передньо-заднього розміру (ПЗР) лівого передсердя (ЛП) (ПЗР ЛП/площа поверхні тіла (ППТ)); індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (КДО ЛШ/ППТ); глобальна систолічна функція ЛШ; а також систолічний тиск у легеневому стовбурі. Окрім того, в групі пацієнтів з ВНКП частіше траплялися випадки регургітації на АК, МК і ТК.

Групи порівняння були зіставні за ступенем ураження вінцевого русла. Водночас група з ВНКП характеризувалася дещо частішим виявленням аневризми ЛШ при КВГ (табл. 4).

Структура груп пацієнтів за кількістю і типами імплантованих шунтів була подібною в порівнюваних групах (табл. 5). У групі ВНКП частіше

Таблиця 3
Початкові ехокардіографічні показники в порівнюваних групах

Показник	Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P	
ПЗР ЛП/ППТ, см/м ²	2,1 (1,9–2,3) n=196	2,3 (2,1–2,6) n=53	<0,001	
ПШ, см	3,3 (3,1–3,5) n=42	3,2 (3,0–3,5) n=28	0,362	
КДО ЛШ/ППТ, см ³ /м ²	66,7 (54,5–83,6)	87,0 (64,9–102,1)	<0,001	
ФВ ЛШ, %	53 (40–61 %)	37 (30–52 %)	<0,001	
Градації ФВ ЛШ	≥ 50 % ^z	111 (56,6 %)	15 (27,3 %)	<0,001
	40–49 %	39 (19,9 %)	8 (14,5 %)	
	< 40 % ^z	46 (23,5 %)	32 (58,2 %)	
Систолічний тиск у легеневому стовбурі, мм рт. ст.	30 (27–38) n=147	38 (34–56) n=51	<0,001	
Регургітація на АК *	15 (7,7 %)	13 (23,6 %)	0,001	
Регургітація на МК	85 (43,4 %)	41 (74,5 %)	<0,001	
Регургітація на МК	Немає ^z	111 (56,6 %)	14 (25,5 %)	0,001
	I стадії ^z	57 (29,1 %)	25 (45,5 %)	
	II стадії	21 (10,7 %)	11 (20,0 %)	
	III стадії	7 (3,6 %)	5 (9,0 %)	
Регургітація на ТК	49/158 (31,0 %)	27/51 (52,9 %)	0,005	
Регургітація на ТК	Немає ^z	109/158 (69,0 %)	24/51 (47,0 %)	0,046**
	I стадії ^z	36/158 (22,8 %)	20/51 (39,2 %)	
	II стадії	11/158 (7,0 %)	6/51 (11,8 %)	
	III стадії	2/158 (1,2 %)	1/51 (2,0 %)	

Примітка. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики). * В усіх пацієнтів – ступінь I. ** Результат нестійкий.

Таблиця 4
Ураження вільного русла й аневризми ЛШ за даними КВГ у порівнюваних групах

Показник	Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P
Стеноз стовбура ЛВА	59 (30,1 %)	16 (29,1 %)	0,885
Односудинне ураження (без значущого ураження стовбура ЛВА)	13 (6,6 %)	6 (11,0 %)	0,441
Двосудинне ураження (без значущого ураження стовбура ЛВА)	35 (17,9 %)	4 (7,3 %)	0,088
Трисудинне ураження (без значущого ураження стовбура ЛВА)	89 (45,4 %)	29 (52,7 %)	0,420
Аневризма ЛШ	39 (19,9 %)	17 (30,9 %)	0,099*

Примітка. * Статистична значущість точного критерію Фішера.

виконували супутні втручання – пластику МК і ТК (на рівні тенденції). Порівнювані групи не мали значущих відмінностей за тривалістю штучного кровообігу і перетискання аорти. Групи порівняння значуще не відрізнялися за частотою виникнення ПОФП/ТП, а також профілем великих РПУ, серед яких найчастіше реєстрували випадки гострого пошкодження нирок та гострої СН. Водночас група ВНКП характеризувалася більшою сумарною частотою виникнення великих РПУ. Поряд з цим показники тривалості післяопераційної інотропної підтримки (за часто-

тою виявлення пацієнтів з тривалістю > 48 год) і перебування в умовах реанімаційного відділення (за частотою виявлення пацієнтів з тривалістю > 72 год), були більшими в пацієнтів із ВНКП (табл. 5).

Група пацієнтів, у яких виникли ВНКН, характеризувалася гіршою фільтраційною функцією нирок та гіршою систолічною функцією ЛШ у ранній післяопераційний період (табл. 6).

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів ВНКП. Із цієї метою проаналізува-

Таблиця 5

Особливості оперативних втручань, інтра- та післяопераційні показники в порівнюваних групах

Показник		Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P
Кількість імплантованих шунтів	1	12 (6,1 %)	6 (10,9)	0,483
	2	49 (25,0 %)	9 (16,4)	
	3	113 (57,7 %)	34 (61,8)	
	4	20 (10,2 %)	6 (10,9)	
	5	2 (1,0 %)	0	
Венозні шунти		191 (97,5 %)	53 (96,4 %)	0,667
Артеріальні шунти		36 (18,4 %)	9 (16,4 %)	0,732
Пластика ЛШ		39 (19,9 %)	16 (29,1 %)	0,145
Пластика МК		18 (9,2 %)	12 (21,8 %)	0,011
Пластика ТК		8 (4,1 %)	6 (10,9 %)	0,088*
Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація **		0/113	1/45 (2,2 %)	0,112
Тривалість штучного кровообігу, хв		88 (73–108) n=173	95 (75–126 %) n=50	0,125
Тривалість перетискання аорти, хв		20 (15–26) n=172	21 (15–31) n=48	0,296
Великі РПУ в цілому		25 (12,8 %)	14 (25,5 %)	0,022
Інотропна підтримка тривалістю > 48 год **		29/194 (14,9 %)	22/55 (40,0 %)	<0,001
Тривалість перебування в реанімації, год **	< 48	20/195 (10,2 %)	3/55 (5,5 %)	0,022
	48–72	160/195 (82,1 %)	41/55 (74,5 %)	
	> 72 ^z	15/195 (7,7 %)	11/55 (20,0 %)	

Примітка. * Статистична значущість точного критерію Фішера. ** У пацієнтів з доступними даними. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики).

Таблиця 6

Фільтраційна функція нирок та окремі ехокардіографічні показники в ранній післяопераційний період

Показник		Без ВНКП (n=196)	З ВНКП (n=55)	P
Креатинін, мкмоль/л		100 (88–116) n=170	113 (95–142) n=52	0,008
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)		67,3 (55,6–79,1) n=170	60,5 (42,2–72,2) n=52	0,018
ШКФ	≥ 90 мл/(хв · 1,73 м ²)	14/170 (8,2 %)	7/52 (13,5 %)	0,012
	89–60 мл/(хв · 1,73 м ²) ^z	102/170 (60,0 %)	19/52 (36,5 %)	
	< 60 мл/(хв · 1,73 м ²) ^z	54/170 (31,8 %)	26/52 (50,0 %)	
КДО, см ³		128 (105–160)	140 (120–170)	0,013
Індекс КДО, см ³ /м ²		62,0 (52,6–77,3)	72,3 (62,2–84,4)	<0,001
ФВ ЛШ, %		52 (45–58)	42 (36–50)	<0,001
Градації ФВ ЛШ	≥ 50 % ^z	123 (62,8 %)	16 (29,1 %)	<0,001
	40–49 %	51 (26,0 %)	18 (32,7 %)	
	< 40 % ^z	22 (11,2 %)	21 (38,2 %)	

Примітка. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики).

ли показники, які статистично значуще відрізнялися в групах порівняння. Окремі кількісні показники аналізували як рангові, при цьому враховували їхні градації, зазначені у відповідних загальноприйнятих рекомендаціях [18, 21, 27]. Показники, які характеризують операційний та ранній післяопераційний періоди, не аналізували в рамках уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, враховуючи, що вони зале-

жать від клінічних, ехокардіографічних і анатомічних особливостей пацієнтів та обсягу виконаного оперативного втручання. З огляду на сьогоденні дані про те, що передопераційна систолічна функція ЛШ є одним із предикторів РПУ [26, 38], до мультиваріантного аналізу предикторів ВНКП введено саме показник ФВ ЛШ, визначений наприкінці періоду госпітального спостереження.

Таблиця 7

Уні- та мультиваріантний регресійний аналіз предикторів виникнення ВНКП

Параметри	Уніваріантний аналіз						Мультиваріантний аналіз *					
	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)	β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)
Вік **	0,383	0,180	4,549	1	0,033	1,467 (1,032–2,085)	–	–	–	–	–	–
ІМТ ***	–0,474	0,191	6,177	1	0,013	0,623 (0,429–0,905)	–	–	–	–	–	–
СН ІІБ стадії #	0,576	0,251	5,278	1	0,022	1,779 (1,088–2,909)	–	–	–	–	–	–
Постійна форма ФП ##	0,678	0,300	5,116	1	0,024	1,969 (1,095–3,542)	–	–	–	–	–	–
ШКФ ###	0,922	0,264	12,198	1	<0,001	2,513 (1,498–4,216)	0,668	0,287	5,436	1	0,020	1,951 (1,112–3,421)
ПЗР ЛП/ППТ §	1,135	0,245	21,455	1	<0,001	3,111 (1,925–5,029)	0,652	0,275	5,611	1	0,018	1,918 (1,119–3,289)
Регургітація на АК §§	0,659	0,208	10,041	1	0,002	1,933 (1,286–2,905)	–	–	–	–	–	–
Регургітація на МК §§§	0,780	0,202	14,960	1	<0,001	2,181 (1,469–3,237)	–	–	–	–	–	–
Великі РПУ °	0,424	0,188	5,079	1	0,024	1,528 (1,057–2,210)	–	–	–	–	–	–
Індекс КДО ЛШ °°	0,431	0,151	8,102	1	0,004	1,539 (1,144–2,070)	–	–	–	–	–	–
ФВ ЛШ °°°	0,997	0,202	24,436	1	<0,001	2,709 (1,825–4,022)	0,763	0,224	11,565	1	0,001	2,145 (1,382–3,329)

Примітка. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; реф – референтна категорія.

* ВНКП/немає ВНКП: 53/194. Узгодженість моделі з даними: $\chi^2 = 39,976$; df = 3; $P < 0,001$. Прогностична ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,761 (95 % ДІ 0,703–0,813); чутливість 75,5 % (95 % ДІ 61,7–86,2 %), специфічність 63,9 % (95 % ДІ 56,7–70,7 %), правильна класифікація – 66,4 % (при пороговому рівні 0,1842 (обраному з метою досягнення балансу між чутливістю і специфічністю)).

** Градації: ≥ 70 років проти 60–69 років; 60–69 років проти 50–59 років; 50–59 років проти < 49 років.

*** Градації: $\geq 35,0$ г/м² (ожиріння \geq II ступеня) проти 30,0–34,9 г/м² (ожиріння I ступеня); 30,0–34,9 г/м² (ожиріння I ступеня) проти 25,0–29,9 г/м² (надлишкова маса тіла); 25,0–29,9 г/м² (надлишкова маса тіла) проти $\leq 24,9$ г/м².

Проти відсутності СН ІІБ стадії.

Проти відсутності постійної форми ФП.

ВНКП/немає ВНКП: 55/194. Градації: < 60 мл/(хв · 1,73 м²) проти 60–89 мл/(хв · 1,73 м²); 60–89 мл/(хв · 1,73 м²) проти ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²) (уніваріантний аналіз).

§ ВНКП/немає ВНКП: 53/196. Градації: $>$ II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти норми (уніваріантний аналіз).

§§ Проти відсутності регургітації на АК.

§§§ Градації: $>$ II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти норми.

° Проти відсутності РПУ.

°° Наприкінці періоду госпітального спостереження. Градації: III ступінь проти II; II ступінь проти I; I ступінь проти норми.

°°° Наприкінці періоду госпітального спостереження. Градації: < 40 % проти 40–49 %; 40–49 % проти ≥ 50 %.

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу наведені в табл. 7. За даними мультиваріантного аналізу (табл. 7), найбільш значущими предикторами ВНКП упродовж 3-річного спостереження після ізольованого ШВА виявилися такі: гірша систолічна функція ЛШ наприкінці періоду госпітального спостереження (за градаціями показника ФВ ЛШ (< 40 % проти 40–49 % проти ≥ 50 %) [20]: ВШ 2,145 [95 % ДІ 1,382–3,329];

$P=0,001$), гірший початковий функціональний стан нирок (на кожне зниження ШКФ на 30 мл/(хв · 1,73 м²) проти ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²) [16]: ВШ 1,951 [95 % ДІ 1,112–3,421]; $P=0,020$) та більший ПЗР ЛП/ППТ (за градаціями ступеня збільшення [20]: ВШ 1,918 [95 % ДІ 1,119–3,289]; $P=0,018$).

Отже, пацієнти, яким виконане ШВА, з ФВ ЛШ у «сірому» діапазоні (40–49 %) наприкінці періоду госпітального спостереження, мають

ризик ВНКП при 3-річному спостереженні у 2,145 рази вищий за такий в осіб зі збереженою ФВ ЛШ ($\geq 50\%$). Поряд з цим, ризик ВНКП у пацієнтів із ШКФ < 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²) – в 1,287 рази вищий за такий в осіб із ШКФ у діапазоні 60–89 мл/(хв \cdot 1,73 м²). Урешті-решт, ризик ВНКП у пацієнтів з початковим збільшенням ПЗР ЛП/ППТ принаймні 2-го ступеня, в 1,918 рази вищий за такий в осіб зі збільшенням цього показника в межах 1-го ступеня [21].

Встановлені нами незалежні предиктори ВНКП після ШВА у пацієнтів зі стабільною ІХС при 3-річному спостереженні в цілому узгоджуються з результатами проведених на сьогодні досліджень, зокрема в контексті вивчення систолічної функції ЛШ, функціонального стану нирок та геометрії ЛП [1, 4, 7, 11–13, 15, 17, 22, 23, 35, 37].

Прогностична значущість передопераційного функціонального стану нирок у пацієнтів, яким виконали ШВА, була визначена як у більш ранніх [11, 15, 17, 23], так і в нещодавно здійсненому дослідженні [13] за участю 1186 пацієнтів, яким виконали ШВА. Авторами було показано, що показник ШКФ, визначений за формулою СКД-ЕРІ, виявився предиктором смерті від усіх причин, серцево-судинної смерті, ІМ та СН, зокрема після стандартизації за віком і ФВ ЛШ.

ШВА має переваги перед стентуванням вінцевих артерій щодо виживання пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ [33]. Водночас СН зі зниженою ФВ ЛШ є добре відомим прогностичним чинником щодо найближчих і віддалених клінічних подій після ШВА, зокрема смерті [7, 35]. Одним із ключових клінічних аспектів періопераційної стратифікації ризику і ведення пацієнтів є визначення передопераційної ФВ ЛШ, від якої дуже залежить виникнення РПУ [19, 26, 38]. Крім того, в нашому дослідженні звернуто увагу на стан систолічної функції ЛШ наприкінці періоду госпітального спостереження, з огляду на ризик її потенційного погіршення в післяопераційний період у частини пацієнтів [3, 10]. В одному з нещодавніх досліджень [10], 26 % пацієнтів, у яких ФВ ЛШ поліпшилася до рівня $\geq 45\%$, у подальшому продемонстрували погіршення систолічної функції ЛШ і суттєво нижче виживання, порівняно з тими, в кого спостерігали стійке поліпшення ФВ ЛШ упродовж 7-річного періоду спостереження. Отже, важливими складовими оптимізації систолічної функції ЛШ після ШВА мають бути принаймні її ретельний моні-

торинг, а також дотримання принципів раціональної фармакотерапії ГХ, ІХС та СН.

У контексті обговорення прогностичного значення розмірів ЛП (у нашому випадку – ПЗР ЛП/ППТ), заслуговують на увагу нещодавно оприлюднені дані D. Lazzeroni та співавторів [22]. Автори продемонстрували, що індекс об'єму ЛП ≥ 34 мл/м² виявився предиктором великих несприятливих серцево-судинних і церебросудинних подій після кардіохірургічних утручань (зокрема після ШВА), – незалежно від таких факторів, як вік, стать, ЦД, ФП (наприкінці періоду госпітального спостереження) та окремих ехокардіографічних показників (відношення Е/А та ФВ ЛШ). Прогностичне значення розміру ЛП у пацієнтів, яким виконали кардіохірургічні втручання, було також продемонстровано в раніше здійснених дослідженнях [4, 37]. Таким чином, розміри ЛП можуть бути додатковим інструментом стратифікації ризику ВНКП у пацієнтів з ІХС, яким виконане ШВА. Наголосимо, що комбінована кінцева точка в нашому дослідженні не охоплювала випадки ФП, уперше діагностованої на етапі післяопераційного спостереження, а також випадки трансформації доопераційної ФП у постійну форму.

Отримані нами результати, а також наявні дані щодо прогностичного значення показника ШКФ у виникненні як РПУ, так і ВНКП після ШВА [11, 13, 15, 17, 23, 29], свідчать про важливість корекції чинників ризику і коморбідних станів, що можуть призводити до погіршення функціонального стану нирок, – як у рамках передопераційної стратифікації ризику, так і на етапі післяопераційного спостереження. Подібний підхід повинен реалізовуватися і з огляду на прогностичне значення розмірів ЛП щодо виникнення ВНКП [4, 22, 37], а також враховувати дані про підвищення ймовірності виникнення і прогресування ФП, своєю чергою, асоційованої з ризиком серцево-судинних ускладнень [19]. За відсутності сприятливої динаміки ФВ ЛШ протягом періоду госпітального спостереження особливе значення мають ретельний моніторинг стану пацієнтів на амбулаторному етапі, а також забезпечення прихильності і своєчасна корекція базисної медикаментозної терапії.

Певними обмеженнями нашого дослідження є його обсерваційний характер, ретроспективне формування альтернативних груп, залучення даних лише одного кардіохірургічного центру, а також неможливість повною мірою екстраполю-

вати отримані результати на популяцію пацієнтів, яким виконують поєднані операції ШВА і протезування клапанів серця. Обмеженням можна також вважати відсутність достатньої кількості даних щодо індексу об'єму ЛП. Утім виявлені нами найбільш значущі предиктори ВНКП після ізольованого ШВА узгоджуються з даними літератури і є доступними для визначення в рутинній клінічній практиці.

Висновки

Гірша доопераційна фільтраційна функція нирок, більший доопераційний розмір лівого передсердя (за показником відношення передньозаднього розміру лівого передсердя / площа поверхні тіла), а також гірша систолічна функція лівого шлуночка наприкінці періоду госпітального спостереження виявилися незалежними предикторами великих несприятливих клінічних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця після ізольованого шунтування вінцевих артерій за умов реальної клінічної практики. Ці результати повинні бути враховані при визначенні частоти моніторингу стану пацієнтів після операції шунтування вінцевих артерій та шляхів диференційованої профілактики несприятливих подій при тривалому спостереженні.

Конфлікту інтересів немає.

Внесок авторів: збір матеріалу, огляд літератури, написання проекту статті – О.Є.; статистична обробка даних – К.М.; критичний огляд матеріалу щодо змісту – О.Ж., Б.Т.

Література

- Aksut B., Starling R., Kapadia S. Stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction: The role of revascularization // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2017.– Vol. 90 (5).– P. 777–783. doi: 10.1002/ccd.27175.
- Andersson B., She L., Tan R.S. et al. The association between blood pressure and long-term outcomes of patients with ischaemic cardiomyopathy with and without surgical revascularization: an analysis of the STICH trial // *Eur. Heart J.* 2018.– Vol. 39 (37).– P. 3464–3471. doi: 10.1093/eurheartj/ehy438.
- Basuray A., French B., Ky B. et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers and outcomes // *Circulation.* 2014.– Vol. 129 (23).– P. 2380–2387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
- Castelvecchio S., Ranucci M., Bandera F. et al. The additional prognostic value of left atrial volume on the outcome of patients after surgical ventricular reconstruction // *Ann. Thorac. Surg.*– 2013.– Vol. 95 (1).– P. 141–147. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.024.
- Chang M., Lee C.W., Ahn J.M. et al. Predictors of long-term outcomes after bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2017.– Vol. 90 (2).– P. 177–185. doi: 10.1002/ccd.26927.
- Cui K.Y., Lyu S.Z., Song X.T. et al. Long term outcomes of drug-eluting stent versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis // *J. Geriatr. Cardiol.*– 2018.– Vol. 15 (2).– P. 162–172. doi: 10.11909/j.issn.1671–5411.2018.02.009.
- Dalén M., Lund L.H., Ivert T. et al. Survival After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Preoperative Heart Failure and Preserved vs Reduced Ejection Fraction // *JAMA Cardiol.*– 2016.– Vol. 1 (5).– P. 530–538. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1465.
- Daviewala P.M., Leontyev S., Garbade J. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery with bilateral internal thoracic arteries: the Leipzig experience // *Ann. Cardiothorac. Surg.*– 2018.– Vol. 7 (4).– P. 483–491. doi: 10.21037/acs.2018.06.15.
- Daviewala P.M. Current outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting: evidence from real world practice // *J. Thorac. Dis.*– 2016.– Vol. 8 (Suppl. 10).– P. S772–S786. doi: 10.21037/jtd.2016.10.102.
- De Groote P., Fertin M., Pentiah A. et al. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after beta-blocker therapy // *Circ Heart Fail.*– 2014.– Vol. 7.– P. 434–439. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000813.
- Domoto S., Tagusari O., Nakamura Y. et al. Preoperative estimated glomerular filtration rate as a significant predictor of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting in Japanese patients // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2014.– Vol. 62 (2).– P. 95–102. doi: 10.1007/s11748-013-0306-5.
- Gatti G., Maschietto L., Dell'Angela L. et al. Predictors of immediate and long-term outcomes of coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *Heart Vessels.*– 2016.– Vol. 31 (7).– P. 1045–1055. doi: 10.1007/s00380-015-0714-9.
- Gelsomino S., Del Pace S., Parise O. et al. Impact of renal function impairment assessed by CKDEPI estimated glomerular filtration rate on early and late outcomes after coronary artery bypass grafting // *Int. J. Cardiol.*– 2017.– Vol. 227.– P. 778–787. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.059.
- Hickey G.L., Grant S.W., Cosgriff R. et al. Clinical registries: governance, management, analysis and applications // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2013.– Vol. 44 (4).– P. 605–614. doi: 10.1093/ejcts/ezt018.
- Holzmann M.J., Gardell C., Jeppsson A., Sartipy U. Renal dysfunction and long-term risk of heart failure after coronary artery bypass grafting // *Am. Heart J.* 2013.– Vol. 166 (1).– P. 142–149. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.005.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant.*– 2013.– Vol. 48 (3).– P. 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Kangasniemi O.P., Mahar M.A., Rasinaho E. et al. Impact of estimated glomerular filtration rate on the 15-year outcome after coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2008.– Vol. 33 (2).– P. 198–202. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.11.002.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int.* 2012.– Vol. 2.– P. 1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2893–2962. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- Kulik A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2017.– Vol. 32 (6).– P. 707–714. doi: 10.1097/HCO.0000000000000458.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.e14.

doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

22. Lazzeroni D., Gaibazzi N., Bini M. et al. Prognostic value of new left atrial volume index severity partition cutoffs after cardiac rehabilitation program in patients undergoing cardiac surgery // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 35. doi: 10.1186/s12947-016-0077-0.

23. Marui A., Okabayashi H., Komiya T. et al. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 638–643. doi: 10.1093/icvts/ivt254.

24. Nicolini F., Fortuna D., Contini G.A. et al. The impact of age on clinical outcomes of coronary artery bypass grafting: long-term results of a real-world registry // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9829487. doi: 10.1155/2017/9829487. Epub 2017 Dec 20.

25. Park D.W., Ahn J.M., Yun S.C. et al. Ten-year outcomes of stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 14. P. S0735-1097(18)38407-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.012. [Epub ahead of print].

26. Pieri M., Belletti A., Monaco F. et al. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction // *BMC. Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 97. doi: 10.1186/s12871-016-0271-5.

27. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18 (8). – P. 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.

28. Ram E., Goldenberg I., Kassif Y. et al. Real-life characteristics and outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: data from the prospective Multi-vessel Coronary Artery Disease (MULTICAD) Israeli Registry // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2018. – Vol. 54 (4). – P. 717–723. doi: 10.1093/ejcts/ezy115.

29. Rydén L., Sartipy U., Evans M., Holzmann M.J. Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting and Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130 (23). – P. 2005–2011. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010622.

30. Shiomi H., Yamaji K., Morimoto T. et al. Very long-term (10 to 14 year) outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary

artery disease in the bare-metal stent era // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 9 (8). pii: e003365. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003365.

31. Smart N.A., Dieberg G., King N. Long-term outcomes of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 (9). – P. 983–91. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.049.

32. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M. et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2018. – Vol. 53 (1). – P. 5–33. doi: 10.1093/ejcts/ezx314.

33. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2018. – Vol. 27. doi: 10.1093/ejcts/ezy289. [Epub ahead of print].

34. Su C.S., Chen Y.W., Shen C.H. et al. Clinical outcomes of left main coronary artery disease patients undergoing three different revascularization approaches // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97 (7). – P. e9778. doi: 10.1097/MD.0000000000009778.

35. Sun L.Y., Tu J.V., Bader Eddeen A., Liu P.P. Prevalence and Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting in Women and Men With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (12). pii: e008902. doi: 10.1161/JAHA.118.008902.

36. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.

37. Temporelli P.L., Scapellato F., Corrà U. et al. Perioperative and postoperative predictors of outcome in patients with low ejection fraction early after coronary artery bypass grafting: the additional value of left ventricular remodeling // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2008. – Vol. 15 (4). – P. 441–447. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f73501.

38. Wrobel K., Stevens S.R., Jones R.H. et al. Influence of Baseline Characteristics, Operative Conduct and Postoperative Course on 30-day Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting among Patients with Left Ventricular Dysfunction: Results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132 (8). – P. 720–730. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.

Надійшла 11.11.2018 р.

Предикторы больших неблагоприятных клинических событий после шунтирования венечных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наблюдении в течение трех лет

О.А. Епанчинцева^{1,2}, К.А. Михалев³, О.И. Жаринов², Б.М. Годуров^{1,2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ України», Киев

² Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного управления делами, Киев

Цель работы – установить предикторы возникновения поздних больших неблагоприятных клинических событий (БНКС) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после изолированного шунтирования венечных артерий при наблюдении в течение трех лет.

Материал и методы. В обсервационное одноцентровое исследование включили 251 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (средний возраст (62±9) лет; 218 (86,9 %) мужчин и 33 (13,1 %) женщины) после выполнения изолированного шунтирования венечных артерий. С момента окончания госпитального периода и до трех лет после ШВА у 251 пациента зарегистрированы следующие БНКС: смерть – 11 (4,4 %) случаев (из них 9 – связаны с сердечно-сосудистыми причинами); инфаркт миокарда – 4 (1,6 %); нестабильная стенокардия –

11 (4,4 %); інсульт – 5 (2,0 %); декомпенсація серцевої недостаточності – 20 (8,0 %); стойкая желудочковая тахикардия – 3 (1,6 %); повторная реваскуляризация миокарда – 10 (4,0 %); тромбоемболия периферических артерий – 1 (0,4 %). В итоге БНКС произошли у 55 (21,9 %) пациентов.

Результаты. По данным унивариантного анализа, БНКС ассоциировались с такими исходными показателями: возраст, индекс массы тела, сердечная недостаточность IIБ стадии, постоянная форма фибрилляции предсердий, расчетная скорость клубочковой фильтрации, отношение переднезаднего размера левого предсердия к площади поверхности тела (ПЗР ЛП/ППТ), индекс конечнодиастолического объема левого желудочка (ЛЖ), регургитация на аортальном и митральном клапанах, фракция выброса ЛЖ, перенесенные большие ранние послеоперационные осложнения. В мультивариантном анализе независимыми предикторами БНКС были: худшая систолическая функция ЛЖ в конце периода госпитального наблюдения (по градациям показателя фракции выброса ЛЖ (< 40 % по сравнению с 40–49 % по сравнению с ≥ 50 %): отношение шансов (ОШ) 2,145 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,382–3,329), P=0,001); худшее исходное функциональное состояние почек (на каждое снижение скорости клубочковой фильтрации на 30 мл/(мин · 1,73 м²) по сравнению с ≥ 90 мл/(мин · 1,73 м²): ОШ 1,951 (95 % ДИ 1,112–3,421); P=0,020) и больший ПЗР ЛП/ППТ (по градациям степени увеличения: ОШ 1,918 (95 % ДИ 1,119–3,289); P=0,018).

Выводы. Поздние БНКС после ШКА у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наблюдении в течение трех лет ассоциированы с худшей дооперационной фильтрационной функцией почек, большим дооперационным размером левого предсердия, а также худшей систолической функцией ЛЖ в конце периода госпитального наблюдения. Полученные результаты должны учитываться при определении частоты мониторинга состояния пациентов после операции шунтирования венечных артерий и путей дифференцированной профилактики поздних сердечно-сосудистых исходов.

Ключевые слова: шунтирование венечных артерий, поздние большие неблагоприятные клинические исходы, ишемическая болезнь сердца.

Predictors of major adverse outcomes in patients with stable coronary artery disease after coronary artery bypass grafting at three years follow-up

O.A. Yepanchintseva^{1,2}, K.O. Mikhailiev³, O.J. Zharinov², B.M. Todurov^{1,2}

¹Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

The aim – to establish predictors of late major adverse outcomes (MAOs) in patients (pts) with stable coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass grafting (CABG) at three years follow-up.

Material and methods. An observational single-center study included 251 consecutive pts with stable CAD (mean age (61±9) years, 218 (86.9 %) males, 33 (13.1 %) females), after isolated CABG. At three years follow-up, MAOs were registered: death – 11 (4.4 %) cases (among them – 9 cardiovascular death cases); myocardial infarction – 4 (1.6 %); unstable angina – 11 (4.4 %); stroke – 5 (2.0 %); heart failure (HF) decompensation – 20 (8.0 %); sustained ventricular tachycardia – 3 (1.6 %); repeated myocardial revascularization – 10 (4.0 %); peripheral artery embolism – 1 (0.4 %). In total, MAOs occurred in 55 (21.9 %) pts.

Results. At univariate analysis, MAOs were related to the following parameters: age; body mass index; HF IIB stage; permanent AF; estimated glomerular filtration rate (eGFR); left atrium antero-posterior dimension, indexed by body surface area (LAD/BSA); left ventricular (LV) end-diastolic volume index; aortic and mitral valve regurgitation; LV ejection fraction (EF); and early major postoperative complications. At multivariate analysis, the independent predictors of MAOs were following: worse LV systolic function at discharge (by LV EF grades (< 40 % vs 40–49 % vs ≥ 50 %): odds ratio (OR) 2.145 (95 % confidence interval (CI) 1.382–3.329); P=0,001); worse eGFR at baseline (per each 30 ml/(min · 1.73 м²) decrease vs ≥ 90 ml/(min · 1,73 м²): OR1.951 (95 % CI 1.112–3.421); P=0.020) and larger LAD/BSA (by degrees of enlargement: OR 1.918 (95 % CI 1.119–3.289); P=0.018).

Conclusions. At three years follow-up, MAOs in pts with stable CAD after CABG were associated with worse baseline filtration kidney function, larger baseline LAD, and worse LV systolic function at discharge. Independent predictive value of baseline eGFR and LAD, and LV EF at discharge should be taken into account while planning the postoperative follow-up schedule, as well as individualized prevention of late cardiovascular outcomes.

Key words: coronary artery bypass grafting, late major adverse clinical outcomes, coronary artery disease.

Вплив статинів на показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

О.М. Ломаковський

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: статини, імунне запалення, вихідний рівень

У кількох дослідженнях показано, що ефект лікарського препарату може залежати від вихідного стану пацієнта або вихідних показників, на які спрямована дія препарату. За даними CIBIS II і MERIT-HF, прийом β -адреноблокаторів при помірній серцевій недостатності супроводжувався зниженням абсолютного ризику смерті на 4,3 % (NNT=23), а при вираженій серцевій недостатності – на 7,1 % (NNT=14). Ступінь антигіпертензивного ефекту моксонідину корелював з вихідним рівнем артеріального тиску [8].

Гіполіпідемічна ефективність фібраторів показана в кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, причому найбільш вираженим отриманий ефект був у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Так, у дослідженні FIELD ефект фенофібрату був незначним у загальній популяції (зниження ризику серцево-судинних подій на 11 %; $P=0,16$), але забезпечив значне зниження серцево-судинного ризику у хворих з атерогенною дисліпідемією – на 27 % [7].

У дослідженні ACCORD-Lipid [1] у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією зазначалося зниження ризику небажаних наслідків на 31 % ($P=0,03$), у той час як у загальній досліджуваній популяції показник знизився лише на 8 % ($P=0,32$). У більш ранньому дослідженні із застосуванням гемфіброзилу [11] через 5 років терапії ризик коронарних подій, що знизився в загальній популяції на 34 % ($P<0,02$), у групі хворих із ожирінням і атерогенною дисліпідемією зменшився на 78 % ($P=0,002$).

Аналогічні результати отримано в дослідженнях VIP [12] і VA-HIT [5] для безафібрату і гемфіброзилу відповідно. Аналіз результатів показав, що фактором, який визначав загальну ефективність терапії фібратами в наведених дослідженнях, була кількість пацієнтів з атерогенною дисліпідемією. Результати клінічних досліджень підтверджуються даними метааналізів. В одному з них [6] на тлі терапії фібратами виявлено зниження на 35 % ризику серцево-судинних подій у хворих із дисліпідемією порівняно зі зниженням на 6 % ризику у хворих з нормальними рівнями ліпідів.

За даними TNT [9] і GREACE [2], хворі на ІХС з метаболічним синдромом або з цукровим діабетом отримують більше користі від статинів, ніж хворі на ІХС без обмінних порушень або з резистентністю до інсуліну.

Велику ліпідознижувальну активність статинів у поєднанні з езетимібом спостерігали в пацієнтів з високими вихідними рівнями загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [10].

Мета роботи – визначити вплив статинів на нормалізацію показників імунного запалення залежно від їх вихідних порушень у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Матеріал і методи

Обстежено 54 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією. У всіх них досліджено венозну

кров, яку брали натщесерце до та після двохмісячного лікування аторвастатином у дозі 20 мг на добу (n=22), або ловастатином у дозі 40 мг на добу (n=12), або симвастатином у дозі 40 мг на добу (n=20). Діагноз стабільної стенокардії напруження встановлювали за даними незмінних клінічних виявів типової стенокардії впродовж останніх двох місяців, позитивного результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Рівні фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові та культурі моноклональних клітин визначали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням пероксидази хрому. Як індикаторні ферменти застосовували набір реагентів ProCon (Росія).

Для кількісного визначення вмісту ІЛ-8, ІЛ-10 у плазмі крові та супернатантах моноклеарних клітин імуноферментним методом використовували ензимозв'язаний імуносорбентний ELISA-набір виробництва Amersham (США), Biosource (Канада) та Diaclone (Франція).

Рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові встановлювали за допомогою наборів DAI (США) та Diagnostic Automation (Канада) для твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу.

Для кількісного визначення антитіл до окиснених ЛПНЩ у сироватці крові використовували набори для імуноферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Кількість клітин із CD40-рецепторами визначали на проточному цитофлуориметрі (Becton Dickinson, США) з використанням моноклональних антитіл (Caltag, США). Функціонально-метаболичну активність нейтрофілів і моноцитів оцінювали за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесту) [4].

Кількість клітин основної популяції та субпопуляцій лімфоцитів визначали методом лазерної проточної цитофлуориметрії на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan у прямому імунофлуоресцентному тесті за допомогою моноклональних антитіл Becton Dickinson (США) [3].

Результати обробляли з використанням пакета для статистичного аналізу Statistica 7. Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Для порівняння

двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При порівнянні двох пов'язаних між собою груп за кількісною ознакою використовували критерій Вілкоксона для парних порівнянь. При $P < 0,05$ проводили попарне порівняння груп за допомогою тесту Манна – Уїтні з використанням поправки Бонферроні при оцінюванні значення P . При оцінюванні якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для порівняння частот бінарної ознаки у двох незалежних групах проводили аналіз таблиць спряження 2×2 з використанням двостороннього критерію Фішера. Для порівняння частот бінарної ознаки у двох залежних групах проводили аналіз таблиць 2×2 з використанням критерію МакНемара χ^2 . Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення P . При порівнянні двох коефіцієнтів кореляції різницю оцінювали за значенням P .

Результати та їх обговорення

Аналіз клітинної ланки адаптивного імунітету в загальній групі показав, що рівень у крові Т-лімфоцитів у динаміці до та після двохмісячного лікування статинами становив відповідно 70 (64–73) та 69 (65–74) % ($P=0,70$), Т-хелперів – 37 (33–43) та 43 (38–46) % ($P=0,12$), Т-супресорів – 29 (20–31) та 27 (21–33) % ($P=0,33$), імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) – 1,4 (1,1–1,8) та 1,5 (1,2–2,1) ум. од. ($P=0,45$), рівень синтезу γ -інтерферону Т-лімфоцитами – 11 (3–32) та 7 (5–16) пг/мл ($P=0,41$), кількість лімфоцитів з активацією до апоптозу – 25 (15–30) та 26 (18–33) % ($P=0,93$). Таким чином, прийом статинів протягом двох місяців не впливав на клітинну ланку набутого імунітету.

Аналіз гуморальної ланки адаптивного імунітету в загальній групі показав, що рівень антитіл до окиснених ЛПНЩ у крові до та після двохмісячного лікування статинами становив відповідно 215 (129–688) та 230 (130–608) ум. од. ($P=0,29$), антитіл до тканин пошкодженого міокарда – 10 (10–20) та 10 (10–15) ум. од. ($P=0,86$), антитіл до тканин аорти – 0 (0–10) та 10 (0–10) ум. од. ($P=0,83$), В-лімфоцитів – 11 (9–13) та 9 (8–13) % ($P=0,30$), ІЛ-10 у моноклеарах крові –

Таблиця 1

Вихідні рівні та відсоток зниження показників імунного запалення у хворих на стабільну ІХС при лікуванні статинами (медіана)

Показник	ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ФНП- α , пг/мл		С-РБ, мг/л	
	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження
Контроль	935		885		56		1,5	
Аторвастатин	4800	88	1850	11	180	38	3,5	6
Ловастатин	4686	1	3635 ^{°°}	1	1076 ^{°°}	87*	3,7	30*
Симвастатин	2150 ^{°°##}	72*	3290 ^{°°}	30*	174 [#]	51	6,5 [°]	32

Примітка. * Зниження порівняно з показником до лікування статистично значуще ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні аторвастатином: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,001$; °°° $P < 0,0001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні ловастатином: # $P < 0,001$; ## $P = 0,0002$.

741 (60–1350) та 152 (22–740) пг/мл ($P = 0,001$), імуноглобуліну Е – 25 (15–34) та 21 (11–29) МО/мл ($P = 0,24$), CD40 – 8,6 (6,8–13,4) та 8,6 (6,8–13,5) % ($P = 0,51$). Це свідчить про зниження активності протизапального ІЛ-10 при лікуванні статинами.

Аналіз дії статинів на гуморальну ланку неспецифічної резистентності в загальній групі показав статистично значуще зниження в мононуклеарних клітинах синтезу прозапальних ІЛ-8 з 2940 (1840–3420) до 2315 (1720–3250) пг/мл ($P = 0,005$), ФНП- α – з 200 (98–460) до 92 (64–214) пг/мл ($P = 0,046$). Незмінними залишилися рівні спонтанного ІЛ-6 – 2717 (1400–4630) та 2900 (563–4908) пг/мл ($P = 0,90$), С-РБ – 4,2 (2,7–7,0) та 4,0 (2,3–7,0) мг/л ($P = 0,33$), циркулюючих імунних комплексів – 75 (65–105) та 80 (60–100) од. опт. щільн. ($P = 0,77$) відповідно. Можна засвідчити зниження синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α) під впливом статинів.

Фагоцитарна активність моноцитів та нейтрофілів крові на тлі дії статинів у загальній групі змінилася таким чином: активність моноцитів за спонтанним НСТ-тестом зменшилася з 13 (10–16) до 10 (7–14) % ($P = 0,01$), за індукованим НСТ-тестом – з 16 (11–20) до 13 (10–16) % ($P = 0,004$). Функціональний резерв нейтрофілів мав значну тенденцію до збільшення – з 14 (3–25) до 18 (7–28) % ($P = 0,09$). Кількість натуральних кілерів мала тенденцію до зменшення – з 11,5 (10,4–14,7) до 11,3 (7,8–14,7) % ($P = 0,11$). Тобто активність фагоцитарної ланки імунного захисту під впливом статинів суттєво зменшувалася.

Таким чином, у загальній групі вплив статинів на показники імунного запалення виявлено лише щодо ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10, активності моноцитів.

Для порівняння дії окремих статинів в еквівалентних дозах на імунний статус проведено ана-

ліз впливу аторвастатину, ловастатину та симвастатину на показники імунної системи у хворих на ІХС через два місяці лікування (табл. 1). Встановлено, що аторвастатин, ловастатин та симвастатин змінювали синтез мононуклеарами прозапальних ІЛ-6 відповідно на 88 % ($P = 0,39$), на 1 % ($P = 0,11$) та на 72 % ($P = 0,02$); ІЛ-8 – на 11 % ($P = 0,12$), на 1 % ($P = 0,69$) та на 30 % ($P = 0,01$); ФНП- α – на 38 % ($P = 0,90$), на 87 % ($P = 0,03$) та на 51 % ($P = 0,10$); С-РБ – на 6 % ($P = 0,22$), на 30 % ($P = 0,05$) та на 32 % ($P = 0,09$).

Це свідчить про перевагу позитивної дії симвастатину та ловастатину порівняно з аторвастатином в еквівалентних дозах на показники імунного запалення, а саме на прозапальні цитокіни. Але вихідні рівні досліджуваних показників у групах прийому різних статинів не були однакові.

При зіставленні дії аторвастатину, ловастатину та симвастатину на показники гуморальної ланки адаптивного імунітету (табл. 2) виявлено зміну рівня антитіл до окиснених ЛПНЩ відповідно на 16 % ($P = 0,15$), на 13 % ($P = 0,72$) та на 12 % ($P = 0,12$); ІЛ-10 – на 115 % ($P = 1,0$), на 55 % ($P = 0,09$) та на 87 % ($P = 0,002$); CD40 – на 59 % ($P = 0,04$), на 13 % ($P = 0,67$), на 62 % ($P = 0,03$), що свідчить про більший вплив симвастатину на показники гуморального адаптивного імунітету, ніж аторвастатину та ловастатину в еквівалентних дозах. Але вихідні показники статистично значуще відрізнялися в групах аторвастатину, ловастатину та симвастатину.

Не виявлено суттєвих змін Т-клітинного адаптивного імунітету під впливом аторвастатину та симвастатину. Так, загальна кількість Т-лімфоцитів під впливом цих препаратів змінилася відповідно на 7 % ($P = 0,09$) та 5 % ($P = 0,15$), Т-хелперів – на 11 % ($P = 0,74$) та 22 % ($P = 0,22$), Т-супресорів – на 7 % ($P = 0,09$) та 14 % ($P = 0,87$), імунорегуляторного індексу – на 7 % ($P = 0,09$) та

Таблиця 2

Вихідні рівні та відсоток зниження показників гуморальної ланки адаптивного імунітету у хворих на стабільну ІХС при лікуванні статинами (медіана)

Показник	Окиснені ЛПНЩ, ум. од./мл		ІЛ-10, пг/мл		CD40, %	
	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження	До лікування	% зниження
Контроль	159		129		7	
Аторвастатин	553	16	129	115	17	59*
Ловастатин	202°	13	195	55	8°	13
Симвастатин	166°°	12	1340°°°#	87*	14	62*

Примітка. * Зниження порівняно з показником до лікування статистично значуще ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні аторвастатином: ° $P < 0,05$; °° $P = 0,006$; °°° $P = 0,0001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при лікуванні ловастатином: # $P = 0,0001$.

Таблиця 3

Вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих на стабільну ІХС (медіана)

Показник	С-РБ, мг/л		ФНП-α, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл	
	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни
Контроль	1,5		56		935		885		129	
Помірно підвищений вихідний рівень	2,4	+46*	98	-8	1400	-18	1840	+5	60	+10
Значно підвищений вихідний рівень	6,9°	-41*	460°	-74*	4280°	+6	3410°	-12*	1350°	-88*

Примітка. * Зміни порівняно з показником до лікування статистично значущі ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів з помірно підвищеним його вихідним рівнем: ° $P = 0,0001$.

1 % ($P = 0,80$), схильних до апоптозу лімфоцитів – на 48 % ($P = 0,87$) та 4 % ($P = 0,90$).

Вивчення динаміки фагоцитарної активності нейтрофілів як показника неспецифічної запальної реакції свідчило про зниження на тлі лікування аторвастатином та симвастатином функціональної активності нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом відповідно на 3 % ($P = 0,83$) та 11 % ($P = 0,03$), підвищення функціонального резерву нейтрофілів на 214 % ($P = 0,007$) та 13 % ($P = 0,40$), зниження функціональної активності моноцитів на 14 % ($P = 0,26$) та 32 % ($P = 0,001$). Не виявлено змін кількості натуральних кілерів (CD16) на тлі лікування аторвастатином ($P = 0,97$) та симвастатином ($P = 0,06$). Відзначено зниження на тлі лікування симвастатином кількості нейтрофілів з негативною активацією (CD95) на 29 % ($P = 0,01$). Це свідчить про більшу позитивну дію на фагоцитарну активність нейтрофілів симвастатину (40 мг на добу) порівняно з аторвастатином (20 мг на добу).

Застосування симвастатину в дозі 40 мг на добу протягом двох місяців більш позитивно впливало на показники імунного запалення (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α, ІЛ-10, С-РБ), адаптивного гуморального імунітету (CD40), фагоцитарну

активність моноцитів та нейтрофілів, ніж прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу та ловастатину в дозі 40 мг на добу. Стверджувати про більшу ефективність симвастатину було б завчасно, бо вихідні рівні досліджуваних показників статистично значуще відрізнялися в групах аторвастатину, ловастатину та симвастатину.

З урахуванням вищенаведеного було досліджено вплив статинів на гуморальні та клітинні показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня.

Аналіз впливу статинів на гуморальні фактори імунного запалення (табл. 3) показав, що у хворих на стабільну ІХС з помірно підвищеним вихідним рівнем С-РБ у крові статини при застосуванні протягом двох місяців змінювали його рівень з 2,4 (1,8–3,2) до 3,5 (1,6–5,7) мг/л ($P = 0,007$) (+46 %), а при високому вихідному рівні – з 6,9 (5,3–10,2) до 4,1 (2,7–8,2) мг/л ($P = 0,005$) (-41 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем С-РБ та виразністю його зміни в процесі лікування статинами дорівнював 0,61 ($P = 0,00001$).

У хворих на стабільну ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ФНП-α в мононуклеарах крові статини змінювали їх рівні

Таблиця 4

Вплив статинів на клітинні фактори імунного запалення при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих на стабільну ІХС (медіана)

Показник	Активність моноцитів ¹ , %		CD4, %		CD8, %		Тх/Тс, ум. од.	
	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни
Контроль	12		40		27		1,4	
Помірно змінений вихідний рівень	10	-20	43	0	31	-13	1,7	-6*
Значно змінений вихідний рівень	16°	-19*	32°	+31*	22°	+14*	1,1°	+18*

Примітка. ¹ За спонтанним НСТ-тестом. * Зміни порівняно з показником до лікування статистично значущі ($P < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів з помірно зміненим його вихідним рівнем: ° $P = 0,0001$.

відповідно з 98 (80–130) до 90 (64–202) пг/мл ($P = 0,25$) (-8 %) та з 460 (280–1076) до 118 (85–296) пг/мл ($P = 0,003$) (-74 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ФНП- α та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив 0,69 ($P = 0,00001$).

У групі хворих з помірно підвищеним вихідним спонтанним рівнем ІЛ-6 у мононуклеарах крові статини змінювали його рівень з 1400 (940–1880) до 1232 (450–3850) пг/мл ($P = 0,20$) (-18 %), а при високому вихідному рівні – з 4280 (3160–5000) до 4543 (1250–5856) пг/мл ($P = 0,18$) (+6 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-6 та виразністю його зміни при лікуванні статинами дорівнював 0,36 ($P = 0,019$).

При помірно підвищеному вихідному спонтанному рівні ІЛ-8 у мононуклеарах крові лікування статинами змінювало його рівень з 1840 (920–2410) до 1935 (1010–2420) пг/мл ($P = 0,74$) (+5 %), а при високому вихідному рівні – з 3410 (3290–3640) до 2998 (2200–3397) пг/мл ($P = 0,008$) (-12 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-8 та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив 0,32 ($P = 0,04$).

У хворих на ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ІЛ-10 у мононуклеарах крові статини змінювали їх рівні відповідно з 60 (22–503) до 66 (10–428) пг/мл ($P = 0,87$) (+10 %) та з 1350 (1084–1676) до 160 (130–1084) пг/мл ($P = 0,0005$) (-88 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-10 та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив 0,77 ($P = 0,00001$).

Таким чином, вплив статинів на гуморальні фактори імунного запалення (С-РБ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект статинів ($R = 0,32 - 0,77$; $P = 0,04 - 0,00001$).

Аналіз впливу статинів на фагоцитарну ланку імунітету (табл. 4) показав, що у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією з помірно зміненою вихідною активністю моноцитів (за спонтанним НСТ-тестом моноцитів) застосування статинів змінювало його рівень з 10 (7–11) до 8 (7–12) % ($P = 0,66$) (-20 %), а при значно зміненому вихідному рівні – з 16 (14–20) до 13 (9–17) % ($P = 0,01$) (-19 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем активності моноцитів та виразністю його зміни в процесі лікування статинами дорівнював 0,51 ($P = 0,0001$).

У хворих на стабільну ІХС з нормальним та низьким вихідним рівнем Т-хелперів (CD4) статини змінювали їх рівні відповідно з 43 (41–47) до 43 (38–46) % ($P = 0,33$) (0 %) та з 32 (28–35) до 42 (38–47) % ($P = 0,006$) (+31 %). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем Т-хелперів та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив -0,63 ($P = 0,0002$).

При нормальному та низькому вихідному рівні Т-супресорів (CD8) статини змінювали їх рівні відповідно з 31 (29–33) до 27 (21–36) % ($P = 0,43$) (-13 %) та з 22 (19–26) до 25 (21–32) % ($P = 0,039$) (+14 %). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем Т-супресорів та виразністю його зміни при лікуванні статинами становив -0,46 ($P = 0,010$).

У групах хворих з низьким та високим вихідним рівнем імунорегуляторного індексу (Тх/Тс) статини змінювали його рівень відповідно з 1,1 (0,9–1,3) до 1,3 (1,1–2,2) ум. од. ($P = 0,05$) (+18 %) та з 1,7 (1,6–2,3) до 1,6 (1,4–1,8) ум. од. ($P = 0,003$) (-6 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем Тх/Тс та виразністю його зміни в процесі лікування статинами становив -0,74 ($P = 0,00001$).

Таким чином, вплив статинів на клітинні (моноцити, Т-хелпери, Т-супресори, Тх/Тс) фактори імунного запалення прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений

вихідний рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект однакової дози статинів ($R=0,46-0,74$; $P=0,010-0,00001$).

Висновки

1. Статини впливають на адаптивну та вроджену ланки імунітету у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

2. Вплив статинів на гуморальні (С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни 6, 8, 10) та клітинні (моноцити, Т-хелпери, Т-супресори, Т-хелпери/Т-супресори) фактори імунного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця прямо залежить від вихідного рівня фактора. Що більше змінений вихідний рівень показника щодо контролю, то сильніший нормалізаційний ефект однакової дози статинів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med.– 2010.– Vol. 362.– P. 1563–1574. doi: 10.1056/nejmoa1001282.
2. Athyros V., Mikhailidis D., Liberopoulos E. et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study // Nephrol. Dial. Transplant.– 2007.– Vol. 22.– P. 118–127. doi: 10.1093/ndt/gfl538/

3. Fernandez-Botran R., Vetvicka V. Advanced Methods in Cellular Immunology // CRC Press, 2000.– P. 192.
4. Park B., Fikring S., Smithwick B. Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils // Lancet.– 1968.– N 2.– P. 532–534.
5. Robins S., Collins D., Wittes J. et al. VA-HIT Study Group: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial // JAMA.– 2001.– Vol. 285.– P. 1585–1591. doi: 10.1001/jama.285.12.1585.
6. Sacks F., Carey V, Fruchart J. Combination lipid therapy in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.– 2010.– Vol. 363.– P. 692–694. doi: 10.1056/NEJMc1006407.
7. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study // Diabetes Care.– 2009.– Vol. 32.– P. 493–498. doi:10.2337/dc08-1543.
8. Sharma A., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // J. Hum. Hypertens.– 2004.– Vol. 9.– P. 666–675. doi:10.1038/sj.jhh.1001676.
9. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study // Diabetes Care.– 2006.– Vol. 29.– P. 1220–1226. doi:10.2337/dc05-2465.
10. Shigematsu E. et al. Efficacy of Ezetimibe is associated with gender and baseline lipid levels in patients with type 2 DM // J. Arterioscler. Thromb.– 2012.– Vol. 19.– P. 13–16.
11. Tenkanen L., Manttari M., Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study // Circulation.– 1995.– Vol. 92.– P. 1779–1785.
12. The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 21–27.

Надійшла 21.09.2018 р.

Влияние статинов на показатели иммунного воспаления в зависимости от их исходного уровня у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

А.Н. Ломаковский

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

Цель работы – определить нормализующий эффект статинов на показатели иммунного воспаления в зависимости от их исходных нарушений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 54 больных ИБС со стабильной стенокардией, у которых натощак бралась венозная кровь до и после двухмесячного лечения atorvastatinом (20 мг в сутки) ($n=22$), или lovastatinом (40 мг в сутки) ($n=12$), или simvastatinом (40 мг в сутки) ($n=20$). Определяли такие иммунологические показатели, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -6, -8, -10, высокочувствительный С-реактивный белок, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, количество клеток с CD40-рецепторами, функционально-метаболическая активность нейтрофилов и моноцитов, субпопуляции лимфоцитов.

Результаты. Прием статинов в течение 2 мес в эквивалентных дозах (atorvastatin 20 мг в сутки, lovastatin 40 мг в сутки, simvastatin 40 мг в сутки) в общей группе больных ИБС со стабильной стенокардией приводил к умеренному снижению синтеза мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8) и снижению функциональной активности моноцитов. Влияние статинов на гуморальные и клеточные факторы иммунного воспаления напрямую зависели от исходного уровня фактора ($R=0,32-0,77$; $P=0,04-0,00001$).

Выводы. Статины влияют на адаптивное и врожденное звенья иммунитета у больных стабильной ИБС. Влияние статинов на гуморальные (С-реактивный белок, ФНП- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и клеточные (моноциты, Th, Ts, Th/Ts) факторы иммунного воспаления у больных ИБС напрямую зависит от исходного уровня фактора. Чем больше изменен исходный уровень показателя относительно контроля, тем больше нормализующий эффект одинаковой дозы статинов.

Ключевые слова: статины, иммунное воспаление, исходный уровень.

Influence of statins on indicators of immune inflammation depending on their baseline level in patients with stable coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

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

The aim – to determine the effect of statins upon parameters of immune inflammation, depending on their initial disturbances in patients with stable coronary artery disease.

Material and methods. 54 patients with stable angina pectoris were examined. Venous blood was taken before and after two months of treatment with atorvastatin (20 mg/day) (n=22) or lovastatin (40 mg/day) (n=12) or simvastatin (40 mg/day) (n=20). Immunological parameters such as TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, high-sensitivity CRP, antibodies to low-density oxidized lipoproteins, number of cells with CD40 receptors, functional-metabolic activity of neutrophils and monocytes, and subpopulations of lymphocytes were determined.

Results. Two-month statin administration in equivalent doses led to a moderate decrease in the synthesis of mononuclear cells of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-8) and decrease of functional activity of monocytes in the general group of patients with stable coronary heart disease. The influence of statins on humoral and cellular factors of immune inflammation directly depended on the initial factor level ($R=0,32-0,77$; $P=0,04-0,00001$).

Conclusions. Statins affect the adaptive and innate links of immunity in patients with stable ischemic heart disease. The effect of statins on humoral (CRP, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) and cellular (monocytes, Th, Ts, Th/Ts) factors of immune inflammation in patients with IHD directly depends on the initial level of the factor. The more the initial level of the indicator is changed relative to the control, the greater the normalizing effect of the same dose of statins.

Key words: statins, immune inflammation, baseline level.

Предиктори виникнення ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

І.В. Шклянка^{1,2}, О.Й. Жарінов¹, К.О. Міхалев³, О.А. Єпанчинцева^{1,2},
Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аортокоронарне шунтування, ранні післяопераційні ускладнення, предиктори, статини

Аортокоронарне шунтування (АКШ) – це одне з найпоширеніших кардіохірургічних втручань. Щорічно у світі виконують більше 1,5 млн операцій АКШ, із них тільки в США – близько 400 тисяч [9]. За даними Асоціації серцево-судинних хірургів, в Україні проводять більше 20 000 операцій на серці [1]. Можливі ранні ускладнення кардіохірургічних втручань – післяопераційні аритмії та порушення провідності серця, гостра серцева недостатність, гостре пошкодження нирок, неврологічні порушення, кровотечі тощо [23]. Своєю чергою, наслідком післяопераційних ускладнень є збільшення тривалості перебування пацієнтів у клініці та погіршення співвідношення «вартість-ефективність» надання медичної допомоги [24]. З огляду на це пошук шляхів зменшення ризику виникнення ускладнень АКШ є одним із пріоритетів сучасної кардіології і кардіохірургії.

Для стратифікації ризику розвитку ускладнень розроблені різні моделі, які враховують вік, фактори ризику, супутні хвороби та анатомічні аспекти атеросклеротичного ураження коронарних судин. У клінічній практиці найчастіше використовують шкали стратифікації ризику ревазуляризації міокарда в короткотривалий (протягом

госпітального періоду або протягом 30 днів після операції АКШ) і в довготривалий (більше 1 року) періоди спостереження, зокрема EuroSCORE II (оцінка госпітальної летальності) та STS Score (оцінка летальності та ускладнень у госпітальний період і протягом 30 днів після операції) [10, 21, 26]. Очевидно, оцінювання предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень (РПУ) може впливати на відбір пацієнтів для проведення хірургічної ревазуляризації міокарда, а також на спосіб виконання втручання (на серці, що працює, або зі штучним кровообігом). Але в розроблених шкалах майже не враховується медикаментозна терапія до операції. Наприклад, у шкалі STS Score беруть до уваги лише попереднє призначення інотропних препаратів, а у шкалі ASCERT CABG (з метою оцінювання смертності протягом більше двох років після операції) – застосування імуносупресивної терапії протягом 30 днів до операції [26, 27].

Мета роботи – встановити фактори, які можуть впливати на виникнення ранніх післяопераційних ускладнень хірургічної ревазуляризації міокарда в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, і дослідити вплив періопераційної медикаментозної терапії.

Матеріал і методи

В одноцентровому дослідженні проаналізовано дані, отримані при проспективному спостереженні 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), послідовно відібраних для операції ізольованого АКШ у Київському міському центрі серця (з грудня 2013 р. – ДУ «Інститут серця МОЗ України») у період з березня 2012 р. до грудня 2013 р. Серед обстежених було 139 (89,7 %) чоловіків та 16 (10,3 %) жінок віком від 39 до 81 року, медіана віку – 62 (квартилі 55–67) роки. Індекс маси тіла становив 28,5 (квартилі 25,3–31,5) кг/м². Ожиріння зафіксовано у 66 (42,6 %) пацієнтів.

Стабільну ІХС діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [20]. Стабільну стенокардію напруження зареєстрували у 151 (97,4 %) хворого: II функціонального класу (ФК) – у 14 (9 %) пацієнтів, III ФК – у 122 (78,7 %) та IV ФК – у 15 (9,7 %). Інфаркт міокарда (ІМ) раніше перенесли 125 (80,6 %) хворих, повторний ІМ – 31 (20 %) хворий. Хронічну серцеву недостатність (ХСН) виявлено у всіх 155 (100 %) пацієнтів, серед них у 140 (90,3 %) ознаки ХСН відповідали ІІА стадії, у 6 (3,9 %) – ІІБ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка. Гіпертонічну хворобу діагностували у 142 (91,6 %) пацієнтів, у 78 (50,3 %) хворих раніше спостерігали підвищення артеріального тиску 2-го ступеня, у 56 (36,1 %) – 3-го ступеня. На момент втручання контроль рівня артеріального тиску був задовільним у більшості пацієнтів.

Стентування коронарних артерій раніше здійснювали у 21 (13,5 %) пацієнта, один стент був імплантований у 14 пацієнтів та два стенти – у 7. Фібриляцію передсердь виявлено у 8 (5,2 %) хворих, з них у 2 – пароксизмальну форму, у 4 – персистентну та у 2 – постійну. Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила в цих пацієнтів 4 (квартилі 3–5) бали. Чотирнадцять (9,0 %) пацієнтів перенесли раніше інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу відзначено у 39 (25,2 %) хворих, серед них глікемія була оцінена як компенсована в одного, як субкомпенсована – у 28 та як декомпенсована – у 10 пацієнтів. Легкий перебіг ЦД був діагностований у двох, помірний – у 21 та тяжкий – у 16 хворих.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 6 (3,9 %) пацієнтів, брон-

хіальну астму – в 1 (0,6 %). Із супутньої патології щитоподібної залози дифузний зоб діагностували у 4 (2,6 %) пацієнтів, вузловий зоб – у 15 (9,7 %), аутоімунний тиреоїдит – у 7 (4,5 %), струмектомію в анамнезі – у 2 (1,3 %). Патологію шлунково-кишкового тракту, зокрема, перенесену раніше пептичну виразку шлунка зареєстрували у 10 (6,5 %), пептичну виразку дванадцятипалої кишки – у 21 (13,5 %), хронічний ерозивний гастрит – у 18 (11,6 %) хворих, шлунково-кишкову кровотечу в анамнезі – у 5 (3,2 %), жовчнокам'яну хворобу – у 13 (8,4 %), поліпоз жовчного міхура – у 10 (6,5 %), хронічний холецистит – у 23 (14,8 %) хворих. Із хвороб сечостатевої системи сечокам'яну хворобу діагностували у 68 (43,9 %), хронічний пієлонефрит – у 4 (2,6 %) пацієнтів, полікістозну хворобу нирок – у 16 (10,3 %). Дисциркуляторну енцефалопатію зазначено у 26 (16,8 %) обстежених.

У дослідження не залучали пацієнтів з нестабільною стенокардією або гострим ІМ, пацієнтів, яким планували комбіновані операції (АКШ у поєднанні з протезуванням клапанів серця), а також з будь-якими станами, що унеможливили виконання реваскуляризації міокарда.

Перед проведенням АКШ усім пацієнтам здійснювали обов'язкове клініко-інструментальне обстеження, що передбачало лабораторні дослідження, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози, дуплексне сканування магістральних артерій і коронар-вентрикулографію.

Лабораторні дослідження виконували на гематологічному автоматичному аналізаторі Systex XS 500 (Японія), біохімічному автоматичному аналізаторі Immulite 1000 (США) імунохемилюмінесцентним методом та аналізаторі CobasIntegra 400 plus (Німеччина) латекс-турбідиметричним методом. Реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях здійснювали на апараті Innomed HS80G-L (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с.

Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковому сканері iE 33 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах, а також з використанням доплерівського методу. Оцінювали розміри та структурно-функціональний стан передсердь і шлуночків, функцію клапанів серця та наявність регіонарних порушень скоротливості міокарда. З лівого парастернального доступу по довгій осі у М- і В-режимах вимірювали максимальний і міні-

мальний розміри лівого передсердя (ЛП). Вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) розміри ЛШ та фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) за методом дисків. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R. B. Devereux у модифікації ASE-cube [5]. Індекс ММЛШ розраховували як співвідношення ММЛШ і зросту та як співвідношення ММЛШ та зросту^{2,7}. Гіпертрофію ЛШ I ступеня зареєстровано у 25 (16,1 %) пацієнтів, II ступеня – у 14 (9 %) та III ступеня – у 24 (15,5 %) [2]. Регургітацію на мітральному та/або трикуспідальному клапанах оцінювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. ФВЛШ становила менше 40 % у 39 (25,2 %) пацієнтів, 40–49 % – у 36 (23,2 %). У 87 (56,1 %) хворих виявили мітральну регургітацію: I ступеня – у 82 осіб, II ступеня – у 5. У 34 (21,9 %) пацієнтів була наявна регургітація на трикуспідальному клапані: I ступеня – у 33 і II ступеня – в одного пацієнта.

У 96 (61,9 %) пацієнтів здійснювали діагностичну коронарорентгенографію за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина), а у 59 (38,1 %) пацієнтів коронарорентгенографія була проведена раніше в інших лікувальних закладах. У 130 хворих виявили атеросклеротичне ураження трьох коронарних артерій або ураження стовбура лівої коронарної артерії, у 16 – двох та в 9 – однієї коронарної артерії.

У 136 пацієнтів здійснювали дуплексне сканування сонних артерій на ультразвуковому апараті Toshiba Aplio XG, модель 33A-790A (Японія). Оцінювали наявність атеросклеротичних бляшок та ступінь стенозу сонних артерій, а також товщину комплексу інтима – медіа (КІМ). У 46 (29,7 %) хворих виявлено гемодинамічно значущі атеросклеротичні бляшки (стеноз просвіту більше 50 %); товщина КІМ в обстежених пацієнтів становила 1,1 (квартилі 1,1–1,1) мм.

У передопераційний період пацієнти отримували лікування згідно з чинними узгодженими рекомендаціями [12, 20, 29] і з урахуванням супутньої патології. Загалом залучені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію: 103 (66,45 %) – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), 15 (9,7 %) – блокатори рецепторів ангіотензи-

ну II, 120 (77,4 %) – β-адреноблокатори, 42 (27,9 %) – антагоністи альдостерону, 32 (20,6 %) – блокатори кальцієвих каналів, 16 (10,3 %) – тіазидоподібні діуретики, 14 (9 %) – петльові діуретики, 13 (8,4 %) – аміодарон, 90 (58,1 %) – нітрати/сидноніміни, 127 (81,9 %) – статини, 18 (11,6 %) – ацетилсаліцилову кислоту, 12 (7,7 %) – клопідогрель, 24 (15,5 %) – гіпоглікемічні препарати, 8 (5,2 %) – препарати інсуліну. Щоб запобігти ускладненням, призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю призупиняли за 3–5 днів до операції. Статини в помірних або низьких дозах (симвастатин 40 мг або аторвастатин менше 40 мг або розувастатин менше 20 мг) приймали 108 (69,7 %) пацієнтів, а у високих дозах (аторвастатин 40 мг і більше або розувастатин 20–40 мг) протягом не менше ніж одного тижня до операції – 19 (12,2 %) пацієнтів.

Усім 155 хворим виконали ізольоване АКШ. У 10 (6,5 %) пацієнтів встановлено 1 шунт, у 35 (22,6 %) – 2 шунти, у 94 (60,6 %) – 3 шунти, у 14 (9 %) – 4 шунти та у 2 (1,3 %) – 5 шунтів. Пластику ЛШ проводили 26 (16,8 %) пацієнтам. У 134 (86,4 %) осіб реваскуляризацію міокарда було проведено з використанням штучного кровообігу. Перетискання аорти здійснювали у 126 (81,3 %) хворих, медіана тривалості перетискання аорти становила 18 (квартилі 14–23) хвилин.

Загалом виникло 84 ранніх (протягом госпітального періоду) післяопераційних ускладнень, які були зареєстровані у 66 пацієнтів; у 89 хворих у ранній післяопераційний період не було суттєвих особливостей. Проведено ретроспективне порівняння вихідних особливостей груп пацієнтів з РПУ і без РПУ.

Ранніми післяопераційними ускладненнями вважали виникнення післяопераційної фібриляції та/або тріпотіння передсердь (ФП/ТП) – 47 випадків, гострого пошкодження нирок – 14, гострої післяопераційної енцефалопатії – 7, гострих порушень мозкового кровообігу або ТІА – 4, гострої серцевої недостатності – 4, кровотечі, що потребувала подальшої реторакотомії – 4, ІМ – один, гострої дихальної недостатності – один, значущої блокади з імплантацією штучного водія ритму – один та пневмонії – один випадок. Летальних випадків упродовж госпітального періоду в залучених у дослідження пацієнтів не було.

У цьому дослідженні післяопераційну ФП/ТП визначали як пароксизми ФП/ТП, що виникли

вперше після операції, та не враховували випадки, коли епізоди цієї аритмії реєстрували до операції. Гостре пошкодження нирок діагностували за підвищенням концентрації креатиніну в сироватці крові більш ніж удвічі від вихідної та/або за зменшенням кількості сечі $< 0,5$ мл/кг за 1 год протягом ≥ 12 год) [6, 13]. Гостру післяопераційну енцефалопатію діагностували за виявами післяопераційної когнітивної дисфункції у вигляді порушення пам'яті, уваги та інших функцій кори мозку (мислення, мовлення та інших). Гостру серцеву недостатність діагностували за виникненням кардіогенного шоку, набряку легень або нападів серцевої астми.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3 (StatSoft, Inc., США), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США) і MedCalc v. 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Бельгія). Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (МКІ, перший і третій квартилі). Розподіл якісних показників (номінальних чи порядкових дискретних) був представлений у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. З огляду на те, що розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників у незалежних вибірках проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона, а в таблицях формату 2×2 – з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту. Порівняння кількісних показників у зв'язаних вибірках проводили за допомогою T-критерію Вілкоксона. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера (VC) з його наступною інтерпретацією згідно з класифікацією Rea і Parker (за А.М. Гржибовським). Для визначення незалежних предикторів РПУ здійснювали уніваріантний та покроковий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Групи пацієнтів з РПУ і без РПУ значуще не відрізнялися за віком, статеву структурою та частотою виявлення супутніх хвороб (табл. 1). У пацієнтів з РПУ індекс маси тіла був більший, ніж у пацієнтів без ускладнень (медіана (квартилі) відповідно 29,2 (27,2–32,1) проти 28,0 (24,9–30,5) кг/м²; $P=0,019$). Тяжку форму ЦД спостерігали частіше в пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду ($P=0,025$), хоча значущої відмінності між групами щодо наявності ЦД не було.

Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за вихідними рівнями в сироватці крові гемоглобіну, тромбоцитів, глікемії натще, креатиніну та печінкових ферментів (табл. 2). Зауважимо, що в групі з ускладненнями зареєстрували вищий рівень інтерлейкіну-6, який утім не перевищував пороговий рівень 5,9 пг/мл (медіана (квартилі) 4,1 (3,1–9,0) проти 3,2 (2,0–5,1) пг/мл; $P=0,044$). Ці дані узгоджуються з результатами досліджень зв'язку рівня інтерлейкіну-6 із ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень [8]. З іншого боку, порівнювані групи не відрізнялися за показниками С-реактивного білка та ФНП- α . Але в обох групах медіана рівня прозапального ФНП- α перевищувала пороговий рівень 8,1 пг/мл, що загалом узгоджується з уявленнями про роль запальних механізмів у формуванні та прогресуванні ІХС і серцевої недостатності [7, 11].

За даними ехокардіографії, у групі з РПУ спостерігали значуще більший показник ММЛШ, віднесеної до зросту у степені 2,7 (47,9 проти 43,6 г/м^{2,7} відповідно, $P=0,008$; табл. 3). Крім того, спостерігали тенденцію до більшого розміру ЛП у групі з ускладненим перебігом післяопераційного періоду. Збільшений розмір ЛП є визнаним фактором ризику виникнення ФП [25], а більшість ускладнень становили саме випадки післяопераційної ФП/ТП. За показником ФВЛШ групи пацієнтів значуще не відрізнялися, що можна пояснити відносно незначною часткою пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. Інші показники морфофункціонального стану міокарда, сонних та коронарних артерій суттєво не відрізнялися.

Передопераційна медикаментозна терапія передбачала не лише базисні засоби лікування ІХС, а й антигіпертензивні препарати, засоби лікування і профілактики СН та аритмій серця

Таблиця 1

Демографічні та клінічні показники в пацієнтів з післяопераційними ускладненнями і без ускладнень

Показник		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)
Вік, років		61 (53–67)	63 (58–67)
Чоловіки		80 (89,9 %)	59 (89,4 %)
ІМТ, кг/м ²		28,0 (24,9–30,5)	29,2 (27,2–32,1) [#]
Ступінь збільшення ІМТ	Норма	23 (25,8 %)	9 (13,6 %)
	НМТ	39 (43,8 %)	27 (40,9 %)
	Ожиріння I ступеня	25 (28,2 %)	24 (36,4 %)
	Ожиріння II ступеня	2 (2,2 %)	6 (9,1 %)
Куріння в анамнезі		10 (11,2 %)	5 (7,6 %)
Гіпертонічна хвороба		79 (88,8 %)	63 (95,4 %)
Стабільна стенокардія		87 (97,7 %)	64 (97 %)
ФК стабільної стенокардії	Немає	2 (2,2 %)	2 (3,0 %)
	II ФК	9 (10,1 %)	5 (7,6 %)
	III ФК	71 (79,8 %)	51 (77,3 %)
	IV ФК	7 (7,9 %)	8 (12,1 %)
Перенесений ІМ		74 (83,1 %)	51 (77,3 %)
Перенесений повторний ІМ		16 (17,9 %)	15 (22,7 %)
ГКС в анамнезі *	Не зареєстровано	15 (16,9 %)	14 (21,2 %)
	За більше ніж 3 міс до АКШ	50 (56,2 %)	30 (45,5 %)
	Упродовж 3 міс до АКШ **	24 (26,9 %)	22 (33,3 %)
Інсульт/ТІА в анамнезі		7 (7,9 %)	7 (10,6 %)
Перенесене стентування коронарних артерій		11 (12,3 %)	10 (15,2 %)
Фібриляція передсердь		5 (5,6 %)	3 (4,5 %)
Стенозувальний атеросклероз периферичних артерій		8 (8,9 %)	6 (9,1 %)
Стадія ХСН	I	5 (5,6 %)	4 (6,1 %)
	IIA	80 (89,9 %)	60 (90,9 %)
	IIB	4 (4,5 %)	2 (3,0 %)
ЦД		18 (20,2 %)	21 (31,8 %)
Ступінь тяжкості ЦД	Немає ЦД	71 (79,8 %)	45 (68,2 %) [#]
	Легкий	2 (2,2 %)	0
	Середньої тяжкості	12 (13,5 %)	9 (13,6 %)
	Тяжкий ^z	4 (4,5 %)	12 (18,2 %)
Стан компенсації ЦД	Немає ЦД	71 (79,8 %)	45 (68,2 %)
	Компенсований	1 (1,1 %)	0
	Субкомпенсований	13 (14,6 %)	15 (22,7 %)
	Декомпенсований	4 (4,5 %)	6 (9,1 %)
ХОЗЛ		4 (4,5 %)	2 (3,0 %)
ХХН		46 (51,7 %)	31 (46,9 %)
Структурна патологія щитоподібної залози		12 (13,5 %)	15 (22,7 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартилі).

[#] Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ускладнень ($P < 0,05$). * Стосовно 3-місячного терміну перед АКШ. ** Не залучали пацієнтів з ІМ давністю менше 28 діб. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті. ІМТ – індекс маси тіла; НМТ – надлишкова маса тіла; ГКС – гострий коронарний синдром, ХХН – хронічна хвороба нирок.

(табл. 4). Загалом, групи пацієнтів суттєво не відрізнялися за призначенням основних груп препаратів. Важливою відмінністю між групами була більша кількість хворих, що приймали статини, у групі без ускладнень у ранній післяопера-

ційний період (91 проти 70 %, $P < 0,001$). Ці дані узгоджуються з результатами багатьох досліджень щодо здатності статинів зменшувати частоту та ризик виникнення серцево-судинних ускладнень при проведенні АКШ [4, 14, 15, 17].

Таблиця 2

Доопераційні лабораторні показники (медіана, квартилі) у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями і без ускладнень

Показник	Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)
Гемоглобін, г/л	144 (137–150)	142 (130–152)
Тромбоцити, Г/л	208 (179–246)	198 (168–253)
Глікемія натще, ммоль/л	5,5 (5,0–6,2)	5,9 (5,1–8,1)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,5 (3,9–5,8)	4,2 (3,4–5,1)*
Тріацилгліцероли, ммоль/л	1,6 (1,1–1,8) n=25	1,6 (1,3–1,9) n=17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,1–1,4) n=9	1,0 (0,9–1,4) n=9
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,7 (2,2–3,2) n=9	3,0 (2,0–3,3) n=9
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7 (0,7–0,8) n=9	0,8 (0,5–0,9) n=8
Індекс атерогенності, ум. од.	2,2 (2,0–2,6) n=9	2,6 (2,2–5,9) n=9
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,8 (9,7–14,6)	12,5 (10,2–16,5) n=65
Аланінамінотрансфераза, Од/л	22 (19–33)	22 (17–35)
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	25 (20–30)	23 (19–28)
Креатинін, мкмоль/л	97 (86–111)	98 (90–116)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	71,5 (57,4–83,3)	69,2 (55,1–78,2)
ШКФ	≥ 90 мл/(хв · 1,73 м ²)	13 (14,6 %)
	89–60 мл/(хв · 1,73 м ²)	50 (56,2 %)
	< 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	26 (29,2 %)
Калій сироватки, ммоль/л	3,5 (3,2–4,0) n=74	3,6 (3,1–4,5) n=54
Глікозильований гемоглобін, %	6,5 (5,9–7,0) n=7	7,4 (6,6–8,6) n=7
С-реактивний білок, мг/л	3,8 (2,7–5,3) n=60	3,9 (2,4–8,8) n=48
Інтерлейкін-6, пг/мл	3,2 (2,0–5,1) n=44	4,1 (3,1–9,0)* n=29
ФНП-α, пг/мл	10,0 (8,0–11,1) n=44	9,2 (8,0–10,3) n=29

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартилі).

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ускладнень ($P < 0,05$). ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ФНП-α – фактор некрозу пухлини α.

Зокрема, за даними метааналізу 12 ретроспективних та 3 проспективних досліджень (n=223 010), статини статистично значуще знизили ризик смерті від серцево-судинних причин у післяопераційний період на 59 % при виконанні кардіохірургічних втручань [28]. Прийом антигіперглікемічних препаратів у пацієнтів з ускладненнями реєстрували частіше, що зумовлено більшою кількістю хворих із тяжким ЦД у цій групі. Також у цій групі спостерігали тенденцію до частішого використання антиагрегантів до операції. Утім вказаний результат потребує спе-

ціального аналізу з більшою кількістю спостережень, з урахуванням термінів застосування терапії антиагрегантами та її призупинення перед операцією.

У групі з ускладненнями більшою була частка пацієнтів, яким імплантували 4 або 5 шунтів ($P=0,041$; табл. 5). Тривалість перетискання аорти була більшою в пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду (медіана (квартилі) 20 (15–25) проти 17 (13–23) хв; $P=0,049$). Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії частіше перевищувала три

Таблиця 3

Показники морфофункціонального стану міокарда, сонних та коронарних артерій (медіана, квартилі) у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями і без ускладнень

Показник	Без ускладнень (n=89)	3 ускладненнями (n=66)
ЛП (передньозадній розмір), см	4,2 (4,0–4,5)	4,3 (4,2–4,6)
КДО ЛШ, см ³	127 (110–164)	143 (105–180)
КСО ЛШ, см ³	63 (46–91)	78 (45–115)
ФВЛШ, %	52 (42–58)	48 (38–58)
ММЛШ, г	193,3 (158,2–232,1)	209,2 (170,2–278,0)
ММЛШ/зріст, г/м	111,3 (90,4–136,4)	122,9 (99,9–156,9)*
ММЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	43,6 (36,5–55,2)	47,9 (41,8–63,1)**
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	35 (29–40) n=82	36 (30–40) n=62
Гradient тиску на аортальному клапані, мм рт. ст.	7 (6–9) n=80	8 (6–11) n=57
Регургітація на МК	Немає	40 (44,9 %)
	I ступеня	46 (51,7 %)
	II ступеня	3 (3,4 %)
Регургітація на ТК	Немає	73 (82,0 %)
	I ступеня	15 (16,9 %)
	II ступеня	1 (1,1 %)
Товщина КІМ, мм	1,1 (1,1–1,1) n=63	1,1 (1,1–1,1) n=49
Особливості ураження коронарного русла		
ГЗУ 1-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	6 (6,7 %)	3 (4,5 %)
ГЗУ 2-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	8 (9,0 %)	8 (12,1 %)
ГЗУ 3-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	52 (58,5 %)	33 (50,0 %)
ГЗУ стовбура ЛКА (без 3-судинного ураження)	–	–
Поєднання 1-судинного ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	5 (5,6 %)	2 (3,0 %)
Поєднання 2-судинного ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	5 (5,6 %)	4 (6,1 %)
Поєднання 3-судинного ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	13 (14,6 %)	16 (24,3 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартилі). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ускладнень: * $P=0,026$; ** $P=0,008$. МК – мітральний клапан; ТК – тристулковий клапан; ГЗУ – гемодинамічно значуще ураження; ЛКА – ліва коронарна артерія.

доби в групі пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду ($P=0,002$).

За даними одноцентрового реєстру, РПУ трапляються у 68 % пацієнтів з ІХС після АКШ, а їх виникнення залежить від стану пацієнта до операції, супутньої патології та її ступеня вираження [30]. Найчастіше виникають ускладнення з боку серцево-судинної системи (40 % випадків), органів дихання (34 %) та післяопераційних ран (23 %). У нашому дослідженні РПУ загалом виникли у 43 % пацієнтів. Найчастіше діагностували ускладнення з боку серцево-судинної системи – 63 %, з боку нирок – 17 % та нервової системи – 13 % випадків.

Більшість РПУ в нашому дослідженні становили післяопераційні порушення ритму –

ФП/ТП. Загалом післяопераційна ФП/ТП є найпоширенішим ускладненням кардіохірургічних втручань, частота виникнення якого після ізольованого АКШ становить 25–43 %, а при поєднанні АКШ з хірургічною корекцією клапанних вад серця досягає 49–63 % [3]. Також серед РПУ траплялася гостра нефропатія («гостре пошкодження нирок»), що виникла у 14 пацієнтів, у тому числі 8 пацієнтів із ЦД. Відомо, що в пацієнтів із супутнім ЦД імовірність гострого пошкодження нирок після операції ревазуляризації міокарда є більшою [19]. У нашому дослідженні не було статистично значущої відмінності кількості пацієнтів у групах із супутнім ЦД, але групи відрізнялися за ступенем тяжкості ЦД.

Таблиця 4
Передопераційна фармакотерапія у порівнюваних групах

Показник		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	P
ІАПФ		60 (67,4 %)	43 (65,1 %)	НЗ
Блокатори рецепторів ангіотензину II		9 (10,1 %)	6 (9,1 %)	НЗ
Бета-адреноблокатори		70 (78,6 %)	50 (75,7 %)	НЗ
Антагоністи альдостерону		22 (24,7 %)	20 (30,3 %)	НЗ
Діуретики загалом		15 (16,8 %)	12 (18,2 %)	НЗ
Статини		81 (91,0 %)	46 (69,7 %)	<0,001
Періопераційний прийом статинів	Не приймали ^z	8 (9 %)	20 (30,3 %)	0,003
	Низькі/помірні дози ^z	68 (76,4 %)	40 (60,6 %)	
	Високі дози / ≥ 7 діб	13 (14,6 %)	6 (9,1 %)	
Аміодарон		8 (9 %)	5 (7,6 %)	НЗ
Нітрати/сидноніміни		51 (57,3 %)	39 (59,1 %)	НЗ
Антиагреганти загалом		10 (11,2 %)	15 (22,7 %)	0,054
Антикоагулянти		39 (43,8 %)	25 (37,9 %)	НЗ
Антигіперглікемічні препарати		9 (10,1 %)	15 (22,7 %)	0,043*
Інсулін		3 (3,4 %)	5 (7,6 %)	НЗ

Примітка: * Статистична значущість точного критерію Фішера. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики). Низькі дози статинів – симвастатин менше 40 мг або аторвастатин менше 20 мг або розувастатин менше 10 мг; помірні дози статинів – симвастатин 40 мг або аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг або розувастатин ≥ 10 і менше 20 мг; високі дози – аторвастатин ≥ 40 мг або розувастатин ≥ 20 мг. НЗ – статистично незначуща різниця.

Таблиця 5
Особливості оперативних втручань та інтраопераційні показники в порівнюваних групах

Показник		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	P
Кількість імплантованих шунтів у цілому	1	7 (7,9 %)	3 (4,5 %)	0,041
	2	20 (22,5 %)	15 (22,8 %)	
	3	58 (65,1 %)	36 (54,5 %)	
	(4–5 %) ^z	4 (4,5 %)	12 (18,2 %)	
Пластика ЛШ		19 (21,3 %)	7 (10,6 %)	0,086*
Штучний кровообіг		76 (85,4 %)	58 (87,9 %)	НЗ
Тривалість штучного кровообігу, хв		84 (68–99) n=76	91 (72–103) n=58	НЗ
Перетискання аорти		72 (80,9 %)	54 (81,8 %)	НЗ
Тривалість перетискання аорти, хв		17 (13–23) n=72	20 (15–25) n=54	0,049
Інотропна підтримка		85 (95,5 %)	66 (100 %)	0,137*
Тривалість інотропної підтримки, год		39 (20–46) n=85	42 (25–92) n=66	0,039
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, діб		2 (2–2)	2 (2–3)	<0,001
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії	1 доба	2 (2,2 %)	0	0,002**
	2 доби ^z	81 (91,0 %)	49 (74,2 %)	
	≥ 3 доби ^z	6 (6,7 %)	17 (25,7 %)	
Тривалість перебування в клініці, діб		14 (13–16)	15 (11–19)	НЗ

Примітка. * Статистична значущість точного критерію Фішера. ** Результат нестійкий; ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики). НЗ – статистично незначуща різниця.

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів ранніх післяопераційних ускладнень. З цією метою спочатку були проаналізовані

асоціативні зв'язки окремих клінічних, ехокардіографічних та інтраопераційних показників, які значуще відрізнялися у порівнюваних групах (табл. 6). При цьому окремі кількісні показники

Таблиця 6

Асоціації окремих досліджуваних показників з ранніми післяопераційними ускладненнями

Показник		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	χ^2	V_c	P
Ступінь тяжкості ЦД	Немає ЦД	71 (79,8 %)	45 (68,2 %)	9,042	0,242	0,029*
	Легкий	2 (2,2 %)	0			
	Середньої тяжкості	12 (13,5 %)	9 (13,6 %)			
	Тяжкий ^z	4 (4,5 %)	12 (18,2 %)			
Ступінь збільшення ММЛШ/зріст	Норма	56 (62,9 %)	36 (54,5 %)	9,698	0,250	0,021
	I	17 (19,1 %)	8 (12,1 %)			
	II	9 (10,1 %)	5 (7,6 %)			
	III ^z	7 (7,9 %)	17 (25,8 %)			
Ступінь збільшення ММЛШ/зріст ^{2,7}	Норма	57 (64,0 %)	34 (51,5 %)	8,251	0,231	0,041
	I	12 (13,5 %)	9 (13,6 %)			
	II	12 (13,5 %)	6 (9,1 %)			
	III ^z	8 (9,0 %)	17 (25,8 %)			
Періопераційний прийом статинів	Не приймали ^z	8 (9 %)	20 (30,3 %)	11,829	0,276	0,003
	Низькі/середні дози ^z	68 (76,4 %)	40 (60,6 %)			
	Великі дози/ ≥ 7 днів	13 (14,6 %)	6 (9,1 %)			
Кількість імплантованих шунтів у цілому	1	7 (7,9 %)	3 (4,5 %)	8,232	0,230	0,041
	2	20 (22,5 %)	15 (22,8 %)			
	3	58 (65,1 %)	36 (54,5 %)			
	≥ 4 ^z	4 (4,5 %)	12 (18,2 %)			
Тривалість перетискання аорти	Не було	17 (19,1 %)	12 (18,2 %)	1,955	0,112	0,376
	$\leq Me$ ^{**}	41 (46,1 %)	24 (36,4 %)			
	$> Me$ ^{**}	31 (34,8 %)	30 (45,4 %)			

Примітка. * Результат нестійкий. ^z Статистично значуща відмінність у z-тесті. ^{**} Me (МКІ): 18 (14–23) хв (n=126).

були перетворені на рангові – з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій (стратифікація ступенів гіпертрофії ЛШ) [16], а також відносно медіани показника в загальній вибірці пацієнтів (тривалість перетискання аорти).

Отримані результати свідчать, що з виникненням або відсутністю РПУ асоціювалися більшість наведених показників (окрім тривалості перетискання аорти), причому ці зв'язки були середньої сили (за А.М. Гржибовським). Серед двох показників, які характеризували ступінь вираження гіпертрофії ЛШ, з РПУ сильніше асоціювався індекс ММЛШ за зростом. Таким чином, до подальшого регресійного аналізу було взято чотири показники: 1) тяжкість ЦД (градації за ступенями); 2) періопераційний прийом статинів (градації – див. «Матеріал і методи» і табл. 6); 3) ступінь гіпертрофії ЛШ (градації за показником ММЛШ/зріст); 4) кількість імплантованих шунтів у цілому (градації наведені в табл. 5). Слід зазначити, що між відібраними чотирма показниками сильних асоціативних зв'язків не виявлено.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, всі залучені показники значуще

або на рівні тенденції асоціювалися з РПУ (табл. 7). За даними мультиваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами досліджуваного клінічного наслідку, кожен з яких може незалежно вплинути на ризик виникнення РПУ після ізольованого АКШ, виявилися періопераційний прийом статинів та ступінь тяжкості ЦД.

Отже, пацієнти, які в періопераційний період приймали статини у високих дозах упродовж 7 днів і більше, мали ризик виникнення РПУ після ревазуляризації міокарда в середньому у 2,5 (1 : 0,399) разу нижчий за такий в осіб, які приймають статини в низьких або середніх дозах. Своєю чергою, ризик РПУ після АКШ є в середньому у 2,5 разу нижчий у осіб, які в періопераційний період приймають статини в низьких або середніх дозах, порівняно з пацієнтами, в яких передопераційна фармакотерапія взагалі не містила цю групу препаратів. Іншими словами, ризик виникнення РПУ після АКШ у 2,5 разу більший у пацієнтів, які не приймали статини в періопераційний період, порівняно з особами, що застосовували ці препарати в середніх або низьких дозах (і в 6,25 разу – порівняно з пацієнтами,

Таблиця 7

Уні- та мультіваріантний регресійний аналіз предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень

Показник	Уніваріантний аналіз						Мультіваріантний аналіз*					
	β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)	β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)
Періопераційний прийом статинів **	-0,957	0,328	8,491	1	0,004	0,384 (0,202-0,731)	-0,919	0,332	7,670	1	0,006	0,399 (0,208-0,764)***
Ступінь тяжкості ЦД #	0,345	0,155	4,950	1	0,026	1,412 (1,042-1,913)	0,320	0,160	3,998	1	0,046	1,377 (1,006-1,884)
ММЛШ/зріст ##	0,329	0,146	5,044	1	0,025	1,389 (1,043-1,851)	-	-	-	-	-	-
Кількість імплантованих шунтів (загалом) ###	0,392	0,235	2,852	1	0,091	1,487 (0,938-2,356)	-	-	-	-	-	-

Примітка. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал. * Узгодженість моделі з даними: $\chi^2=13,498$; $df=2$; $P=0,001$. Прогностична ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,663 (95 % ДІ 0,583–0,737); чутливість 51,5 % (95 % ДІ 38,9–64,0 %), специфічність 77,5 % (95 % ДІ 67,4–85,7 %), правильна класифікація – 66,5 % (при пороговому рівні 0,3631 – обраному з метою досягнення балансу між чутливістю і специфічністю). ** Градації: «прийом у високих дозах упродовж ≥ 7 діб» проти «прийом у низьких/помірних дозах»; «прийом у низьких/помірних дозах» проти «відсутність терапії статинами в передопераційний період» (референтна категорія). *** За умови референтної категорії «прийом у високих дозах упродовж ≥ 7 діб» ВШ 2,508 (95 % 1,308–4,806) ($P=0,006$).

Градації: тяжкий ЦД проти ЦД середнього ступеня тяжкості; ЦД середнього ступеня тяжкості проти ЦД легкого ступеня; ЦД легкого ступеня проти відсутності ЦД (референтна категорія). ## Градації: III ступінь гіпертрофії ЛШ проти II ступеня; II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти відсутності гіпертрофії ЛШ (референтна категорія). ### Градації: ≥ 4 шунтів проти 3 шунтів; 3 шунти проти 2 шунтів; 2 шунти проти 1 шунта (референтна категорія).

які приймали статини у високих дозах упродовж 7 діб і більше). Крім того, ризик РПУ в пацієнтів із ЦД тяжкого ступеня в 1,4 разу більший за такий в осіб із ЦД середнього ступеня тяжкості, та в 1,96 разу більший за такий у пацієнтів із ЦД легкого ступеня.

Мультіплікативний ефект моделі передбачає, що, наприклад, у пацієнта, який не приймав статини до АКШ, та одночасно має ЦД тяжкого ступеня, шанс виникнення РПУ у 8,75 разу більший за такий у пацієнта, який у передопераційний період приймав статини у високих дозах упродовж 7 діб і більше, та має ЦД середньої тяжкості (і у 12,25 разу – порівняно з пацієнтом із ЦД легкого ступеня).

Отже, прийом статинів у високій дозі протягом 7 і більше діб до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ, зокрема післяопераційної ФП/ТП. Дані щодо ефективності статинів для профілактики післяопераційної ФП/ТП відрізняються. Зокрема, в рандомізованому дослідженні STICS здатність розувастатину в дозі 20 мг на добу впродовж 8 діб до і 5 діб після планового АКШ та/або протезування аортального клапана попереджувати післяопераційну ФП не була доведена. Частота виникнення ФП у групах застосування розувастатину і плацебо ста-

новила відповідно 21 і 20 %. А відсутність значущого ефекту профілактики ФП пояснювали клінічними особливостями залучених пацієнтів, такими як відносно молодий вік (медіана 59,3 року в групі розувастатину та 59,5 року в групі плацебо), вища середня ФВ ЛШ (відповідно 60,5 та 61 %) менша частота перенесеного ІМ, більш частий прийом β -адреноблокаторів [31]. З іншого боку, за даними багатфакторного аналізу рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження ARMYDA-3, прийом аторвастатину в дозі 40 мг на добу, розпочатий за 7 діб до операції зі штучним кровообігом (АКШ або протезування клапана), зменшив ризик виникнення ФП після операції на 61 % [22]. В обсерваційному дослідженні у 234 пацієнтів після операції АКШ багатфакторний аналіз виявив зниження ризику виникнення ФП у пацієнтів, які приймали статини (відносний ризик 0,52 (95 % довірчий інтервал 0,28–0,96); $P=0,038$) [18]. Таким чином, ефективність статинів може залежати від виду оперативних втручань, тобто при ізольованому АКШ ефективність статинів для зниження ризику виникнення ФП після операції може бути більша, ніж при протезуванні клапанів серця.

У розроблених шкалах стратифікації ризику реваскуляризації міокарда (EuroSCORE II, STS

Score та SYNTAX II) в якості предикторів виникнення РПУ враховуються лише клініко-демографічні, ехокардіографічні та лабораторні показники, але при цьому не надається значення медикаментозній підготовці пацієнта до операції. Подібно до результатів нашого дослідження, в цих шкалах беруться до уваги супутній ЦД та антропометричні дані. У нашому дослідженні відсутність періопераційного прийому статинів також виявилася незалежним предиктором виникнення РПУ. А тому з метою зменшення ризику виникнення РПУ необхідна відповідна медикаментозна підготовка пацієнта до хірургічної ревазуляризації міокарда, зокрема призначення статинів в адекватних дозах у періопераційний період.

Висновки

Більшість (56 %) ранніх ускладнень аортокоронарного шунтування становили випадки післяопераційної фібриляції та/або тріпотіння передсердь. В однофакторному аналізі особливостями пацієнтів з ускладненнями в ранній післяопераційний період були наявність цукрового діабету тяжкого ступеня, ожиріння I та II ступенів, гіпертрофії лівого шлуночка, збільшення розмірів лівого передсердя, підвищений доопераційний рівень інтерлейкіну-6, відсутність періопераційного прийому статинів та більша тривалість перетискання аорти. Наявність цукрового діабету тяжкого ступеня та відсутність терапії статинами в періопераційний період виявилися незалежними предикторами виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Вказані аспекти повинні враховуватися при підготовці пацієнтів з ішемічною хворобою серця до проведення ревазуляризації міокарда.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – О.Ж., Б.Т.; збір матеріалу, написання тексту – І.Ш., О.Ж., О.Є.; статистичне опрацювання даних – К.М.; огляд літератури – І.Ш.

Література

1. Резолюція Конференції повноважних представників членів Асоціації серцево-судинних хірургів України // Вісник серцево-судинної хірургії.– 2017.– № 1 (Випуск 27).– С. 10.
2. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.– 2007.– Vol. 20.– P. 787–805.
3. Auer J., Weber T., Berent R. et al. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery // Cardiovasc. Surg.– 2005.– Vol. 46.– P. 583–588.
4. Barakat A.F., Saad M., Abuzaid A. et al. Perioperative statin therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg.– 2016.– Vol. 101 (2).– P. 818–825.
5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol.– 1986.– Vol. 57.– P. 450.
6. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Off. J. Intern. Soc. Nephrology.– 2013.– Vol. 3 (1).– P. 1–150.
7. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 35 (3).– P. 537–544.
8. Franke A., Lante W., Fackeldey V. et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know // Eur. J. Cardiothorac.– 2005.– Vol. 28.– P. 569–575.
9. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2014.– Vol. 129.– P. 28–292.
10. Head S.J., Holmes D.R., Jr., Mack M.J. et al. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries // JACC. Cardiovasc. Interv.– 2012.– Vol. 5 (6).– P. 618–625.
11. Hernández-Díaz Y., Tovilla-Zárate C. A., Juárez-Rojop I. et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med.– 2015.– Vol. 8 (8).– P. 11958–11984.
12. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2012.– Vol. 143.– P. 4–34.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Inter.– 2012.– Vol. 2 (Suppl.).– P. 1–138.
14. Kuhn E.W., Slottosch I., Wahlers T., Liakopoulos O.J. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery // Cochrane Database of Systematic Reviews.– 2015.– Vol. 8.– CD008493.
15. Landoni G., Casso G., Gallo M. et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // Critical Care.– 2016.– Vol. 20.– P. 395.
16. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28.– P. 1140–1457.
17. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Haldenwang P.L. et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29 (12).– P. 1548–1559.
18. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol.– 2006.– Vol. 97.– P. 55–60.
19. Mirmohammad-Sadeghi M., Naghiloo A., Najaradegan M.R. Evaluating the relative frequency and predicting factors of acute renal failure following coronary artery bypass grafting // ARYA Atheroscler.– 2013.– Vol. 9 (5).– P. 287–292.
20. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.

The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.–2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.

21. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2012.– Vol. 41 (4).– P. 734–744.

22. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 145–146.

23. Puskas J.D., Williams W.H., Mahoney E.M. et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial // JAMA.– 2004.– Vol. 291.– P. 1841–1849.

24. Rutter M.K., Nesto R.W. Coronary revascularisation in the patient with diabetes: balancing risk and benefit // Heart.– 2010.– Vol. 96.– P. 1436–1440.

25. Sahin T., Ural D., Kilic T. et al. Evaluation of left atrial appendage functions according to different etiologies of atrial fibrillation with a tissue Doppler imaging technique by using transesophageal echocardiography // Echocardiography.– 2009.– Vol. 26.– P. 171–181.

26. Shahian D.M., O'Brien S.M., Filardo G. et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1:

coronary artery bypass grafting surgery // Ann. Thorac. Surg.– 2009.– Vol. 88 (1).– P. 2–22.

27. Shahian D.M., O'Brien S.M., Sheng S. et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study) // Circulation.– 2012.– Vol. 125 (12).– P. 1491–1500.

28. Williams T.M., Harken A.H. Statins for surgical patients // Ann. Surg.– 2008.– Vol. 247.– P. 30–37.

29. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2014.– Vol. 46 (4).– P. 517–592.

30. Yang Z.K., Shen W.F., Zhang R.Y. et al. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation in patients with multivessel coronary disease // J. Interv. Cardiol.– 2007.– Vol. 20.– P. 10–16.

31. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L. et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery // N. Engl. J. Med.– 2016.– Vol. 374.– P. 1744–1753.

Надійшла 07.08.2018 р.

Предикторы ранних осложнений после аортокоронарного шунтирования у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

И.В. Шклянка^{1,2}, О.И. Жаринов¹, К.А. Михалев³, О.А. Епанчинцева^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев*

² *ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев*

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

Цель работы – определить факторы, которые могут влиять на возникновение ранних послеоперационных осложнений (РПО) хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и изучить влияние периоперационной медикаментозной терапии.

Материал и методы. В одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при проспективном обследовании 155 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, последовательно отобранных для операции изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ). Всего за время госпитального периода возникло 84 РПО, которые были зарегистрированы у 66 пациентов; у 89 больных осложнений не было. Группы пациентов с осложнениями и без осложнений сравнивали по демографическим показателям, факторам риска, сопутствующим болезням, периоперационной терапии, особенностям операции АКШ.

Результаты. Большинство (56 %) ранних осложнений составляли случаи послеоперационной фибрилляции и/или трепетания предсердий. В однофакторном анализе особенностями пациентов с осложнениями в ранний послеоперационный период были наличие сахарного диабета тяжелой степени ($P=0,025$), ожирение I и II степени ($P=0,070$), гипертрофия левого желудочка (медиана (квартили) 47,9 (41,8–63,1) по сравнению с 43,6 (36,5–55,2) $г/м^2$; $P=0,008$), увеличение размера левого предсердия (4,3 (4,2–4,6) по сравнению с 4,2 (4,0–4,5) см; $P=0,068$), повышенный дооперационный уровень интерлейкина-6 (4,1 (3,1–9,0) по сравнению с 3,2 (2,0–5,1) пг/мл; $P=0,044$), отсутствие приема статинов в периоперационный период ($P<0,001$) и большая продолжительность пережатия аорты (20 (15–25) по сравнению с 17 (13–23) мин; $P=0,049$). По данным мультивариантного анализа, риск возникновения РПО после АКШ был в 6,25 раза больше среди пациентов, которые вообще не принимали статины в предоперационный период, по сравнению с пациентами, которые принимали статины в высоких дозах в течение ≥ 7 суток. У пациентов с сахарным диабетом тяжелой степени риск РПО был в 1,96 раза больше по сравнению с пациентами с сахарным диабетом легкой степени.

Выводы. Наличие сахарного диабета тяжелой степени и отсутствие терапии статинами в периоперационный период оказались независимыми предикторами возникновения РПО. Прием статинов в высокой дозе в течение ≥ 7 суток до операции позволил уменьшить риск возникновения РПО, в частности, послеоперационной фибрилляции и/или трепетания предсердий.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, ранние послеоперационные осложнения, предикторы, статины.

Predictors of early complications after coronary artery bypass grafting in patients with stable coronary heart disease

I.V. Shklianka^{1,2}, O.J. Zharinov¹, K.O. Mikhaliiev³, O.A. Yepanchintseva^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

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

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

The aim – to determine factors that may influence on the occurrence of early postoperative complications (EPC) of surgical myocardial revascularization in patients with stable coronary heart disease and to study the effect of perioperative drug therapy.

Material and methods. In a single-center study, data from a prospective study of 155 patients with stable coronary heart disease consecutively selected for isolated coronary artery bypass graft surgery (CABG) were analyzed. In total, 84 EPC were registered in 66 patients during the hospital period; 89 patients had no complications. Groups of patients with and without complications were compared according to demographic parameters, risk factors, concomitant diseases, perioperative therapy, features of the CABG operation.

Results. Most of the early complications (56 %) were the cases of postoperative atrial fibrillation/flutter. In unifactor analysis, the features of patients with complications in the early postoperative period were the presence of severe diabetes ($P=0.025$), obesity of I and II degrees ($P=0.070$), left ventricle hypertrophy (median (quartiles) 47.9 (41.8–63.1) $\text{g}/\text{m}^{2.7}$ vs 43.6 (36.5–55.2) $\text{g}/\text{m}^{2.7}$; $P=0.008$), the left atrium increase size (median (quartiles) 4.3 (4.2–4.6) cm vs 4.2 (4.0–4.5) cm; $P=0.068$); elevated preoperative level of IL-6 (median (quartiles) 4.1 (3.1–9.0) pg/ml vs 3.2 (2.0–5.1) pg/ml; $P=0.044$); the absence of statin therapy in perioperative period ($P<0.001$) and a long duration of aortic clamping (median (quartiles) 20 (15–25) min vs 17 (13–23) min; $P=0.049$). According to the multivariate analysis, the risk of EPC after CABG was 6.25 times higher among patients who did not take statins in the perioperative period, compared to patients who received high-intensity statins for ≥ 7 days. In patients with severe diabetes, the risk of EPC was 1.96 times higher than in patients with mild diabetes.

Conclusions. The presence of severe diabetes and the absence of statin therapy in the perioperative period proved to be independent predictors of the occurrence of EPC. High-intensity statins therapy for ≥ 7 days prior to surgery allowed to reduce the risk of EPC, in particular, post-operative atrial fibrillation/flutter.

Key words: coronary artery bypass graft surgery, early postoperative complications, predictors, statins.

Фактори ризику та соціально-економічний статус пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ II

Л.А. Міщенко від імені групи дослідників¹

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, фіксована комбінація, цільовий рівень артеріального тиску, фактори ризику

Артеріальна гіпертензія (АГ) протягом десятиліть залишається провідним фактором розвитку серцево-судинних катастроф. Незважаючи на значні зусилля в удосконаленні діагностики та лікування АГ, зменшення захворюваності на інсульт та інфаркт міокарда є нагальною медико-соціальною проблемою, особливо в нашій країні. Поліпшення прогнозу пацієнтів з АГ залежить не лише від тривалого ефективного контролю артеріального тиску (АТ), важливою умовою є також діагностика та ініціація терапії на початковому етапі розвитку захворювання, коли ще не відбулося гіпертензивне ураження органів-мішеней. Відтермінування лікування сприяє швидшому прогресуванню АГ з розвитком структурних змін судин, серця та нирок, що в подальшому може негативно позначитися на контролі АТ та на розвитку ускладнень АГ.

Наразі результати багатоцентрового епідеміологічного дослідження СТАРТ в українській популяції показали, що 61 % пацієнтів були обізнані про наявність у них підвищеного АТ, проте не вживали антигіпертензивні препарати регулярно [1]. Крім того, в більшості хворих з уперше виявленою або нелікованою гіпертензією реєстрували АГ 2-го ступеня, що свідчить про запізнiлу діагностику та відтермінований початок лікування АГ.

Можливості ефективного впливу на контроль АГ на популяційному рівні, й відповідно на

захворюваність на інсульт, лежать за межами суто медичних чинників. Тому вивчення деяких характеристик способу життя та соціально-економічного статусу пацієнтів з уперше встановленим діагнозом АГ може відкрити нові грані портрету таких хворих та можливості оптимізації підходів до їх лікування.

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці терапевтів; оцінити зміни працездатності та самопочуття пацієнта внаслідок призначеного антигіпертензивного лікування; вивчити зв'язок між контролем артеріального тиску та рівнем освіти, доходу і професійним статусом.

Матеріал і методи

Відкрите багатоцентрове обсерваційне дослідження СТАРТ II (епідеміологічне дослідження для визначення профілю вперше виявлених та нелікованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці – II) проводилося у період з листопада 2017 р. до березня 2018 р. У дослідження залучали пацієнтів, які відповідали таким критеріям залучення: вік понад 18 років; уперше діагностована АГ і офісний АТ > 140/90 мм рт. ст.; підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

¹ Список лікарів – учасників дослідження СТАРТ II наведено в додатку в кінці статті.

Критеріями вилучення були: протипоказання в інструкції для медичного застосування препарату, вторинна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання в анамнезі: ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака менше як 6 міс тому, ішемічна хвороба серця в анамнезі: інфаркт міокарда менше як 6 міс тому, ревазуляризація менше як 3 міс тому, нестабільна стенокардія, серцева недостатність II–IV функціонального класу, тяжкий стеноз аортального або мітрального клапанів, гіпертрофічна міокардіопатія, порушення ритму серця: шлуночкова тахікардія, поліморфна шлуночкова екстрасистолія, фібриляція або тріпотіння передсердь, атріовентрикулярна блокада 2–3-го ступеня, некомпенсований цукровий діабет (ЦД), онкозахворювання, хірургічне втручання менш як за місяць до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем або наркотиками в анамнезі за останній рік до залучення в дослідження, ортостатична гіпотензія.

Дизайн дослідження передбачав візит відбору, на якому після підписання пацієнтом інформованої згоди оцінювали демографічні показники і фактори серцево-судинного ризику (статус куріння, рівень холестерину, ЦД) на підставі анамнестичних даних. Методом анкетування вивчали рівень фізичної активності, споживання солі та соціально-економічні характеристики пацієнта: рівень освіти, професійний і цивільний статус та рівень доходу. Фізикальне обстеження передбачало визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, розрахований за формулою Кетле) та вимірювання АТ за стандартною методикою відповідно до рекомендацій Всеукраїнського товариства кардіологів. Після проведеного обстеження на цьому візиті лікар на власний розсуд призначав пацієнту антигіпертензивну терапію. Контроль її ефективності та переносності проводився на 30-ту добу лікування. На останньому візиті (на 30-ту добу), крім вивчення антигіпертензивної ефективності за даними офісних вимірювань АТ, оцінювали враження пацієнта від отриманого лікування за результатами анкетування.

Анкета містила такі запитання: Чи задоволений пацієнт призначеним лікуванням? Чи покращилося самопочуття пацієнта після призначеного лікування? Чи покращилася працездатність пацієнта після призначеного лікування? Для від-

повіді на кожне із запитань передбачалася п'ятибальна шкала, де 1 – це мінімальна оцінка, 5 – максимальна.

До участі в дослідженні було залучено 200 лікарів загальної практики, які працюють в амбулаторно-поліклінічних закладах Києва, Дніпра, Харкова, Львова, Одеси, Хмельницького, Вінниці, Полтави, Миколаєва, Запоріжжя, Чернігова та Житомира. Загалом у дослідження було введено 2024 пацієнта, дані 51 пацієнта були вилучені з аналізу через їх невідповідність вимогам протоколу. Аналіз динаміки АТ на тлі терапії та впливу на її ефективність соціально-економічних факторів було проведено у 1778 пацієнтів, яким лікарі на власний розсуд обрали для ініціальної терапії фіксовану комбінацію (ФК) периндоприлу та амлодипіну («Віакорам[®]», Серв'є, Франція).

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0.

Для аналізу застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали n , середнє арифметичне, медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних – частота і частка у %), графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудову довірчих інтервалів для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодженості даних з нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу використовували критерій Шапіро – Вілка або Колмогорова – Смірнова (у разі неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка через великий розмір вибірки) при рівні значущості 0,01.

Для аналізу динаміки за візитами виконували дисперсійний аналіз за змішаною моделлю: залежна змінна – параметр, що аналізується, фактор «час» – фіксований (рівні: Т0, Т1 місяць, Т3 місяці), фактор «пацієнти» – випадковий, з наступним застосуванням контрастного аналізу (прості контрасти; рівень Т0 = референтний). Перевірку нормальності розподілу залишків дисперсійного аналізу виконували за допомогою критерію Шапіро – Вілка. У разі якщо залишки були розподілені ненормально, то виконували вищенаведений ДА на рангах. Для оцінки впливу різних факторів на досягнення цільового рівня АТ застосовано логістичну регресію.

Таблиця 1

Вік та рівень артеріального тиску залежно від характеристик способу життя у пацієнтів з уперше діагностованою артеріальною гіпертензією

Показник	Вік, роки	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Рівень фізичної активності			
Низький	55,3±11,7**	162,9±12,3*	93,6±7,2
Середній	52,9±10,4	159,4±11,3	93,4±8,2
Високий	51,1±11,5	157,6±10,9	94,3±8,2
Рівень споживання солі			
Низький	56,5±10,7**	158,8±12,0	93,3±8,3
Середній	53,1±11,2	159,8±12,5	93,6±7,9
Високий	51,7±10,8	161,1±13,2*	94,6±8,9

Примітка. Статистична значущість різниці між категоріями за даними аналізу ANOVA: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$.

Результати та їх обговорення

Серед учасників дослідження більшість становили жінки – 58 %, середній вік пацієнтів – (53,1±11,1) року. На момент залучення близько чверті (25,7 %) хворих мали вік менше 45 років, ще 29,2 % належали до вікової групи 45–55 років, решта (45,1 %) були віком понад 55 років. Більшість хворих мали надлишкову масу тіла (індекс маси тіла в середньому 27,8 кг/м²); ожиріння діагностовано у 25,6 % обстежених. Як і в дослідженні СТАРТ [1], більшість (52,7 %) пацієнтів мали АГ 2-го ступеня, трохи більше третини (35,8 %) – АГ 1-го ступеня, у 11,5 % діагностовано АГ 3-го ступеня. У середньому на візиті залучення систолічний АТ (САТ) становив (159,9±11,4) мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – (94,±8,3) мм рт. ст.

За результатами аналізу класичних факторів серцево-судинного ризику встановлено, що 25,7 % пацієнтів є активними курцями, ще 23,3 % пацієнтів курили в минулому, відповідно 50,1 % респондентів ніколи не курили. У 1113 хворих були дані про вміст загального холестерину в сироватці крові, за якими встановили, що 77,9 % мали порушення ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії. На підставі даних анамнезу та відповідно до слів пацієнтів ЦД зафіксовано у 8,9 % залучених в аналіз пацієнтів. Отримані нами дані щодо поширеності класичних факторів ризику в пацієнтів з уперше діагностованою та нелікованою АГ загалом порівнянні з результатами першого дослідження СТАРТ. У проекті СТАРТ II дещо більшою виявилася частка активних курців (25,7 проти 21,9 %), проте частка пацієнтів з ожирінням, гіперхолестеринемією та ЦД була ідентичною [1].

Вивчення таких характеристик способу життя, як рівень споживання солі та рівень фізич-

ної активності в окресленій популяції, представляє інтерес, з огляду на їх роль у розвитку АГ та серцево-судинних ускладнень. Рівень фізичної активності вивчали за результатами опитування, яке передбачало обрання одного з трьох варіантів: високий рівень активності – тривалість фізичних навантажень більше 60 хв у день, середній – 30–60 хв у день, низький – менше 30 хв у день. Більшість (50,5 %) пацієнтів оцінили рівень своєї фізичної активності як середній, 22,6 % – як високий і 26,9 % – як низький. Аналіз вихідних показників АТ залежно від рівня фізичної активності показав, що високий її рівень асоційований з найнижчим рівнем САТ (табл. 1). У пацієнтів із середнім рівнем фізичної активності вихідний САТ був вищим, ніж у пацієнтів з високим її рівнем ($P=0,01$), проте нижчим, ніж за умов її низького рівня ($P < 0,001$ порівняно з пацієнтами з високим і середнім рівнем фізичної активності). Низький рівень фізичної активності був пов'язаний з найвищим рівнем САТ, що можна частково пояснити старшим віком цих хворих, хоча пацієнти в усіх підгрупах статистично значуще не відрізнялися за рівнем ДАТ.

Аргументи на користь того, що вищий рівень фізичної активності асоціюється з нижчим рівнем АТ у пацієнтів з АГ, були отримані також у клінічному дослідженні А.М. Gerage та співавторів [2]. За умови об'єктивної оцінки рівня фізичної активності (фіксація часу) було встановлено зворотну залежність між легкою фізичною активністю та рівнем як брахіального, так і центрального САТ і ДАТ. Зворотну асоціацію між рівнем фізичної активності та жорсткістю артерій у хворих на АГ було показано в роботі С. О'Donovan та співавторів [3], тоді як малорухомий спосіб життя незалежно від інших чинників був пов'язаний з метаболічним синдромом у дослідженні J. Kim та співавторів [4].

Оцінку рівня споживання солі також проводили на основі опитування, в якому необхідно було обрати один із трьох варіантів: високий рівень споживання кухонної солі – завжди додаю сіль до готової їжі, середній – інколи додаю сіль до готової їжі, низький – ніколи не додаю сіль до готової їжі. За результатами опитування 25,9 % пацієнтів вказали на високий рівень споживання солі, більшість (64,5 %) – на середній і лише 9,5 % вважають свій рівень вживання солі низьким. За результатами аналізу показників АТ залежно від рівня споживання солі було встановлено, що істотна різниця щодо САТ спостерігалася між групами з низьким і високим рівнем вживання солі – ($158,8 \pm 12,0$) проти ($161,1 \pm 13,2$) мм рт. ст. ($P=0,02$), рівень ДАТ був зіставним у трьох групах. Загальновідомо, що надмірне споживання солі асоційоване з розвитком АГ, при цьому в масштабному міжнародному дослідженні INTERSALT встановлено, що зростання АТ з віком відбувається тільки за умови зростання споживання кухонної солі. Проте також добре відомо, що обмеження солі в раціоні сприяє зниженню АТ [5]. При застосуванні DASH дієти зменшення споживання солі з 10–12 до 5–6 г на добу супроводжувалося зниженням САТ на 11,5 мм рт. ст., ДАТ – на 5,7 мм рт. ст. [6]. Безумовно, в нашому дослідженні оцінка вживання солі мала суб'єктивний характер, проте незначна, але статистично значуща різниця щодо рівнів АТ між групами високого та низького споживання солі свідчить на користь валідності представлених даних.

Аналіз даних соціально-економічного статусу дозволив встановити такі особливості пацієнтів з уперше виявленою та нелікованою АГ (рис. 1). Близько половини опитуваних (а саме 47,7 %) мають вищу освіту, 39 % – середню спеціальну та 13 % – середню. Встановлено, що в пацієнтів з вищою освітою рівень САТ був значно нижчим ($(158,8 \pm 11,7)$ мм рт. ст.), ніж за умови середньої освіти ($(162,3 \pm 13,4)$ мм рт. ст.; $P < 0,001$ порівняно з хворими з вищою освітою) або навіть середньої спеціальної освіти ($(160,8 \pm 13,1)$ мм рт. ст.; $P = 0,01$ порівняно з хворими з вищою освітою). Результати досліджень щодо зв'язку між рівнем освіти та АГ неоднозначні. Так, аналіз бази даних ISTAT (Італія) показав, що поміж амбулаторних пацієнтів з АГ 91 % мали вищу освіту і тільки рівень ДАТ асоціювався з низьким рівнем освіти [7], тоді як за даними китайських науковців, зв'язок між рівнем освіти та АГ спостерігався лише в жінок і мав, як і в нашому дослідженні, зворотний характер – тобто вищий рівень освіти асоціювався з нижчим рівнем АТ [8].

Більшу частину (70,6 %) становили пацієнти, які працюють, 12,8 % – безробітні, рівень САТ у них статистично значуще не відрізнявся: відповідно ($158,9 \pm 12,3$) і ($160,9 \pm 12,3$) мм рт. ст. У досліджуваній популяції пенсіонерів було лише 17,3 %, САТ у них зареєстровано на рівні ($163,8 \pm 13,5$) мм рт. ст. – статистично значуще ($P < 0,001$) вищий, ніж у групах працюючих і безробітних, що ймовірно зумовлено значно старшим віком – ($65,7 \pm 7,7$) проти ($49,8 \pm 9,5$) року та

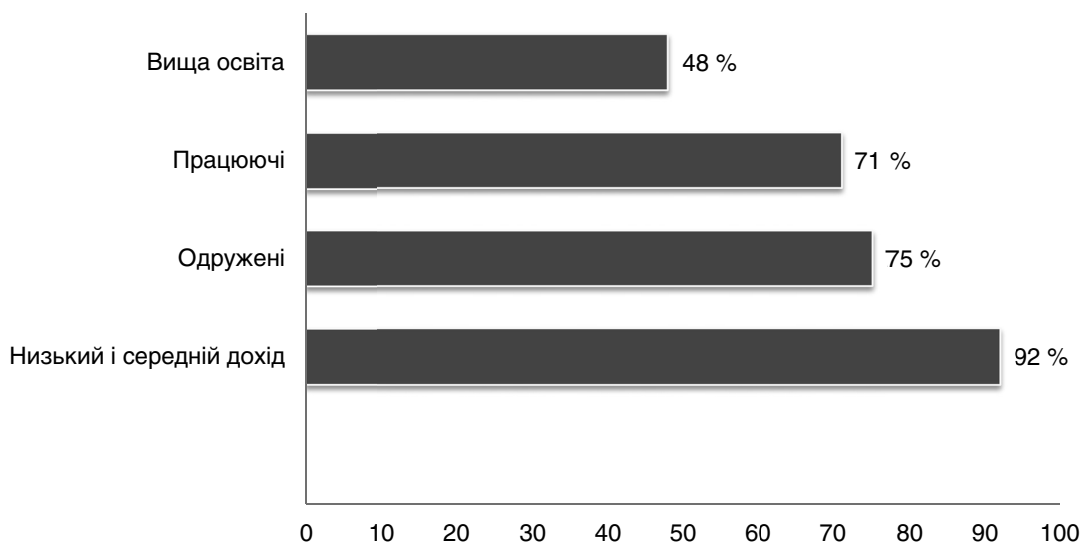


Рис. 1. Соціально-економічні характеристики пацієнтів з уперше діагностованою та нелікованою артеріальною гіпертензією.

(55,2±10,8) року в групах осіб, які працюють, та безробітних відповідно. Хоча різниця у віці є істотним фактором зростання САТ, результати дослідження D.J. Ekerdt та співавторів свідчать про можливі інші чинники зростання АТ у пацієнтів, які на пенсії: за умови однакового віку в осіб на пенсії рівень АТ був на 3,44/1,62 мм рт. ст. вищий, ніж у тих, що працюють, проте в логістичній регресії категорія «пенсія» не стала самостійним фактором розвитку АГ [9].

Аналіз цивільного статусу пацієнтів засвідчив переважання в структурі респондентів одружених – 74,7 %, інші категорії становили меншість – неодружені – 6,8 %, розлучені – 9,9 %, вдівці/вдови – 8,6 %. При цьому за рівнем АТ відрізнялися лише пацієнти, які належали до групи вдова/вдовець, вони характеризувалися статистично значуще вищим САТ, що дорівнював (164,2±13,6) мм рт. ст. ($P<0,001$ порівняно з показниками інших груп цивільного статусу). В інших трьох групах цей показник становив (159,9±12,7) мм рт. ст. (одружені), (158,3±12,5) мм рт. ст. (неодружені) та (158,3±11,2) мм рт. ст. (розлучені). Загалом результати багатьох досліджень у галузі серцево-судинних захворювань свідчать про позитивний вплив статусу «одружені» на фактори серцево-судинного ризику і прогноз. Так, результати метааналізу M. Manfredini та співавторів, який охопив 1 245 967 осіб, показав, що одружені порівняно із самотніми мають менший ризик розвитку таких серцево-судинних захворювань, як ішемічна хвороба серця, зокрема інфаркт міокарда, серцева недостатність, дилатційна кардіоміопатія. Крім того, в самотніх осіб більш поширені фактори серцево-судинного ризику, за винятком ожиріння [10]. Отримані нами результати щодо вищого САТ у пацієнтів групи «вдова/вдовець» більшою мірою є наслідком старшого віку цієї категорії ((64,9±10,1) мм рт. ст.), при цьому різниці щодо показників САТ і ДАТ за категоріями «одружені» й «розлучені», що зіставні за віком, не було.

Вивчення економічної складової (доходу пацієнта) є вельми актуальним для нашої країни. Цей фактор є одним із чинників, які зумовлюють доступність терапії та визначають прихильність до тривалого лікування. Приблизно однакова частка опитуваних вказали на низький (до 5000 грн/міс) та середній (5000–10000 грн/міс) рівень свого місячного доходу – 45,1 та 46,6 % відповідно, лише 8,3 % на момент опитування

мали дохід більше 10 000 грн/міс. Інтерес представляє той факт, що в пацієнтів з високим доходом рівень АТ був статистично значуще нижчим, ніж у хворих із низьким та середнім доходом. Окрім вікових особливостей, це може бути зумовлено й більш «здоровим» способом життя осіб з більшим достатком, що продемонстровано низкою досліджень в європейській та американській популяціях [11, 12].

Після проведеного обстеження та опитування на першому візиті лікарі призначали пацієнтам антигіпертензивну терапію. У структурі лікарських призначень домінувала ФК периндоприлу та амлодипіну, що є ефективним антигіпертензивним препаратом завдяки оптимальному поєднанню компонентів в одній таблетці в унікальних дозах (відсутність на ринку монопрепаратів у відповідних дозах) з доведеним профілем безпечності з точки зору частоти побічних ефектів. Відповідно до інструкції з медичного застосування, ФК периндоприлу та амлодипіну (3,5 мг/2,5 мг) рекомендована як терапія першого ряду для лікування пацієнтів з АГ. Ця рекомендація базується на результатах досліджень, в яких доведена вища антигіпертензивна ефективність ФК периндоприлу 3,5 мг та амлодипіну 2,5 мг порівняно з монотерапією периндоприлом у дозі 5 мг, валсартаном у дозі 80 мг та ірбесартаном у дозі 150 мг, а також еквівалентне з амлодипіном у дозі 5 мг зниження АТ при ліпшому профілі переносності [13, 14].

Для старту терапії більшості пацієнтів (59 % від загалу) лікарі обрали мінімальну дозу ФК (3,5 мг периндоприлу / 2,5 мг амлодипіну), у 35 % хворих було застосовано середню дозу препарату (периндоприл 7 мг / амлодипін 5 мг) і у 6 % – максимальну (периндоприл 14 мг / амлодипін 10 мг). Терапія вказаною ФК протягом 1 міс сприяла зниженню САТ зі (159,9±11,8) до (137,2±11,8) мм рт. ст. ($P<0,001$) і ДАТ зі (93,7±7,9) до (82,8±7,8) мм рт. ст. ($P<0,001$) (рис. 2).

При цьому пацієнти, які отримували мінімальну та середню дози ФК, у середньому в групах досягли цільового АТ: САТ на візиті 2 становив відповідно (134,9±10,8) і (139,7±12,3) мм рт. ст.; ДАТ – (82,2±10,8) і (83,6±8,3) мм рт. ст. При цьому у хворих, які мали найвищі вихідні показники САТ ((176,6±14,1) мм рт. ст.) і ДАТ ((99,5±10,9) мм рт. ст.) і отримали максимальну дозу препарату на ініціальному візиті, через 1 міс лікування зафіксовано істотне зниження САТ і

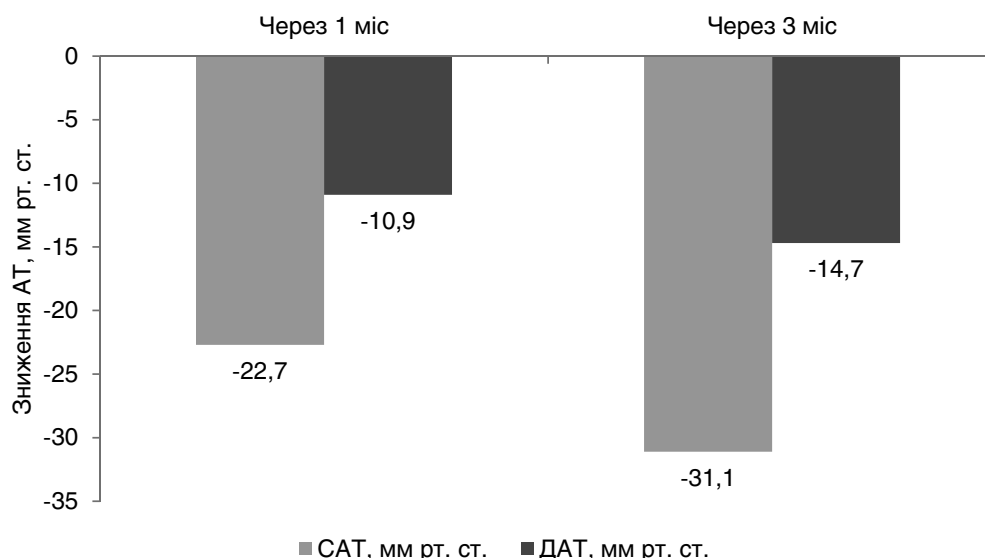


Рис. 2. Динаміка артеріального тиску під впливом фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну.

ДАТ – на 17,9 і 14,4 %, відповідно, проте цільового АТ не досягнуто. Через 3 міс застосування ФК периндоприлу та амлодипіну на тлі збільшення дози у 9,5 % хворих спостерігалось посилення антигіпертензивного ефекту – САТ знизився до (128,8±9,1) мм рт. ст., ДАТ – до (79,0±6,7) мм рт. ст. ($P < 0,001$ для обох показників порівняно з вихідними значеннями), що дозволило у 77,9 % пацієнтів досягти ефективного контролю АТ. Варто зазначити, що найефективнішою терапією була в наймолодших пацієнтів (вікова категорія до 45 років), 84,3 % яких досягли цільового АТ; у хворих віком понад 55 років цей показник становив 72,8 % ($P < 0,001$).

Отримані нами дані щодо антигіпертензивної ефективності ФК периндоприлу та амлодипіну в умовах реальної клінічної практики зіставні з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, в яких проводили оцінку впливу цієї ФК на рівень АТ у хворих з м'якою та помірною АГ порівняно з монотерапією. Метааналіз, який охопив дані трьох рандомізованих досліджень (загалом 5507 пацієнтів з м'якою та помірною АГ) продемонстрував перевагу ФК периндоприлу та амлодипіну в мінімальній дозі над монотерапією периндоприлом, валсартаном, ірбесартаном щодо зниження АТ: різниця становила 2,4/1,3 мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно ($P = 0,002/0,005$) за ідентичного профілю переносності [13].

Аналіз ефективності терапії ФК периндоприлу та амлодипіну в пацієнтів з ожирінням пока-

зав, що попри різницю показників вихідного САТ ((162,6±12,5) проти (158,9±11,4) мм рт. ст.; $P < 0,001$ відповідно у хворих з ожирінням і без ожиріння), відносно зниження АТ у цих групах було зіставним. Так, рівень САТ знизився на 19,3 % у хворих без ожиріння і на 19,9 % у пацієнтів з ожирінням, ДАТ – відповідно на 15,4 і 16,5 % ($P > 0,05$ для всіх показників). Це підтверджують і результати коваріаційного аналізу (ANCOVA), в якому не знайдено відмінностей щодо зниження АТ залежно від наявності ожиріння ($P = 0,167$ для САТ; $P = 0,820$ для ДАТ). Проте за частотою досягнення цільового АТ пацієнти з ожирінням дещо поступилися хворим без ожиріння – 72,3 проти 79,8 % ($P < 0,001$).

На відміну від пацієнтів з ожирінням, наявність ЦД жодним чином не впливала на ефективність досліджуваного препарату, навіть враховуючи вищий рівень вихідного АТ у пацієнтів із ЦД – (164,6±14,0) проти (159,5±11,5) мм рт. ст. ($P < 0,001$). Зниження АТ через 1 та 3 міс лікування було ідентичним, як за показниками відносного зниження АТ, так і досягнення цільового АТ. Зниження САТ через 3 міс лікування ФК периндоприлу та амлодипіну становило 19,3 % у хворих без ЦД і 20,6 % у пацієнтів із ЦД, ДАТ – відповідно 15,5 і 17,3 % ($P > 0,05$ для всіх показників). Ефективного контролю АТ було досягнуто у 78,5 % хворих без ЦД і у 71,5 % пацієнтів із ЦД ($P = 0,05$). Результати коваріаційного аналізу ANCOVA підтверджують той факт, що ФК периндоприлу та амлодипіну однаково ефективна як

Таблиця 2

Відносне зниження артеріального тиску через 3 міс лікування фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну залежно від факторів ризику, характеристик способу життя і соціально-економічних факторів

Фактор	Зниження САТ, %	Зниження ДАТ, %		Р для САТ	Р для ДАТ
Рівень фізичної активності					
1. Високий	18,6	15,4	P1-2	0,705	0,781
2. Середній	19,5	15,8	P1-3	0,479	0,954
3. Низький	20,0	15,7	P 2-3	0,206	0,927
Рівень споживання солі					
1. Високий	19,3	15,8	P1-2	0,952	0,945
2. Середній	19,6	15,6	P1-3	0,911	0,907
3. Низький	19,0	15,7	P2-3	0,790	0,777
Рівень освіти					
1. Вища	19,3	15,8	P1-2	0,801	0,977
2. Середня спеціальна	19,5	15,6	P1-3	0,126	0,785
3. Середня	19,7	15,7	P2-3	0,066	0,790
Професійний статус					
1. Працює	19,5	15,9	P1-2	0,053	0,995
2. Не працює	19,4	15,8	P1-3	<0,001	0,292
3. На пенсії	19,3	14,8	P2-3	0,206	0,489
Рівень доходу					
1. Низький	19,4	15,3	P1-2	<0,001	0,308
2. Середній	19,6	16,0	P1-3	0,003	0,152
3. Високий	19,5	16,2	P2-3	0,357	0,539
Цивільний статус					
1. Одружені	19,5	15,8	P1-2	0,221	0,882
2. Неодружені	18,9	15,7	P1-3	0,321	0,993
3. Розлучені	19,5	15,4	P1-4	<0,001	0,991
4. Вдова/Вдовець	19,6	14,9	P2-3	0,982	0,998
			P2-4	<0,001	0,982
			P3-4	<0,001	0,996

Примітка. Р САТ – статистична значущість відмінностей щодо зниження САТ при порівнянні в парах, визначена на основі коваріаційного аналізу ANCOVA із застосуванням критерію множинних порівнянь LSD. Р ДАТ – статистична значущість відмінностей щодо зниження ДАТ при порівнянні в парах, визначена на основі коваріаційного аналізу ANOVA із застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюкі.

за наявності, так і за відсутності ЦД (P=0,266 для САТ і P=0,392 для ДАТ). Ці дані підтверджують результати першого дослідження СТАРТ, в якому наявність ожиріння та ЦД не впливала на антигіпертензивну ефективність ФК периндоприлу та амлодипіну.

Аналіз впливу соціально-економічних факторів та характеристик способу життя на динаміку АТ дозволив встановити такі особливості. Ефективність ФК периндоприлу та амлодипіну не залежала від рівня фізичної активності, споживання солі та освіти (табл. 2). Проте певні категорії професійного і цивільного статусу, а також низький рівень доходу були асоційовані з менш значним антигіпертензивним ефектом ФК периндоприлу та амлодипіну. За результатами коваріаційного аналізу ANCOVA із застосуванням критерію множинних порівнянь LSD було встановлено, що ФК периндоприлу та амлодипіну була ефективнішою в зниженні САТ в осіб, які працюють, порівняно з пацієнтами на пенсії

(P<0,001), що ймовірно зумовлено значною різницею у віці пацієнтів – (49,8±7,7) проти (65,7±9,4) року відповідно (P<0,001).

Низький рівень доходу був асоційований із меншим зниженням САТ під впливом ФК периндоприлу та амлодипіну порівняно із середнім і високим рівнем. Проте, як і в ситуації з професійним статусом, пацієнти з низьким доходом були старшими ((56,9±11,1) року), ніж хворі із середнім ((50,6±10,3) року) і високим доходом (48,6±10,1) року).

За даними аналізу динаміки АТ залежно від категорій цивільного статусу було показано, що зниження САТ у групі «Вдова/вдовець» було статистично значуще нижчим порівняно з іншими трьома категоріями (див. табл. 2). І знову ж таки, фактором, який модулює цей зв'язок, виступає вік пацієнтів – (64,9±10,1) року в середньому в групі «Вдова/вдовець» та (52,4±10,5), (52,2±8,7) і (46,3±11,4) року відповідно «Одружені», «Неодружені» та «Розлучені».

Таблиця 3

Результати логістичної регресії оцінки впливу факторів ризику та характеристик способу життя і соціально-економічних чинників на досягнення цільового артеріального тиску через 3 місяці терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну

Змінні	Коефіцієнт В	Стандартна помилка	Р	Ехр (В)	95,0 % ДІ для Ехр (В)	
					Нижня	Верхня
Вік	-0,523	0,116	<0,001	0,593	0,472	0,745
Куріння (1)	0,217	0,137	0,112	1,243	0,950	1,625
Куріння (2)	-0,045	0,148	0,760	0,956	0,715	1,278
Загальний холестерин	-0,050	0,177	0,778	0,951	0,673	1,346
Індекс маси тіла	-0,412	0,127	0,001	0,663	0,517	0,850
ЦД	0,372	0,190	0,050	1,451	0,999	2,108
Фізична активність (1)	-0,492	0,167	0,003	0,611	0,441	0,848
Фізична активність (2)	-0,367	0,133	0,006	0,693	0,533	0,899
Вживання солі (1)	0,258	0,224	0,248	1,295	0,835	2,009
Вживання солі (2)	-0,025	0,209	0,903	0,975	0,647	1,470
Рівень освіти (1)	0,406	0,173	0,019	1,501	1,070	2,105
Рівень освіти (2)	0,209	0,127	0,099	1,232	0,961	1,579
Професійний статус (1)	-0,676	0,145	<0,001	0,509	0,383	0,677
Професійний статус (2)	-0,294	0,203	0,147	0,745	0,501	1,109
Цивільний статус (1)	-0,450	0,191	0,019	0,638	0,438	0,928
Цивільний статус (2)	-0,327	0,281	0,245	0,721	0,416	1,252
Цивільний статус (3)	-0,946	0,281	0,001	0,388	0,224	0,673
Рівень доходу (1)	0,610	0,253	0,016	1,840	1,122	3,019
Рівень доходу (2)	0,221	0,255	0,386	1,248	0,757	2,058

За даними нашого дослідження, рівень освіти не мав впливу на ступінь зниження АТ, проте отримані результати ймовірно зумовлені коротким періодом спостереження під наглядом лікаря, що нівелює певною мірою роль особистості пацієнта у відношенні до лікування.

З метою вивчення впливу факторів ризику, характеристик способу життя та соціально-економічного статусу на ефективність терапії ФК периндоприлу та амлодипіну застосовано однофакторну логістичну регресію, в якій залежною змінною був показник досягнення цільового АТ. За її результатами найсуттєвіший вплив на ефективність терапії чинить вік. Встановлено, що пацієнти віком менше 55 років мають вищі шанси досягти цільового рівня АТ порівняно з пацієнтами віком понад 55 років – відношення шансів (ВШ) 0,593 ($P < 0,001$). Крім того, жіноча стать та відсутність ожиріння визначає більшу ймовірність ефективного контролю АТ (табл. 3). Позитивний вплив на контроль АТ має високий та середній рівень фізичної активності порівняно з низьким її рівнем – ВШ 0,61 ($P = 0,003$) та 0,693 ($P = 0,006$) відповідно. Всі соціально-економічні фактори, які оцінюва-

ли в нашому дослідженні, впливали на досягнення цільового рівня АТ на тлі терапії ФК периндоприлу та амлодипіну. Статистично значуще більше шансів досягти ефективного контролю АТ мають особи, що працюють, порівняно з пенсіонерами (ВШ 0,509; $P < 0,001$), а також одружені та розлучені порівняно з пацієнтами, які належать до категорії «вдовець/вдова» (ВШ 0,638; $P = 0,019$ та ВШ 0,388; $P = 0,001$). Проте перешкодами до досягнення цільового АТ були середня освіта порівняно з вищою (ВШ=1,501; $P = 0,019$) та низький дохід пацієнтів порівняно з високим (ВШ=1,840; $P = 0,016$). Результати тривалих спостережень вказують на те, що між соціально-економічних факторів високий рівень освіти є одним із визначальних предикторів ефективного контролю АТ, навіть більш значущим, ніж рівень доходу.

Після закінчення лікування пацієнтам було запропоновано оцінити його результати за п'ятибальною шкалою, відповівши на три запитання. За результатами опитування пацієнти залишилися задоволеними призначеним лікуванням – середній бал становив $4,63 \pm 0,52$. Відповіді на запитання про покращення самопо-

чуття та працездатність у середньому були оцінені на $(4,58 \pm 0,57)$ і $(4,52 \pm 0,61)$ бала.

Безумовно, висока суб'єктивна оцінка задоволеності від прийому ФК периндоприлу та амлодипіну базувалася не лише на високій ефективності, а й на добрій переносності цієї комбінації в одній таблетці. У ході дослідження проводилися реєстрація побічних реакцій лікарями та оцінювання лікування пацієнтами. Частота виникнення побічних реакцій становила 0,73 %, що засвідчує добрий профіль безпечності та переносності препарату. Були зафіксовані набряки (5 випадків), кашель (4 випадки), надмірне зниження АТ (1 випадок) та інші небажані реакції – загалом 13 випадків.

Висновки

1. Серед пацієнтів з уперше діагностованою та нелікованою артеріальною гіпертензією в міській популяції України переважали жінки (57,8 %). Більшість хворих були віком понад 55 років; 26 % – віком менше 45 років, 29 % – віком 45–55 років.

2. Близько половини респондентів оцінили свій рівень фізичної активності як середній, 23 % – як високий і 27 % – як низький. Більшість (65 %) пацієнтів вважають свій рівень споживання солі середнім, лише 26 % визнають його високим і 9 % – низьким.

3. У структурі опитаних – 48 % пацієнтів з вищою освітою, переважають особи, що працюють (71 %) та одружені (75 %), водночас високий рівень доходу визнають лише 8 %, середній – 45 % та дуже високий відсоток мають низький дохід – 47 %.

4. Призначення пацієнтам з уперше виявленою та/або нелікованою артеріальною гіпертензією фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну як ініціальної терапії сприяло суттєвому зниженню АТ: через 3 місяці терапії цільового артеріального тиску досягли 78 % хворих, вищу ефективність зафіксовано в пацієнтів віком менше 55 років – 84 проти 73 % у групі віком понад 55 років.

5. Найвпливовішим негативним фактором антигіпертензивної ефективності препарату є вік пацієнта, крім того, додаткове значення мають ожиріння, низький рівень фізичної активності та низький дохід. І навпаки, наявність вищої освіти,

статус одруження та осіб, що працюють, збільшують шанси на ефективний контроль артеріального тиску.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження СТАРТ II.

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

Література

1. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з вперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 6. – С. 14–23.
2. Gerage A.M., Benedetti T.R., Farah B.Q. Sedentary behavior and light physical activity are associated with brachial and central blood pressure in hypertensive patients // PLOS ONE. – 2015. – doi: 10.1371/journal.pone.0146078
3. O'Donovan C., Lithander F.E., Raftery T. et al. Inverse relationship between physical activity and arterial stiffness in adults with hypertension // J. Phys. Act. Health. – 2014. – Vol. 11 (2). – P. 272–277.
4. Kim J., Tanabe K., Yokoyama N. et al. Objectively measured light-intensity lifestyle activity and sedentary time are independently associated with metabolic syndrome: a cross-sectional study of Japanese adults // Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. – 2013. – Vol. 10. – P. 30.
5. Elliott P., Stamler J., Nichols R., et al. for the INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across population // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 1249–1253.
6. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al. for DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 3–10.
7. Tedesco M.A., Di Salvo G., Caputo S. et al. Educational level and hypertension: how socioeconomic differences condition health care // J. Hum. Hypertens. – 2001. – Vol. 15 (10). – P. 727–731.
8. Chen X., Tan X. Associations of education with blood pressure in hypertensive patients: A chinese community survey // Chinese Medicine. – 2013. – Vol. 4. – P. 97–100.
9. Ekerdt D.J., Sparrow D., Glynn R.J. et al. Change in blood pressure and total cholesterol with retirement // Am. J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 120 (1). – P. 64–71.
10. Manfredini R. Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: a review of the evidence // J. Women's Health. – 2017. – Vol. 26. – P. 623–632.
11. Lemstra M., Moraros J. Income and heart disease. Neglected risk factor // Can. Fam. Physician. – 2015. – Vol. 61. – P. 698–704.
12. Tang K.L., Rashid R., Godley J. et al. Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2016. – Vol. 18. – P. 6 (3).
13. Laurent S., Poulter N.R., Mancia G. Individual data meta-analysis in 5507 subjects of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg in comparison with RAS blocker monotherapy // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34 (Suppl. 2). – P. e278.
14. Laurent S., Parati G., Chazova I. et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 653–662.

Надійшла 16.11.2018 р.

Факторы риска и социально-экономический статус пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией: результаты исследования СТАРТ II

Л.А. Мищенко от имени группы исследователей

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

Цель исследования – определить профиль пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) в реальной клинической практике терапевтов; оценить изменения работоспособности и самочувствия пациента в результате назначенного антигипертензивного лечения; изучить связь между контролем артериального давления (АД) и уровнем образования, дохода и профессиональным статусом.

Материал и методы. В открытое многоцентровое эпидемиологическое исследование СТАРТ II было включено 2024 пациента с впервые выявленной и/или нелеченной АГ с 11 областных центров Украины и г. Киева. На визите включения проводили оценку демографических, социально-экономических показателей, характеристик образа жизни, анамнестических данных и физикальное обследование. После проведения этих процедур врач по своему усмотрению назначал антигипертензивную терапию. В большинстве случаев была применена оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина. Ее эффективность (по данным офисных измерений АД) оценивали через один и три месяца ее приема. Кроме того, на заключительном визите (3 мес лечения) проводили анкетирование для изучения мнения пациента о результатах лечения.

Результаты. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом АГ и/или нелеченой АГ 54,9 % были моложе 55 лет, женщины составляли 58 % пациентов. По данным анамнеза сахарный диабет имел место у 8,9 % больных, гиперхолестеринемия – в 77,9 % случаев, о статусе активного курильщика сообщили 25,7 % пациентов. 23 % опрошенных оценили свой уровень физической активности как высокий и 27 % – как низкий. 65 % пациентов считают свой уровень потребления соли средним, лишь 26 % признают его высоким и 9 % – низким. В структуре опрошенных 48 % пациентов с высшим образованием, преобладают состоящие в браке (75 %) и работающие (71 %), однако высокий уровень дохода имеют только 8 %, остальные – средний (45 %) и низкий (47 %) доход. Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина через 3 мес способствовало снижению систолического АД на 31,1 мм рт. ст. и диастолического АД – на 14,7 мм рт. ст. Целевого АД достигли 78 % больных, более эффективной терапия была у пациентов в возрасте меньше 55 лет – 84 по сравнению с 73 % в группе больных старше 55 лет. Кроме возраста, дополнительными негативными факторами в достижении контроля АД были ожирение, низкий уровень физической активности и низкий доход.

Выводы. Пациенты с впервые выявленной и/или нелеченой АГ в городской популяции Украины представлены более чем в половине случаев женщинами и лицами моложе 55 лет. Большинство этих пациентов характеризуется низким и средним уровнем физической активности, а также высоким и средним уровнем потребления поваренной соли. В структуре опрошенных почти половина имеют высшее образование, около 70 % – состоящие в браке и работающие, однако большинство (92 %) имеют низкий и средний доход. Применение в этой категории больных фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в качестве инициальной терапии способствовало достижению целевого АД у 78 % пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, целевой уровень артериального давления, факторы риска.

Risk factors and socio-economic status in patients with newly diagnosed arterial hypertension: the results of the START II study

L.A. Mishchenko, on behalf of the group of researchers

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

The aim – to determine the profile of newly diagnosed patients with arterial hypertension (AH) in real general practitioners' clinical practice; to estimate the changes of working capacity and patient's health due to prescribed AH treatment; to study the relationship between blood pressure (BP) control and the level of education, level of income and professional status.

Material and methods. In this multicenter, open-label epidemiological study START II 2024 newly diagnosed and/or untreated patients were included in 11 regional centers of Ukraine and Kyiv. During the inclusion visit the assessment of demographic, socio-economic indicators, lifestyle characteristics, anamnestic data and physical examination were performed. After these procedures, the doctors prescribed antihypertensive therapy at their own discretion. In most cases, this was the original fixed combination of perindopril and amlodipine. Its effectiveness (according to office BP

measurements) was evaluated after one and three months of treatment. In addition, at the final visit (3 months of treatment), a questionnaire was conducted to examine the patient's health changes due to prescribed AH treatment.

Results. Among newly diagnosed and/or untreated patients, 54.9 % were under 55 years old and 58 % were female. According to anamnesis, diabetes occurred in 8.9 % of patients, hypercholesterolemia – in 77.9 % of cases, the status of active smoker was reported by 25.7 % of patients. 23 % respondents assessed their level of physical activity as high and 27 % – as low. 65 % of patients considered their salt intake to be moderate, only 26 % considered it high and 9 % – low. In the structure of the patients, 48 % had higher education, mainly married – 75 % and working – 71 %, but the high level of income was noted only in 8 %. The use of a fixed combination of perindopril / amlodipine after 3 months contributed to a decrease of systolic blood pressure by 31.1 mm Hg, diastolic BP – by 14.7 mm Hg. The target levels of BP were reached in 78 % patients, therapy was more effective in patients <55 years old – 84 % vs. 73 % in the group > 55 years. In addition to age, additional negative factors in achieving blood pressure control were obesity, low level of physical activity and low level of income.

Conclusions. Women and persons under 55 years of age present the majority of newly diagnosed and/or untreated hypertensive patients in urban population of Ukraine. Most of these patients have low or moderate levels of physical activity, as well as by high or moderate level of salt intake. Almost half of patients have higher education, about 70 % are married and working, but the majority (92 %) have low and average level of income. The usage of fixed combination of perindopril/amlodipine as an initial therapy contributed to the achievement of target BP in 78 % of patients.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, target blood pressure level, risk factors.

Додаток

Список лікарів – учасників дослідження СТАРТ II

Яценко А.М. (Київ), Гордієнко Л.М. (Київ), Оксенюк І.А. (Київ), Колесник Н.В. (Київ), Геращенко О.В. (Київ), Шаповалов С.А. (Київ), Шевченко О.Г. (Київ), Аракчеєва К.О. (Київ), Кукулєнко О.В. (Київ), Камінська Л.І. (Київ), Тищенко О.В. (Київ), Балтовська О.С. (Київ), Аксьонова Л.Ю. (Київ), Шумеляк Н.І. (Київ), Абраменко Л.І. (Київ), Железко З.М. (Київ), Кравчук А.Ю. (Київ), Тесленко Т.О. (Київ), Євреїмова О.Г. (Київ), Патрушева Г.М. (Київ), Сєдова О.О. (Київ), Барановська В.І. (Київ), Юхимчук Т.М. (Київ), Клочко А.О. (Київ), Барилюк М.В. (Київ), Павленко Л.М. (Київ), Ставицький Є.А. (Київ), Хоркава А.В. (Київ), Глуха М.В. (Київ), Шарко Д.В. (Київ), Абрамова Т.К. (Київ), Вишинська П.С. (Київ), Лук'янчук Т.В. (Київ), Ковтун Л.В. (Київ), Савченко О.Ю. (Київ), Тітова С.В. (Київ), Радченко К.Д. (Київ), Галушко Л.І. (Київ), Лисенко Т.М. (Київ), Щукіна Н.В. (Київ), Мироненко В.В. (Київ), Макаренко О.О. (Київ), Горбатюк А.В. (Київ), Ісакова З.М. (Київ), Сіренко І.І. (Черкаси), Вустенко О.О. (Черкаси), Шатохін В.І. (Черкаси), Матвійчук Т.М. (Черкаси), Скляр І.В. (Чернігів), Зогуля І.В. (Чернігів), Гоменюк Л.Г. (Чернігів), Савченко Т.М. (Чернігів), Рибалко М.В. (Черкаси), Коцюба О.В. (Вінниця), Рибалко О.В. (Чернігів), Заболотна Н.В. (Вінниця), Кашуба В.М. (Вінниця), Уманець О.О. (Вінниця), Андрейко С.В. (Житомир), Чичеба А.П. (Житомир), Бойчук Л.А. (Житомир), Піковська О.М. (Житомир), Демченко О.М. (Житомир), Паламар О.А. (Житомир), Крошка Н.В. (Житомир), Яблонська В.Б. (Одеса), Гайдай С.М. (Одеса), Попова Н.Г. (Одеса), Міркіна О.І. (Одеса), Рапча Г.М. (Одеса), Гасюк Ю.В. (Одеса), Мороз К.М. (Одеса), Люба О.С. (Одеса), Ларіна Т.М. (Одеса), Гаврилова В.Г. (Одеса), Марченко А.Д. (Одеса), Тарасенко С.Ф. (Одеса), Мельник С.Ф. (Чорноморськ), Тулуб'єва Т.М. (Миколаїв), Красовська Н.М. (Миколаїв), Шарова Н.Г. (Миколаїв), Забеліна І.О. (Миколаїв), Шаповал В.С. (Миколаїв), Бабятинська Л.В. (Одеса), Бусарі С.П. (Одеса), Островська Л.М. (Запоріжжя), Коржук Т.В. (Запоріжжя), Горбаньова О.В. (Запоріжжя), Мельникова А.О. (Запоріжжя), Дранішникова С.М. (Запоріжжя), Морозова Ю.О. (Запоріжжя), Шаповалова В.В. (Запоріжжя), Бакунович Т.К. (Запоріжжя), Рубан Є.В. (Запоріжжя), Охотник О.В. (Запоріжжя), Буштека Л.М. (Запоріжжя), Карпушова М.О. (Запоріжжя), Сажина І.А. (Запоріжжя), Шоренко Л.В. (Запоріжжя), Харченко М.О. (Запоріжжя), Артеменко Н.Г. (Запоріжжя), Берник В.І. (Запоріжжя), Ангеловська Т.Л. (Запоріжжя), Тихенко В.С. (Запоріжжя), Ткаченко Г.Л. (Запоріжжя), Величко К.В. (Запоріжжя), Мерзляк К.С. (Запоріжжя), Скрипник Л.В. (Запоріжжя), Малихіна І.Ю. (Запоріжжя), Бурба В.І. (Дніпро), Міхєєв В.М. (Дніпро), Масленнікова Н.В. (Дніпро), Михайліна Т.О. (Дніпро), Малишко Н.В. (Дніпро), Кривонос І.А. (Дніпро), Ігнат'єва С.В. (Дніпро), Майзерова Л.А. (Дніпро), Сальник Н.М. (Дніпро), Кривякіна В.Т.

(Дніпро), Артеменко С.В. (Дніпро), Лотиш О.І. (Дніпро), Найда К.О. (Дніпро), Глущенко С.П. (Дніпро), Коробська С.Г. (Дніпро), Трофимова О.Є. (Дніпро), Михальцова О.Ю. (Дніпро), Малишко А.О. (Дніпро), Краснікова К.Ю. (Дніпро), Руденко Л.Г. (Дніпро), Шемет О.І. (Дніпро), Бородіна Н.С. (Дніпро), Мальцев С.В. (Кривий Ріг), Хацько В.Е. (Кривий Ріг), Корець Л.Г. (Львів), Остапчак О.Є. (Львів), Ясиницька О.Є. (Львів), Скоморович Є.І. (Львів), Котович Н.С. (Львів), Яворська М.І. (Львів), Кравчук С.Є. (Львів), Лозинська Х.О. (Львів), Миклаш М.Є. (Львів), Стефанютин Л.М. (Львів), Попель Л.С. (Львів), Пілецька І.Я. (Львів), Богдан О.С. (Львів), Кушнір С.Г. (Львів), Брода Л.К. (Івано-Франківськ), Сенчак І.І. (Івано-Франківськ), Степанченко Р.Т. (Івано-Франківськ), Харкевич Л.М. (Калуш), Демків І.Б. (Калуш), Кулакова І.В. (Харків), Степаненко О.С. (Харків), Серединська С.Л. (Харків), Мазіна О.В. (Харків), Ходін В.М. (Харків), Климович Г.В. (Харків), Лисенко С.М. (Харків), Бондаренко О.І. (Харків), Федоров В.М. (Харків), Кирияненко Н.Г. (Харків), Горленко Н.В. (Харків), Карая О.В. (Харків), Гудзенко Ю.О. (Харків), Куценко О.Ю. (Харків), Барбашова В.О. (Харків), Ступицька Л.І. (Полтава), Асауленко Л.А. (Полтава), Лоха Н.І. (Полтава), Антонова О.О. (Полтава), Гречищева Т.Б. (Полтава), Ромась О.С. (Харків), Кошелева О.М. (Харків), Новікова Н.О. (Харків), Гула О.С. (Харків), Колеснік Н.М. (Харків), Табаченко М.А. (Харків), Завадська В.С. (Харків), Давиденко С.О. (Харків), Сігідіна А.І. (Харків), Аксьонова Г.П. (Харків), Мещанова Н.О. (Харків), Шмигленко О.С. (Харків), Степаненко Н.М. (Харків), Тригуб В.О. (Харків), Арбузова Т.С. (Харків), Мороз Н.М. (Харків), Даніленко О.В. (Харків), Руднева С.В. (Харків)

Характеристика клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії в чоловіків та жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*

М.І. Швед, Т.М. Ганич

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, есенціальна артеріальна гіпертензія, клінічний перебіг, чоловіки, жінки, *Helicobacter pylori*

Гострий коронарний синдром (ГКС) – одна з провідних причин смертності в Україні та світі, особливо за наявності коморбідних станів, зокрема фонової есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) [8, 14].

Згідно з даними літератури, ГКС без елевації сегмента ST спостерігається частіше, ніж з елевацією сегмента ST, розвивається у хворих переважно (похилого і старечого) віку за наявності супутніх захворювань, зокрема ЕАГ, цукрового діабету, ниркової недостатності тощо, характеризується торпідним перебігом і високими показниками смертності у віддалений період [8, 14].

Відомо, що перебіг хвороб, зокрема ГКС, відрізняється у чоловіків і жінок. Відзначено, що більшість досліджень на підставі аналізу медичної документації хворих із ГКС, які лягли в основу протоколів діагностики та лікування ГКС, базувалися на характеристиці типового больового синдрому в чоловіків, у той час як жінки залишалися поза увагою через атиповий характер болю і вищу частоту атипових симптомів, у тому числі диспептичних (нудота, блювання, початок болю поза грудною кліткою тощо). Разом із тим, у низці досліджень не виявлено статистично значущих відмінностей клінічного перебігу ГКС у хворих залежно від статі [6, 7, 13].

Іншим поширеним чинником, що може як сприяти виникненню ГКС, так і обтяжувати перебіг або бути чинником розвитку небезпечних ускладнень, є інфікування *Helicobacter pylori* (HP) з розвитком хронічного локального та системного запалення, яке може призводити до ендотеліальної дисфункції коронарних судин, а також дестабілізації і розриву атеросклеротичної бляшки [7, 12, 14, 15]. Водночас у низці досліджень не підтвердили значного впливу гелікобактерної інфекції на розвиток і перебіг ГКС [10, 13].

Враховуючи суперечливість даних літератури щодо впливу інфікування HP на перебіг ГКС, а також те, що гелікобактер-асоційовані гастрити і пептичні виразки (які виявляються диспептичним синдромом), значно підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч у хворих з ГКС, рання діагностика супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту дуже важлива. Оскільки частота атипового перебігу ГКС без елевації сегмента ST із диспептичними скаргами, особливо серед жінок, є відносно високою [12], особливості клінічного перебігу ГКС за наявності фонової ЕАГ, у хворих різної статі за умов гелікобактерної інфекції практично не вивчалися, таке дослідження є актуальним для оптимізації діагностично-лікувального алгоритму.

Мета роботи – дослідити особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST із коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією у чоловіків та жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*.

Матеріал і методи

Проведене проспективне дослідження на базах Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансера і кардіореанімаційного відділення Центральної міської клінічної лікарні (м. Ужгород). Обстежено 197 хворих (99 чоловіків, середній вік $(65,8 \pm 4,2)$ року, і 98 жінок, середній вік $(66,5 \pm 5,7)$ року), госпіталізованих у 2016–2017 рр. із діагнозом ГКС без елевачії сегмента ST і диспептичними скаргами після усунення найгостріших явищ і безпосередньої загрози для життя хворих.

У дослідження відбирали хворих, первинна медична документація котрих містила інформацію про верифіковану ЕАГ із хронічною серцевою недостатністю (СН) на основі проведеного комплексного обстеження згідно з чинними протоколами [1, 3] і встановленим діагнозом ЕАГ II ступеня, II–III стадії, з помірним або високим ризиком ускладнень, хронічною СН IIA стадії, II функціонального класу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Середня тривалість анамнезу ЕАГ серед обстежених хворих становила $(5,83 \pm 2,36)$ року. До залучення в дослідження хворі приймали таке лікування: раміприл 10 мг/добу, гідрохлоротіазид 12,5 мг/добу («Рамізес ком», 10/12,5 мг («Фармак», Україна), небіволл 5 мг («Небівал», ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна), ацетилсаліцилову кислоту 100 мг/добу.

Пацієнти пройшли обстеження згідно з рекомендованими протоколами ведення ГКС без елевачії сегмента ST, ЕАГ та диспепсії [1, 3–5, 8], усім хворим імуноферментним аналізом визначені сумарні антитіла до НР за допомогою набору Vitrotest *Helicobacter screen* («Рамінтек», Україна), позитивними результатами вважали значення понад 1,1. Проведено фіброезофагогастроудоденоскопію з біопсією та URE-HP тест для швидкої ідентифікації НР у біоптаті, консультацію гастроентеролога.

Оскільки при попередньому відборі пацієнтів з ГКС у нашому дослідженні органічну патологію гастродуоденальної зони виявляли рідко, то в подальшому ми таких пацієнтів не залучали в

дослідний контингент, а у всіх інших хворих відсутність органічних змін у шлунку та дванадцятипалій кишці за наявності періодичних місцевих скарг слабкої або помірної інтенсивності трактували як функціональну диспепсію.

Обстежених хворих розділили на групи чоловіків та жінок і підгрупи інфікованих та не інфікованих НР: 67 чоловіків з НР (середній вік $(64,3 \pm 6,8)$ років), 66 жінок з НР (середній вік – $(62,8 \pm 5,3)$ року), 32 чоловіки без НР (середній вік $(68,2 \pm 5,4)$ років) і 32 жінки без НР (середній вік – $(67,6 \pm 6,7)$ року). Клінічні підгрупи значуще не відрізнялися за віком.

Характеристику клінічного перебігу вивчали під час перших днів перебування в стаціонарі за допомогою стандартної методики опитування (скарги хворого, опитування за системами, анамнез хвороби – як ГКС, так і ЕАГ та диспептичного синдрому, анамнез життя).

Основні симптоми ГКС оцінювали за допомогою контрольного списку симптомів ГКС (ACS Symptoms Checklist, Canto JG, Canto EA, Goldberg RJ) [9], згідно з якими за десятибальною шкалою (0 – симптома немає, 10 – найгірший) оцінювали інтенсивність відчуття стискання в грудній клітці, болю в плечі, пітливості, серцебиття, дискомфорту в грудній клітці, болю у верхній частині спини, задишки, болю в руці, незвичної слабкості, нудоти, запаморочення, болю в грудній клітці, шлункового розладу та будь-яких інших симптомів.

Вираженість основних диспептичних скарг (біль у епігастрії, тяжкість у епігастрії, відчуття переповнення після їжі, здуття в надчеревній ділянці, печія) оцінювали за шкалою Likert, за 5-бальною системою: 1 бал – не турбує (симпому немає), 2 бали – спричиняє незначний неспокій (можна не звертати уваги, якщо не думати про це), 3 бали – помірно непокоїть (не вдається не помічати, але не порушує денної активності чи сну), 4 бали – дуже непокоїть (порушує денну активність чи сон), 5 балів – дуже турбує (значно порушує / тимчасово робить неможливою денну активність чи сон, потребує відпочинку) [6].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica v 10.0 із визначенням середнього значення (M), його стандартної похибки (m) і оцінюванням статистичної значущості виявлених змін із використанням парного критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою в разі $P < 0,05$. Визначали також коефіцієнт кореляції Пірсона.

Таблиця 1

Інтенсивність основних симптомів гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у хворих різної статі, інфікованих і не інфікованих *Helicobacter pylori* ($M \pm m$)

Симптом	Чоловіки		Жінки	
	З НР	Без НР	З НР	Без НР
Відчуття стискання в грудній клітці	8,15±0,43*°	7,14±0,31°	6,89±0,37*	6,32±0,22
Біль у плечі	3,01±0,43*°	3,92±0,23°	2,12±0,13*	1,48±0,4
Пітливість	3,45±0,27*°	2,79±0,32°	3,96±0,26*	3,54±0,28
Серцебиття	2,57±0,25*°	1,86±0,18°	4,64±0,22*	3,85±0,17
Дискомфорт у грудній клітці	9,43±0,21°	9,32±0,15	8,68±0,19*	8,05±0,13
Біль у верхній частині спини	3,79±0,20*°	3,02±0,22°	1,62±0,24	1,45±0,26
Задишка	8,93±0,3*°	7,97±0,36	9,65±0,37*	8,72±0,48
Біль у руці	2,68±0,12	2,45±0,24	2,11±0,17	2,66±0,25
Незвична слабкість	8,82±0,76	8,14±0,26	8,13±0,64	7,86±0,32
Нудота	2,26±0,34°	2,18±0,24	3,41±0,27*	1,76±0,46
Запаморочення	8,02±0,23*°	7,46±0,22°	7,37±0,31*	6,31±0,38
Біль у грудній клітці	9,04±0,40*°	7,26±0,35°	7,22±0,44*	6,87±0,63
Шлунковий розлад	6,76±0,55*°	7,16±0,45	7,73±0,25*	7,22±0,24

Примітка. * Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб, не інфікованих *Helicobacter pylori* ($P < 0,05$). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у жінок ($P < 0,05$). Те саме в табл. 2.

Результати та їх обговорення

Аналіз симптомів ГКС у досліджуваних групах наведено в табл. 1.

Серед обстежених чоловічої статі з ГКС без елевації сегмента ST із коморбідною артеріальною гіпертензією з НР порівняно з такими без НР, а також порівняно з жінками, виявлено вищу інтенсивність больового синдрому. Так, у групах осіб з НР показники болю і відчуття стискання в грудній клітці та болю в плечі були вищими як серед чоловіків, так і жінок, порівняно з такими без НР ($P < 0,05$), що узгоджується з даними літератури про можливе обтяження клінічного перебігу серцево-судинних захворювань, у тому числі ГКС, за умов гелікобактерної інфекції [7, 10, 13].

У чоловіків з НР відзначено також статистично значущо вищу інтенсивність болю у верхній частині спини, порівняно з чоловіками без НР, у той час як серед жінок незалежно від фактора інфікування НР ступінь вираження цього симптому був істотно нижчим порівняно з чоловіками і суттєво не відрізнявся у підгрупах з НР і без НР. Разом з тим, інтенсивність відчуття стискання в грудній клітці була статистично значущо вищою в групі жінок з НР порівняно з жінками без НР, а серед чоловіків з НР цей показник істотно не відрізнявся від таких без НР і був статистично значущо вищим порівняно з жінками в обох підгрупах.

Задишка і запаморочення були також статистично значущо більше виражені серед чолові-

ків з НР порівняно з такими без НР, а також порівняно з жінками. Разом з тим, жінки з НР частіше вказували на серцебиття, порівняно з такими без НР, а також порівняно з чоловіками обох підгруп.

Нижча інтенсивність больового синдрому в жінок із ГКС, порівняно з чоловіками, а також вираженіші диспептичні симптоми, узгоджуються з даними літератури про частий торпідний перебіг ГКС без елевації сегмента ST із атиповою симптоматикою серед хворих старшого віку, особливо жінок [7, 10–12]. Разом із тим, статистично значущо вища інтенсивність больового синдрому, задишки і запаморочення в підгрупі чоловіків з НР порівняно з підгрупою без НР, а також із жінками може свідчити про більш виражений зв'язок гелікобактерної інфекції та клінічного перебігу ГКС без елевації сегмента ST і коморбідною ЕАГ у пацієнтів чоловічої статі.

Слід зазначити, що інтенсивність симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (як нудоти, так і шлункових розладів загалом) була статистично значущо вищою серед жінок з НР порівняно з чоловіками, різниця в групах з НР і без НР була статистично значущою за вираженістю шлункового розладу серед хворих обох статей і нудоти – серед чоловіків, що узгоджується з даними літератури про перебіг гелікобактерної інфекції, в тому числі за умов функціональних розладів [10, 13]. Оцінку симптомів диспепсії наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Інтенсивність диспептичних симптомів у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, інфікованих і не інфікованих *Helicobacter pylori* ($M \pm m$)

Симптом	Чоловіки		Жінки	
	З НР	Без НР	З НР	Без НР
Біль у епігастрії	4,05±0,11	4,24±0,13	3,89±0,17	4,21±0,12
Важкість у епігастрії	2,01±0,25*°	3,92±0,36°	4,12±0,13*	4,48±0,4
Відчуття переповнення після їжі	3,55±0,27*°	3,79±0,32°	4,16±0,26*	4,54±0,28
Здуття в надчеревній ділянці	2,57±0,25*°	1,86±0,18°	4,64±0,22*	3,85±0,17
Печія	9,43±0,21°	9,32±0,15°	8,68±0,19*	8,05±0,13

Аналіз диспептичних симптомів показав статистично значуще переважання більшості з них серед жінок, причому відчуття важкості в епігастрії, переповнення після їжі, здуття в надчеревній ділянці були статистично значуще вираженішими серед жінок без НР порівняно з жінками з НР, а також порівняно з чоловіками. Разом із тим, печія була більш виражена у чоловіків порівняно з жінками зі статистично значущою різницею в групі з НР жінок порівняно з такими без НР.

Об'єктивне обстеження виявило статистично значуще вищу частоту ознак СН серед чоловіків і жінок, інфікованих НР. Так, пастозність гомілок або периферичні набряки спостерігали у 80 % чоловіків з НР (з них у 30 % – пастозність гомілок, у 50 % – набряки), в той час як серед чоловіків без НР – тільки у 28 % ($P < 0,05$). У 25 % жінок з НР виявлено набряки нижніх кінцівок, в той час як у групі без НР набряки не спостерігалися, тільки у 20 % виявлено пастозність гомілок.

Результати УЗД органів черевної порожнини показали збільшення печінки порівняно з віковою нормою на (1,46±0,28) см у групі чоловіків з НР і на (0,73±0,31) см – у групі чоловіків без НР ($P < 0,001$). Серед жінок істотної різниці цього показника не виявлялося: печінка була збільшена на (0,68±0,23) см у групі з НР і на (0,72±0,28) см у групі без НР ($P > 0,05$).

Виявлено статистично значуще ($P < 0,05$) сильні кореляційні зв'язки титру сумарних антитіл до НР із віком ($r=0,7$), чоловічою статтю ($r=0,89$), частотою інфаркту міокарда в анамнезі ($r=0,86$), наявністю набряків нижніх кінцівок ($r=0,82$) і вираженістю збільшення печінки ($r=0,88$), що може вказувати на зв'язок інфікування НР та поглиблення СН у хворих із ГКС без елевації сегмента ST на тлі ЕАГ, ускладненої хронічної СН, особливо серед чоловіків старшого віку.

Отримані дані вказують на доцільність введення скринінгу гелікобактерної інфекції до комплексу обстеження пацієнтів похилого віку із

ГКС без елевації сегмента ST та коморбідною ЕАГ, особливо чоловіків, із проведенням ерадикаційної терапії і дослідженням особливостей перебігу ГКС із коморбідною ЕАГ за умов ерадикації *Helicobacter pylori*.

Висновки

1. У чоловіків із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST із коморбідною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, а також порівняно з жінками, виявлено статистично значуще вищу інтенсивність болю в грудній клітці, плечі та верхній частині спини, а також вираженішу задишку.

2. У обстежених жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST із коморбідною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, статистично значуще переважали відчуття дискомфорту в грудній клітці, пітливість, серцебиття і диспептичні симптоми, зокрема нудота і печія.

3. Встановлено статистично значуще вищу частоту набряків нижніх кінцівок і вираженіше збільшення печінки в обстежених пацієнтів, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, що може свідчити про прогресування серцевої недостатності за умов гелікобактерної інфекції.

4. Виявлені кореляції титру сумарних антитіл до *Helicobacter pylori* із клініко-анамнестичними показниками можуть вказувати на зв'язок гелікобактерної інфекції та обтяження клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST з коморбідною артеріальною гіпертензією і прогресування серцевої недостатності в чоловіків старшого віку, обумовлюючи доцільність введення скринінгу гелікобактерної інфекції до комплексу обстеження таких пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження, редагування тексту – М.Ш., Т.Г.; збір матеріалу, написання тексту, огляд літератури, статистичне опрацювання даних – М.Ш.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. – К., 2012. – 72 с.
2. Наказ МОЗ України 13.06.2005 № 271. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». – К., 2005. – 27 с.
3. Наказ МОЗ України 03.07.2006 № 436. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». – К., 2012. – 31 с.
4. Наказ МОЗ України 03.09.2014 № 613. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки. – К., 2014. – 26 с.
5. Наказ МОЗ України 06.11.2014 № 826. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. – К., 2014. – 25 с.
6. Осьодло Г.В., Куц Т.В., Калашніков М.А. Функціональна диспепсія в клінічній практиці: невирішені питання та перспективи // Укр. терапевт. журн. – 2009. – № 1. – С. 25–29.
7. Павлов О.Н. Носительство *Helicobacter pylori* как скрытый системный фактор риска // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – Р. 125–130.
8. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST. – К., 2016. – 79 с.
9. ACS symptom checklist [електронний ресурс]. URL: <https://thinksymptoms.nursing.uic.edu/study-tools>.
10. Budzyński J., Koziński M., Kłopocka M. et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence // Clin. Res. Cardiol. – 2014. – Vol. 103 (11). – P. 855–886. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0720-4>.
11. Canto J.G., Canto E.A., Goldberg R.J. Time to standardize and broaden the criteria of acute coronary syndrome symptom presentations in women // Can. J. Cardiol. – 2014. – 30. – P. 721–728. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.10.015>
12. DeVon H.A., Rosenfeld A., Steffen A.D., Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist // J. Am. Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3 (2). – P. e000586.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence // Consensus Report. Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 6–30. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.101634>.
14. Mansour H., Reda A., Mena M. et al. Pattern of risk factors and management strategies in patients with acute coronary syndrome, in different age groups and sex categories // Atherosclerosis Supp. – 2017. – Vol. 25. – P. e1–e11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.014>.
15. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes // Circ. Res. – 2014. – Vol. 114 (12). – P. 1867–1879. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302699>.

Надійшла 27.11.2018 р.

Характеристика клинического течения острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST на фоне эссенциальной артериальной гипертензии у мужчин и женщин, инфицированных *Helicobacter pylori*

М.И. Швед, Т.М. Ганич

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»

Цель работы – исследовать клинику острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST с коморбидной эссенциальной артериальной гипертензией у мужчин и женщин, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы. Обследованы 197 больных в возрасте 45–83 года с острым коронарным синдромом и сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией, предъявлявших также диспептические жалобы, с определением суммарного титра антител к *Helicobacter pylori*. Анализ проводили в подгруппах мужчин и женщин, инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori*. Симптомы острого коронарного синдрома оценивали с использованием контрольного списка симптомов острого коронарного синдрома из 13 пунктов, диспепсии – при помощи шкалы Likert.

Результаты. У мужчин, инфицированных *Helicobacter pylori*, по сравнению с неинфицированными, обнаружены статистически значимо более интенсивные боли в грудной клетке, плече и верхней части спины, в то время как среди женщин преобладали дискомфорт в грудной клетке, потливость и сердцебиение. Интенсивность диспептических жалоб была статистически значимо выше среди женщин. У пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, по сравнению с не инфицированными, статистически значимо чаще наблюдали отеки нижних конечностей и более выраженное увеличение печени, что может свидетельствовать о прогрессировании сердечной недостаточности при инфицировании *Helicobacter pylori*. Обнаруженные корреляции титра суммарных антител к *Helicobacter pylori* с клинико-anamnestическими показателями (возраст, мужской пол, частота инфаркта миокарда в анамнезе, отеки нижних конечностей и степень увеличения печени) могут свидетельствовать о более тяжелом течении, а также прогрессировании сердечной недостаточности у мужчин старшего возраста с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST и коморбидной эссенциальной артериальной гипертензией, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Выводы. Полученные данные указывают на связь инфицирования *Helicobacter pylori* с тяжестью клинического течения и прогрессированием сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST и коморбидной эссенциальной артериальной гипертензией, особенно среди мужчин старшего возраста.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без элевации сегмента ST, эссенциальная артериальная гипертензия, клиническое течение, мужчины, женщины, *Helicobacter pylori*.

The acute coronary syndrome without ST segment elevation and concomitant essential hypertension clinical presentation features in men and women with *Helicobacter pylori* infection

M.I. Shved, T.M. Hanych

Uzhhorod National University, Ukraine

The aim – to investigate the acute coronary syndrome without ST segment elevation and concomitant essential hypertension clinical presentation in men and women with *Helicobacter pylori* infection.

Material and methods. 197 acute coronary syndrome without ST segment elevation patients (age 45–83 years) with essential arterial hypertension and dyspepsia were investigated according to the current clinical protocols with total antibodies to *Helicobacter pylori* rate detection. The patients were divided by the groups of men and women, infected and uninfected with *Helicobacter pylori*. The clinical presentation of acute coronary syndromes was evaluated using the 13-item Acute coronary syndrome symptoms checklist and the dyspepsia symptoms were estimated by the Likert scale.

Results. In case of *Helicobacter pylori* infection compared to uninfected patients a significantly higher severity of chest pain, shoulder pain and upper back pain had been revealed, while among women the chest discomfort, sweating and palpitations significantly prevailed. The intensity of dyspeptic symptoms, especially heartburn and nausea, was significantly higher among women infected with *Helicobacter pylori*. A significant progression of heart failure with higher prevalence of edema and liver enlargement were revealed in men infected with *Helicobacter pylori* versus uninfected and in men versus women regardless of *Helicobacter pylori* infection factor.

Conclusions. The obtained link between the total antibodies to *Helicobacter pylori* titer and the patients' age, male gender, myocardial infarction history, the prevalence of edema and liver enlargement might indicate a significant clinical course deterioration and heart failure progression in elderly male patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation and essential hypertension in case of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: acute coronary syndrome without ST segment elevation, essential hypertension, clinical presentation, men, women, *Helicobacter pylori*.

Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію

Л.А. Міщенко, О.О. Матова, М.Ю. Шеремет, К.І. Сербенюк

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *резистентна артеріальна гіпертензія, спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин, артеріальний тиск, антигіпертензивна терапія*

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) – одна з актуальних проблем діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ). За оцінками різних досліджень, частка пацієнтів, у яких не вдається досягти ефективного контролю артеріального тиску (АТ) на тлі прийому трьох або більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один із яких діуретик), становить у середньому близько 15 % [4, 10, 11]. З огляду на значну поширеність АГ (за даними офіційної статистики, близько 30 % поміж дорослого населення країни), абсолютна кількість пацієнтів з резистентним її перебігом є досить значна. Крім того, пацієнти з РАГ мають у 2,5 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних подій та більш тяжкий перебіг ускладнень, порівняно з контрольованою АГ [7]. Незважаючи на наявність різних схем терапії АГ, питання ефективності антигіпертензивного лікування пацієнтів з РАГ залишається відкритим і активно вивчається вченими усього світу [6].

Великі сподівання у розв'язанні проблеми лікування пацієнтів з РАГ поклалися на інноваційні інструментальні методи, перш за все, на денервацію ниркових артерій. Проте результати дослідження SYMPPLICITY HTN-3 із застосуванням sham-контролю засвідчили низьку ефективність цього методу в контролі АТ як за даними офісних, так і амбулаторних вимірювань [1]. Результати цього дослідження були враховані в останніх американських та європейських рекомендаціях

з лікування АГ, і процедура денервації ниркових артерій сьогодні не рекомендована для лікування РАГ.

На сьогодні пошуки шляхів подолання резистентності до антигіпертензивної терапії залишаються в площині консервативного лікування – це модифікація способу життя та медикаментозна терапія. Після оприлюднення результатів дослідження PATHWAY-2 спіронолактон рекомендований як препарат вибору для додавання до потрібної комбінації антигіпертензивних засобів при лікуванні РАГ [16]. Становить інтерес також той факт, що в дослідженні PRAGUE-15 спіронолактон був ефективнішим за денервацію ниркових артерій у пацієнтів з РАГ [12]. У 2015 р. були опубліковані результати метааналізу, в який залучили дослідження ефективності спіронолактону й еплеренону в пацієнтів із РАГ, результати якого також засвідчили значний антигіпертензивний ефект цих препаратів, проте прямих порівняльних досліджень ефективності неселективного та селективного антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у літературі не представлено. Це стало підґрунтям для проведення порівняльного аналізу ефективності цих препаратів у пацієнтів із РАГ.

Так само, як і залучення в аналіз селективного β_1 -адреноблокатора з властивостями вазодилататора, небівололу, в дослідженні PATHWAY-2 бісопролол поступився спіронолактону в зни-

женні АТ, проте ефективність інших представників цієї групи для лікування РАГ досліджено недостатньо. Враховуючи значення активації симпатoadреналової системи у формуванні резистентності до антигіпертензивної терапії [13], становить інтерес також вивчення ефективності препарату центральної дії – агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину у хворих на РАГ.

Мета роботи – вивчити ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину при порівняльному аналізі в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 66 пацієнтів з істинною РАГ, встановленою після заперечення можливих причин псевдорезистентності та вторинного характеру АГ. На момент залучення всі пацієнти отримували стандартизовану терапію у вигляді фіксованої комбінації блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи/тіазидний або тіазидоподібний діуретик/блокатор кальцієвих каналів у максимальних переносних дозах. Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали хворих із вторинною АГ, за наявності серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, ревазуляризація, мозковий інсульт) менше як за 6 міс до залучення, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, складні порушення ритму серця, виражена патологія клапанів серця.

Верифіковану ІХС зареєстровано у 9 пацієнтів, інсульт/транзиторна ішемічна атака – у 8, цукровий діабет (медикаментозно компенсований) – у 15 хворих. Крім того, в однієї особи відзначено хронічний пародонтоз; подагричний артрит був у двох пацієнтів; хронічний холецистит – у трьох. У 47 (76 % від загалу) осіб діагностовано ожиріння, майже третина хворих (18 пацієнтів) – активні курці.

Середній вік пацієнтів – (51,9±1,2) року, тривалість АГ – у середньому (14,6±1,1) року, більшість (59,1 %) становили чоловіки. На візиті рандомізації після проведення добового амбулаторного моніторингу АТ (ДМАТ) пацієнтам на додаток до стандартної трикомпонентної терапії призначали почергово спіронолактон 25–50 мг/добу (середня доза (45,0±3,6) мг/добу) – 66 пацієнтам, еплеренон 25–50 мг/добу (середня доза (47,9±2,1) мг/добу) – 66 пацієнтам, небі-

волол 5–10 мг/добу (середня доза (8,9±0,6) мг/добу) – 63 пацієнтам та моксонідин 0,4–0,6 мг/добу (середня доза (0,5±0,1) мг/добу) – 64 пацієнтам. Таким чином, повний цикл лікування пройшли 63 пацієнти, загальна тривалість лікування становила 12 міс (рис. 1). Через 1 міс на кожному етапі лікування проводили контроль офісного АТ й корекцію дози препарату за необхідності. Після завершення кожного етапу, через 3 міс терапії, проводили офісне вимірювання АТ і ДМАТ.

Лікування всіма препаратами переносилося хворими добре, протягом повного циклу не зареєстровано серйозних побічних ефектів. Побічні ефекти були зареєстровані загалом у 4 пацієнтів: один – на тлі спіронолактону (нагрубання молочних залоз у пацієнта, яке встановлено через 3 міс його застосування), два – під впливом небівололу (сповільнення частоти скорочень серця (ЧСС), яке було причиною відмови від препарату) і один – при застосуванні моксонідину (сухість і набряк слизової оболонки носа, що призвело до відмови від препарату). Два пацієнти, які отримували моксонідин, не з'явилися на заключний візит з особистих причин.

Офісний АТ вимірювали за допомогою автоматичного приладу OMRON 705-IT, ДМАТ проводили на автоматичному приладі АВРМ-04



Рис. 1. Схема дослідження.

Meditech (Угорщина) з вимірюванням АТ кожні 15 хв удень та кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 06:00). Аналізували середні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день та ніч. Обчислення показників проводили із використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Біохімічні дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems A25 визначали вміст високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у крові та добову екскрецію альбуміну із сечею. Вміст у крові креатиніну, фібриногену визначали на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Імуноферментним методом визначали вміст у плазмі ІЛ-6, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) (Labsystems iEMS, Фінляндія), рівні активного реніну (ІВЛ, Німеччина), альдостерону (bdc, Канада), метанефрину загальні в добовій сечі (ІВЛ, Німеччина) з використанням відповідних тест-систем.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM Statistics SPSS 20.0. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. Залежно від характеру розподілу змінних застосовували методи параметричної або непараметричної статистики. Для оцінки достовірності розбіжностей між вибірковими середніми величинами використовували t-критерій Стюдента або критерій Вілкоксона та Манна – Уїтні. Наявність та ступінь взаємозв'язку між незалежними змінними визначали за допомогою парного кореляційного аналізу за Пірсоном або ранговим кореляційним аналізом за Спірменом. З метою встановлення детермінант для залежної змінної неперервного характеру застосовували множинний покроковий регресійний аналіз. Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічну характеристику обстежених хворих на РАГ наведено в *табл. 1*.

Для порівняння антигіпертензивної ефективності четвертого компонента терапії у хворих на РАГ проведено порівняльний аналіз дії анта-

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією на візиті рандомізації ($n=63$)

Показник	Значення ($M \pm m$)
Вік, роки	51,9 \pm 1,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	33,1 \pm 0,5
Тривалість АГ, роки	14,6 \pm 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,7 \pm 0,2
Креатинін, мкмоль	92,6 \pm 3,3
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	77,2 \pm 2,1
Альбумінурія, мг/л	38,5 \pm 6,9
С-РБ, мг/л	4,9 \pm 0,2
Фібриноген, мг/л	3,0 \pm 0,1
ФНП- α , пг/мл	8,3 \pm 1,3
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,3 \pm 0,1
Активний ренін, нг/л	8,4 \pm 1,5
Альдостерон, нг/л	23,2 \pm 1,5
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	150,5 \pm 10,2

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

гоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону, еплеренону), β -адреноблокатора небівололу та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину за даними офісного й амбулаторного вимірювання АТ.

За даними офісного вимірювання АТ антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів мали найвищу антигіпертензивну ефективність: через 3 міс терапії спіронолактоном САТ знизився на (17,9 \pm 1,1) мм рт. ст., під впливом еплеренону – на (17,5 \pm 1,0) мм рт. ст., що статистично значуще перевищувало ефект двох інших препаратів, які порівнювалися (*табл. 2*).

Зниження САТ на тлі терапії небівололом і моксонідином було зіставним і становило відповідно (12,5 \pm 1,1) і (13,2 \pm 0,9) мм рт. ст. ($P > 0,05$). Результати ДМАТ підтвердили вищу антигіпертензивну ефективність спіронолактону й еплеренону в порівнянні з небівололом і моксонідином як у середньому за добу, так і в денний і нічний періоди (*див. табл. 2*).

Спіронолактон був ефективнішим, ніж небіволол і моксонідин, для зниження середньоденного САТ, на 36,8 і 52,4 % відповідно ($P=0,01$ для обох показників), так само як і еплеренон, який знижував цей показник на 27,2 % ($P=0,02$) і 44,8 % ($P=0,01$) більше, ніж небіволол і моксонідин. Ще більш вираженою була різниця щодо зниження середньонічного САТ: при порівнянні дії спіронолактону з небівололом і моксонідином на 40,0 і 32,2 % ($P < 0,001$ для обох показників), при аналогічному порівнянні дії еплеренону – на 28,9 % ($P=0,01$) і 19,6 % ($P < 0,001$) відповідно.

Таблиця 2

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією при додаванні їх до потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів, $M \pm m$

Показник	Вихідний АТ ¹	Зниження АТ, мм рт. ст.			
		Спіронолактон (n=63)	Еплеренон (n=63)	Небіволол (n=63)	Моксонідин (n=63)
САТ офісний, мм рт. ст.	153,6±1,4	17,9±1,1	17,5±1,0	12,5±1,1*#	13,2±0,9*#
ДАТ офісний, мм рт. ст.	87,0±1,6	5,2±1,2	7,9±0,8	6,7±1,0	4,3±0,8
САТ доба, мм рт. ст.	148,2±1,8	11,3±0,9	10,2±1,0	8,2±0,7*#	7,4±0,9*#
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0±1,6	4,9±0,9	4,4±0,9	4,9±1,0	3,4±0,7
САТ день, мм рт. ст.	153,0±1,8	14,4±1,0	12,5±0,9	9,1±1,0*#	6,9±0,8*#
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4±1,7	5,1±0,9	4,8±0,7	5,0±0,8	3,5±0,2
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3±1,9	11,5±1,1	9,7±0,9	6,9±1,0*#	7,8±0,8*#
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8±1,4	5,0±0,8	4,2±1,0	3,2±0,7	2,7±0,6
Добова ЧСС за 1 хв	75,8±1,1	75,9±1,1 ^o	76,0±1,2 ^o	65,9±0,9	72,0±1,2 ^o

Примітка. ¹ При застосуванні потрійної фіксованої комбінації. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування спіронолактону ($P < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування еплеренону ($P < 0,05$). ^o – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування небівололу ($P < 0,05$).

Варто зазначити, що вплив на офісні й амбулаторні показники САТ у парах спіронолактон та еплеренон, а також небіволол і моксонідин, статистично значуще не відрізнявся. Крім того, всі порівнювані препарати мали зіставний вплив на рівень ДАТ (див. табл. 2).

Через 3 міс чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії цільового рівня АТ, за даними офісних вимірювань, вдалося досягти в групі спіронолактону у 68,2 % пацієнтів, еплеренону – у 65,2 %, небівололу – у 53,9 % та моксонідину – у 56,2 %. Варто зазначити, що в досліджуваній групі у двох пацієнтів виявлено ефект «білого халата» при застосуванні кожного з препаратів. Проте феномен маскованої гіпертензії реєстрували набагато частіше – у 28 % при застосування спіронолактону та еплеренону та у 26 % на тлі небівололу і моксонідину, про що свідчить зменшення ефективності контролю АТ при урахуванні показ-

ників ДМАТ. Так, при поєднаній оцінці за показниками офісного і середньодобового АТ досягнення цільового АТ при застосуванні спіронолактону становило 48,5 %, еплеренону – 46,9 %, небівололу – 39,7 % і моксонідину 41,2 % (рис. 2).

Для встановлення предикторів ефективності препаратів, які порівнювалися, на першому етапі було проведено кореляційний аналіз, за результатами якого визначено вихідні показники, що корелювали зі зниженням САТ під впливом кожного з досліджуваних препаратів. Враховуючи той факт, що в групах спіронолактону та еплеренону встановлено аналогічний характер взаємозв'язків, як і в групах небівололу й моксонідину, було створено дві регресійні моделі – одна для дослідження предикторів ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, друга – для препаратів, які впливають на симпатoadреналову активність.

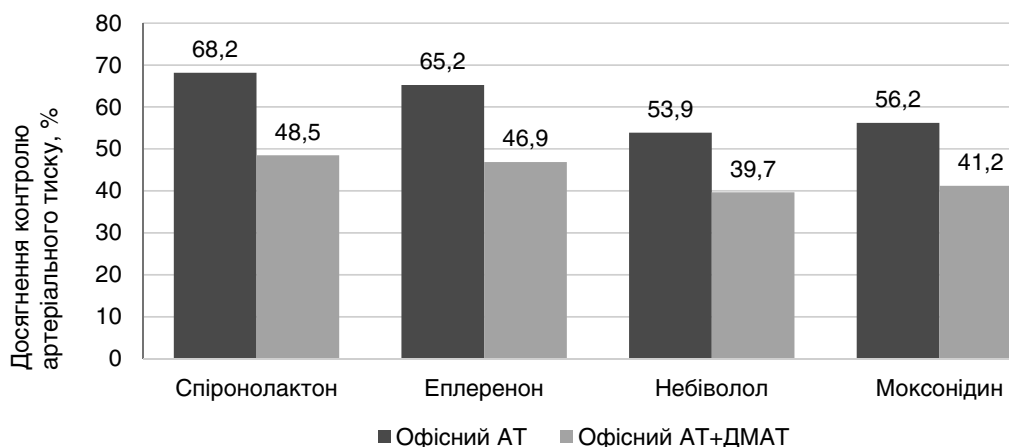


Рис. 2. Ефективність терапії щодо досягнення контролю артеріального тиску за показниками офісного й амбулаторного артеріального тиску.

У модель множинної регресії для вивчення предикторів ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у зниженні середньодобового САТ в якості незалежних змінних було введено ШКФ, вміст у крові калію, С-РБ, інтерлейкіну-6, концентрацію альдостерону плазми, альдостерон-ренінове співвідношення (АРС). За результатами множинної регресії зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону і еплеренону незалежно від інших факторів (віку, індекс маси тіла, окружності талії, вихідного САТ і ШКФ) асоціюється зі зростанням концентрації альдостерону в плазмі ($\beta=0,653$; $P=0,002$) та збільшенням АРС ($\beta=0,542$; $P=0,003$) з одного боку, а також зменшенням вмісту альбуміну в сечі ($\beta=-0,362$; $P=0,01$) і С-РБ у крові ($\beta=-0,315$; $P=0,03$) – з другого.

У модель множинної регресії, де залежною була величина зниження середньодобового САТ під впливом небівололу та моксонідину, в якості незалежних змінних було введено вихідний рівень середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ, вміст у венозній крові глюкози, альбуміну і метанефринів у добовій сечі та показник середньодобової частоти пульсу. За результатами регресійного аналізу, зниження середньодобового САТ під впливом небівололу та моксонідину пов'язане зі збільшенням добової екскреції метанефринів із сечею ($\beta=0,382$; $P=0,01$), середньодобової ЧСС ($\beta=0,315$; $P=0,04$) та старшим віком хворих ($\beta=0,425$; $P=0,02$) незалежно від інших значущих факторів.

Таким чином, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів більш ефективні за умови активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, проте перешкодою для реалізації їх антигіпертензивної дії є активація системного запалення низької градації та альбумінурія. Водночас небіволол та моксонідин виявилися ефективнішими за наявності ознак активації симпатодреналової системи у старших пацієнтів.

Обговорення

Отримані нами дані щодо ефективності спіронолактону збігаються з результатами дослідження ASPIRANT-EXT, в якому додавання спіронолактону до потрійної терапії сприяло на 11/6 мм рт. ст. більшому зниженню середньодобового САТ/ДАТ, ніж у групі плацебо [15]. Частка пацієнтів, які досягли цільового офісного АТ, була незначно більшою, ніж у нашій роботі – 73 порівняно з 68 % відповідно. При порівнянні отриманих нами

результатів з даними дослідження PATHWAY-2, варто зазначити зіставне зниження амбулаторного САТ (у PATHWAY-2 домашнє моніторування АТ) на тлі спіронолактону – відповідно 11,3 і 12,8 мм рт. ст. та під впливом β -адреноблокаторів – 8,2 мм рт. ст. небіволол (використовували в нашій роботі) та 8,3 мм рт. ст. бісопролол (використовували в дослідженні PATHWAY-2) [16]. Схожі дані отримано нами при порівнянні селективного блокатора мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону та β -адреноблокатора небівололу. Як спіронолактон, так і еплеренон мали значну перевагу щодо зниження амбулаторного САТ в усі періоди доби. Обидва антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також мали перевагу щодо зниження АТ над препаратом центральної дії моксонідином.

Перевагу спіронолактону над бісопрололом, фуросемідом і доксазозиним у хворих із резистентним перебігом АГ виявили також S. Sinnott та співавтори. За даними ДМАТ спостерігалася статистично значуща різниця щодо зниження САТ (7,4 мм рт. ст.) при порівнянні дії спіронолактону з вищевказаними препаратами [14]. У нашому дослідженні ця різниця (спіронолактон проти небівололу) була менш значною (4,7 мм рт. ст.), проте також статистично значущою, що збігається з результатами L. Liu та співавторів – зниження САТ на тлі спіронолактону було на 4,5 мм рт. ст. більшим, ніж при застосуванні бісопрололу [9].

У нашій роботі еплеренон не поступався спіронолактону в зниженні офісного і амбулаторного АТ, а предикторами їх ефективності були підвищення концентрації альдостерону та зростання АРС, що є логічним з патогенетичної точки зору. Проте результати поодиноких досліджень із цього питання неоднозначні. Так, у дослідженні PATHWAY-2 предиктором антигіпертензивної ефективності спіронолактону виявилася низька активність реніну, тоді як D. Calhoun та співавторам [3] не вдалося знайти асоціації між зниженням АТ під впливом еплеренону та концентрацією альдостерону або значенням АРС. У цій же роботі зареєстровано і отриману нами закономірність – значну частку пацієнтів з маскованою АГ серед хворих на РАГ. Так, при додаванні еплеренону до стандартної терапії цільового АТ за даними офісних вимірювань досягли 63,5 %, водночас за даними ДМАТ – лише 39 % хворих на РАГ; у нашій роботі ці показники становили відповідно 65,2 та 46,9 %. Така ситуація спостерігалася при лікуванні всіма препаратами, які досліджувалися нами. Причому варто зазначити, що недосягнення середньодобового АТ відбува-

лося переважно за рахунок вечірніх та нічних годин. Це питання потребує подальшого вивчення, в тому числі й з точки зору хронобіологічного підходу до лікування хворих на РАГ, що може відкрити перспективи поліпшення контролю амбулаторного АТ у цих пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії додавання до стандартної потрійної антигіпертензивної терапії (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи/діуретик/блокатор кальцієвих каналів) антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону або еплеренону) є більш ефективним засобом для досягнення контролю артеріального тиску, ніж додавання β-адреноблокатора небівололу або агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину.

2. Для пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією характерним є феномен маскованої артеріальної гіпертензії (у 28 % при застосування спіронолактону та еплеренону; у 26 % на тлі небівололу і моксонідину), про що свідчить зменшення частки пацієнтів з ефективним контролем артеріального тиску при урахуванні даних добового моніторингу артеріального тиску на тлі застосування будь-якого з досліджуваних препаратів.

3. Предикторами високої ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є зростання концентрації альдостерону та значення альдостерон-ренінового співвідношення, тоді як ефективність небівололу та моксонідину зростає за наявності ознак активації симпатoadренолової системи та старшого віку пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Л.М., О.М.; збір матеріалу – О.М., М.Ш.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – Л.М., О.М., М.Ш.; статистичне опрацювання даних – М.Ш., К.С.; редактування тексту – Л.М.

Література

1. Bhatt D.L., Kandzari D., O'Neill W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 370 (15).– P. 1393–1401.

2. Bramlage P., Turgonyi E., Montalescot G. Aldosterone blockade: current research and future trends // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 13 (Suppl. B).– P. B46–B50. doi.org/10.1093/eurheartj/sur005.

3. Calhoun D., White W. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.*– 2008.– Vol. 2 (6).– P. 462–468.

4. Carey R., Whelton P. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline // *Ann. Intern. Med.*– 2018.– Vol. 168 (5).– P. 351–358. doi: 10.7326/M17-3203. Epub 2018 Jan 23.

5. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // *Am. J. Hypertens.*– 2015.– Vol. 28 (11).– P. 1376–1385.

6. Doumas M., Tsioufis C., Faselis C. et al. Non-interventional management of resistant hypertension // *World J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 6 (10).– P. 1080–1090.

7. Kasiakogias A., Tsioufis C., Dimitriadis K. et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study // *J. Hum. Hypertens.*– 2018.– Vol. 32 (7).– P. 487–493. doi: 10.1038/s41371-018-0065-y. Epub 2018 May 1.

8. Lane D., Shah S., Beevers D. et al. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25 (4).– P. 891–894.

9. Liu L., Xu B., Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Exp. Hypertens A.*– 2017.– Vol. 39 (3).– P. 257–263.

10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members 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. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31 (7).– P. 1281–1357.

11. Pioli M., Ritter A., Modolo R. Un-sweetening the Heart: Possible pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors on cardio and cerebrovascular alterations in resistant hypertensive subjects // *Am. J. Hypertens.*– 2018.– Vol. 31 (3).– P. 274–280. doi: 10.1093/ajh/hpx204.

12. Rosa J., Widimsky P., Waldauf P. et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study // *Hypertension.*– 2016.– Vol. 67 (2).– P. 397–403.

13. Savoia C., Schiffrin E. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2007.– Vol. 3 (6).– P. 975–983.

14. Sinnott S., Tomlinson L., Root A., Mathur R., Mansfield K. et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2017.– Vol. 24 (3).– P. 228–238.

15. Vaclavik J., Sedlak R., Jarkovsky J. et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) // *Medicine (Baltimore).*– 2014.– Vol. 93 (27).– P. e162.

16. Williams B., MacDonald T., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet.*– 2015.– Vol. 386 (10008).– P. 2059–2068.

17. Yugar-Toledo J., Modolo R., de Faria A., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2017.– Vol. 13.– P. 403–411.

Надійшла 16.11.2018 р.

Сравнительная эффективность спиронолактона, эплеренона, небиволола и моксонидина у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Л.А. Мищенко, Е.А. Матова, М.Ю. Шеремет, Е.И. Сербенюк

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

Цель работы – изучить эффективность спиронолактона, эплеренона, небиволола, моксонидина в качестве четвертого компонента у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование были включены 66 пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Средний возраст больных составил (51,9±1,2) года, преимущественно мужчины (59,1 %). Всем пациентам в дополнение к фиксированной тройной антигипертензивной терапии назначили поочередно спиронолактон ((45,0±3,6) мг/сут), эплеренон ((47,9±2,1) мг/сут), небиволол ((8,9±0,6) мг/сут) и моксонидин (0,5±0,1) мг/сут). После окончания каждого этапа, через 3 мес терапии, всем пациентам проводили офисное и амбулаторное измерение артериального давления.

Результаты. У пациентов с РАГ добавление к стандартной тройной комбинации антигипертензивных препаратов антагонистов минералокортикоидных рецепторов было более эффективно, чем назначение небиволола и моксонидина: целевого уровня артериального давления при лечении спиронолактоном достигнуто у 68,2 % пациентов, эплереноном – у 65,2 %, тогда как в группах небиволола и моксонидина эти показатели составили 53,9 и 56,2 % соответственно. Предикторами эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов является повышение концентрации альдостерона в плазме ($\beta=0,653$; $P=0,002$) и значение альдостерон-ренинового соотношения ($\beta=0,542$; $P=0,003$), тогда как β -адреноблокатор и агонист имидазолиновых рецепторов эффективны у пациентов более старшего возраста ($\beta=0,425$; $P=0,02$) при условии повышения среднесуточной частоты сокращений сердца ($\beta=0,315$; $P=0,04$) и экскреции метанефринов с мочой ($\beta=0,382$; $P=0,01$).

Выводы. Препаратом выбора при добавлении к тройной комбинированной терапии у больных РАГ является спиронолактон и эплеренон, которые были значительно эффективнее β -адреноблокатора (небиволола) и агониста имидазолиновых рецепторов (моксонидина).

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, спиронолактон, эплеренон, небиволол, моксонидин, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

Comparative efficacy of spironolactone, eplerenone, nebivolol and moxonidine in patients with resistant arterial hypertension

L.A. Mishchenko, O.O. Matova, M.Yu. Sheremet, K.I. Serbeniuk.

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

The aim – to study the effectiveness of spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine as the 4th component of therapy in patients with resistant arterial hypertension.

Material and methods. The study involved 66 patients with true resistant arterial hypertension (RAH). The average age of patients was 51.9±1.2 years, mostly men (59.1 %). In addition to standard triple-dose fixed combination antihypertensive therapy, all patients received in turn spironolactone (45.0±3.6 mg/day), eplerenone (47.9±2.1 mg/day), nebivolol (8.9±0.6 mg/day) and moxonidine (0.5±0.1 mg/day). After completion of each stage, after 3 months of therapy, all patients have been assessed an office blood pressure measurements and ABPM.

Results. In patients with RAH, the addition standardized therapy with a triple fixed-dose combination of antihypertensive drugs, antagonists of mineralocorticoid showed better effectiveness than nebivolol and moxonidine: the target level of BP with treatment of spironolactone was achieved in 68.2 % patients, eplerenone – 65.2 %, whereas in the groups of nebivolol and moxonidine – in 53.9 % and 56.2 %, respectively. The predictors of the effectiveness of the antagonists of the mineralocorticoid receptors are increasing plasma aldosterone concentrations ($\beta=0.653$; $P=0.002$) and ARR values ($\beta=0.542$; $P=0.003$), while the β -blocker and imidazolin receptor agonist were more effective in older patients ($\beta=0.425$; $P=0.02$) along with increase of average daily pulse ($\beta=0.315$; $P=0.04$) and excretion of urine metanephrines ($\beta=0.382$; $P=0.01$).

Conclusions. Spironolactone and eplerenone are drugs of choice for adding to triple fixed-dose combination in patients with RAH. They were significantly more effective than beta-blocker (nebivolol) and an imidazolin receptor agonist (moxonidine).

Key words: resistant arterial hypertension, spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine, blood pressure, antihypertensive therapy.

Когнітивна дисфункція у віддалений післяопераційний період при кардіохірургічних втручаннях зі штучним кровообігом

С.М. Судакевич^{1,2}, О.А. Лоскутов^{1,2}, О.М. Дружина^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: післяопераційна когнітивна дисфункція, штучний кровообіг, аортокоронарне шунтування, ішемічна хвороба серця

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) посідає одне з перших місць серед ускладнень кардіохірургічних втручань в умовах штучного кровообігу (ШК) [3]. Когнітивний дефіцит реєструють більш ніж у половини пацієнтів, яким виконували аортокоронарне шунтування (АКШ), окрім того, більше ніж у третини з них вони зберігаються протягом наступних 5 років, тим самим погіршуючи якість життя пацієнтів та викликаючи необхідність додаткових реабілітаційних заходів [9]. Сучасне вдосконалення обладнання для проведення ШК, техніки хірургічного втручання та методик проведення ШК дозволило зробити кардіохірургічне втручання безпечнішим [6], проте порушення когнітивного статусу так само часто реєструють у ранній та віддалений післяопераційний періоди, як у вигляді тяжких неврологічних порушень (інсульт), так і в безсимптомних формах, які не виявляються клінічно, а їх діагностика можлива тільки за допомогою нейропсихологічного тестування [10]. Патолофізіологію ПОКД вивчали в багатьох дослідженнях, проте вона й досі вивчена не достатньо. Механізми її виникнення обумовлені хірургічними, анестезіологічними і перфузіологічними чинниками. ШК є нефізіологічним процесом, пов'язаним з безліччю чинників, такими як мікроемболізація, активація системно-запальної відповіді тощо, які можуть впливати на розвиток ПОКД. Когнітивні порушення в ранній післяопераційний період можуть бути пов'язані з

дією анестетиків та знеболювальних засобів [8]. Дослідження, які ставили за мету визначити, чи відновлюється когнітивний статус до вихідного рівня в пацієнтів після кардіохірургічного втручання в умовах ШК, демонструють діаметрально протилежні результати [5, 7]. Таким чином, це питання висвітлене недостатньо і потребує подальшого дослідження та обговорення.

Мета роботи – визначити стан когнітивної функції в ранній та віддалений післяопераційний період у хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводили аортокоронарне шунтування в умовах штучного кровообігу.

Матеріал і методи

Вибірка досліджуваних пацієнтів здійснена за 5 років (2013–2017 рр.) та охоплює хворих, які мали показання для виконання АКШ в умовах ШК на підставі даних анамнезу, об'єктивного, лабораторних, основних (та додаткових, за необхідністю) інструментальних досліджень (ехокардіографія, ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій та органів черевної порожнини тощо) і даних коронарорентрикулографії (КВГ).

Попередньо до когорти досліджуваних залучили 163 пацієнтів, проте до групи аналізу увійшли лише 84 (51,5 %) хворих, у яких за результатами нейропсихологічного тестування реєстрували когнітивні порушення в ранній післяопераційний період.

Серед обстежених було 68 (80,9 %) чоловіків та 16 (19,1 %) жінок, середній вік – (64,4±7,5) року. Тривалість операції – (186,4±31,8) хв. Тривалість ШК у середньому дорівнювала (82,7±19,2) хв. Рівень інтраопераційної крововтрати становив (291,3±72,7) мл, післяопераційної крововтрати – (518,2±304,2) мл. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії – (47,0±18,8) год, тривалість штучної вентиляції легень – (8,7±3,6) год, перебування у клініці – (11,9±3,7) доби.

Серед обстежених 11 (13,1 %) пацієнтів мали стенокардію напруження II функціонального класу, 66 (78,6 %) – III функціонального класу, у 7 (8,3 %) пацієнтів діагностували стенокардію, що прогресувала. Інфаркт міокарда в анамнезі зареєстровано у 51 (60,7 %) пацієнта, причому у 4 (4,8 %) із них попередньо було проведено стентування коронарних артерій. Відповідно до результатів ехокардіографічного дослідження 80 (95,2 %) пацієнтів мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка ((50±14) %), 4 (4,8 %) – знижену ((35±5) %). Діастолічну дисфункцію лівого шлуночка I типу мали 76 (90,4 %) хворих. Ознаки хронічної серцевої недостатності мали всі пацієнти, з них 6 (7,1 %) – I стадії та 78 (92,9 %) – II стадії (з клінічними ознаками право- або лівошлуночкової недостатності: ортопное, набряками нижніх кінцівок, гепатомегалією, наявністю вологих хрипів або крепітації в легенях аускультативно). У всіх пацієнтів була гіпертонічна хвороба: II стадії у 32 (38,1 %) хворих та III стадії – у 52 (61,9 %).

Цукровий діабет 2-го типу діагностували у 14 (16,6 %) хворих, 2 (2,4 %) пацієнтів страждали на хронічні обструктивні захворювання легень.

У 69 (82,1 %) пацієнтів було виконане АКШ, у 15 (17,9 %) – АКШ у поєднанні з накладанням мамарокоронарного анастомозу. Середня кількість накладених анастомозів становила 2,9±0,5. Усім хворим виконували стандартний комплекс обстежень, необхідних при відборі та підготовці до проведення АКШ в умовах ШК: опитування, антропометричні вимірювання, об'єктивний огляд, лабораторні, дослідження, електрокардіографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, щитоподібної залози, магістральних артерій та вен, дуплексне сканування судин шиї та голови, езофагогастроуденофіброскопію, КВГ.

Усі залучені пацієнти проходили доопераційне обстеження в невролога з метою заперечення

неврологічних відхилень. Обстеження передбачало оцінювання психічного та когнітивного статусу, діяльність рефлекторно-рухової сфери (оцінка тону та сили основних м'язових груп, наявність та ступінь вираження основних шкірних і сухожильних рефлексів, наявність патологічних рефлексів (Бабінського, Жуковського, Шеффера тощо), функціонування чутливої сфери (тестування больової та пропріоцептивної чутливості) з оцінюванням двомірно-просторового орієнтування (стереогноз), координаторної сфери (пальце-носова та колінно-лопаткові проби, проби на адіадохокінез, складна та проста проба Ромберга), стан вегетативної сфери (визначення дермографізму, пітливості) та функцію тазових органів.

У дослідження не залучали пацієнтів, які потребували комбінованих втручань (з приводу клапанної дисфункції тощо), що передбачали відкриття порожнин серця в ході операції, оскільки це могло призвести до повітряної мікроемболії. Також у дослідження не залучали пацієнтів: віком до 18 років; тих, що перенесли відкрите кардіо- або нейрохірургічне втручання (у будь-який термін); тих, що перенесли будь-яке оперативне втручання з використанням анестезії протягом останніх 12 міс; тих, що мали гемодинамічно значущі стенози сонних артерій; тих, що мали виражений дефіцит зору або слуху; тих, що страждають від алкогольної або наркотичної залежності, деменції; тих, що перебувають на стаціонарному лікуванні більше 4 тиж. У випадку виникнення ускладнень, що призвели до тривалої штучної вентиляції легень або у випадку необхідності повторної торакотомії з хірургічних причин хворі також вибували з когорти досліджуваних.

Пацієнти, що не з'явилися для контрольного тестування через 3 місяці після оперативного втручання або відмовилися його проходити з будь-яких причин, були вилучені з когорти досліджуваних.

При анестезіологічному забезпеченні операцій у обстежуваних груп пацієнтів використовували комбіновану схему анестезії, затверджену в ДУ «Інститут серця МОЗ України»: індукція пропофол у дозі 1,5 мг/кг, фентаніл у дозі 1–1,5 мкг/кг; міорелаксація – аркурон у дозі 0,06–0,08 мг/кг;

Підтримка анестезії севофлуран у дозі 1,5–2,5 МАК, анальгезія – загальна доза фентанілу на весь час оперативного втручання – 12,5–

Таблиця 1
Результати нейрокогнітивного тестування (n=84)

Показник	До операції	Через 7 діб	Через 3 міс
MMSE, бали	26,2±2,3	23,6±2,2*	24,8±2,2*
Trial Making Test (частина А), с	32,0±5,0	35,6±6,8*	33,3±5,0
Trial Making Test (частина В), с	71,2±5,6	74,8±6,0*	72,8±5,5

Примітка. * Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до операції ($P < 0,05$).

20,0 мг/кг. Для вилучення можливості гіпоксичного ураження головного мозку всім пацієнтам за допомогою апарата INVOS 5100C Somanetics (Medtronic, США) інтраопераційно проводили церебральну оксиметрію з підтримкою рівня оксигенації (75±15) %. Для заперечення фактора гіперперфузії головного мозку пацієнтам інтраопераційно вимірювали швидкість кровоплину в середній мозковій артерії та підтримували його на рівні, що відрізнявся від доопераційного не більш ніж на 10 %.

ШК забезпечували відповідно до протоколу перфузії у хворих на ішемічну хворобу серця, затвердженого в ДУ «Інститут серця МОЗ України», який передбачав використання мембранних оксигенаторів з наборами кровопровідних магістралей з артеріальним фільтром, підтримку помірної гіпотермії (32–34 °С), пульсуючого кровоплину та застосування електроплегії (штучної фібриляції). Перфузійний індекс підтримувався моторами апарату ШК System One (Terumo, Японія – США) на рівні 2,1–2,5 л/хв на 1 м² площі поверхні тіла пацієнта.

Нейрокогнітивне тестування проводили за 3 доби до оперативного втручання, на 7-му добу після втручання та через 3 міс після виписування пацієнта зі стаціонару.

Для визначення когнітивної дисфункції застосовували тест на встановлення послідовності цифр та літер Trial Making Test (частини А і В) та шкалу оцінки психічного статусу Mini Mental State Examination (MMSE) [2].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програмного пакета IBM SPSS Statistics v. 23.0. Розподіл кількісних даних перевіряли за критерієм Колмогорова – Смірнова. Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників і разі ненормального розподілу позначали як медіана та міжквартильний інтервал, у протилежному випадку – як середнє та стандартне відхилення.

Порівняння кількісних показників проводили за допомогою Т-критерію Вілкоксона або Т-критерію Стюдента. Для порівняння абсо-

люотної і відносної частот якісних показників використано таблиці спряження з оцінюванням за критерієм χ^2 Пірсона. Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$ (з урахуванням поправки Бонферроні).

Результати та їх обговорення

Результати оцінки нейрокогнітивних функцій в абсолютних значеннях наведено в табл. 1.

Пацієнти групи спостереження в доопераційний період при проходженні тесту MMSE набирали (26,2±2,3) бала. На 7-му добу після оперативного втручання пацієнти набирали 23,6±2,2 бали (на 8,2 % менше ніж до операції, що, в свою чергу, відповідно до шкали інтерпретації, характеризувало когнітивний статус як легкі когнітивні порушення (переддементні). Через 3 міс після виписування зі стаціонару пацієнти досліджуваної групи набирали (24,8±2,2) бала, що означало покращення когнітивного статусу, проте висхідного рівня тестування досягти не вдалося ($P < 0,05$). Таким чином, оцінивши завдяки шкалі MMSE такі сфери, як орієнтація в часі та місці, сприйняття, концентрацію уваги та рахування, пам'ять та мову, ми виявили статистично значущі відмінності порівняно з доопераційними показниками тестування, що виникли в ранній та збереглися у віддалений післяопераційний період.

Результати тесту на встановлення послідовності цифр та літер Trial Making Test (частина А) показали, що на виконання тесту пацієнти в доопераційний період витрачали (32,0±5,0) с, через 7 діб після операції – (35,6±6,8) с, що на 15,6 % більше, ніж на доопераційному етапі (табл. 2). Проте через 3 міс після операції результати тестування поліпшилися та становили (33,3±5,0) с, що було на 2,1 % більше, ніж до операції, тим самим, не відрізняючись від доопераційних показників ($P > 0,05$).

У другій частині тесту Trial Making Test Parts (частина В) продемонструвала схожі результати з першою (частина А). Через 7 діб після втру-

Таблиця 2

Динаміка результатів нейрокогнітивного тестування (у відсотках від вихідних значень)

Показник	Через 7 діб	Через 3 міс
MMSE, %	-8,2 (-14; -4,2)*	-4,6 (-8,9; 0)*
Trial Making Test (частина А), %	15,6 (7,9; 18,8)*	2,1 (1,5; 4,5)
Trial Making Test (частина В), %	7,9 (3,8; 8,6)*	2,8 (-1,2; 2,6)

Примітка. * – статистично значущі зміни порівняно з вихідними показниками ($P < 0,05$).

чання пацієнти витрачали на проходження тесту ($74,8 \pm 6,0$) с, що на 7,9 % відрізнялося від доопераційного значення ($(71,2 \pm 5,6)$ с). У цій частині тесту також вдалося досягти доопераційних показників через 3 міс ($P > 0,05$), а саме ($72,8 \pm 5,5$) с. Отже, оцінивши завдяки Trial Making Test такі сфери, як швидкість візуального пошуку, сканування та швидкість обробки інформації, розумової гнучкості та виконавче функціонування, ми виявили статистично значуще зниження показників тестування в ранній післяопераційний період, проте не зафіксували статистично значущих відмінностей у віддалений післяопераційний період.

Аналіз змін у процентному співвідношенні порівняно з вихідними значеннями наведено в табл. 2.

При обстеженні пацієнтів на третьому етапі (через 3 міс після втручання) отримано такі результати: у віддалений період оперативного втручання порушення когнітивних функцій суттєво зменшилося – зареєстровано у 14 (16,6 %) пацієнтів. Отримані дані відповідають результатам зарубіжних досліджень, присвяченим неврологічним наслідкам кардіохірургічних втручань [4]. Визначені когнітивні порушення належали до категорії легких (тобто такі, реєстрація яких можлива лише завдяки нейропсихологічному тестуванню). Тяжких когнітивних розладів (інсульт) у групі дослідження не було.

Незважаючи на велику кількість досліджень, до сих пір триває дискусія щодо ідеальних критеріїв для подолання та попередження виникнення неврологічних наслідків кардіохірургічних втручань зі ШК, які враховували б такі базові фактори, як вік, освіта, рівень знань; унеможлилювали б такі чинники ризику, як мікроемболія, травма формених елементів крові, гіперперфузія, системна запальна відповідь, гемодилуція, гіперглікемія, гіпертермія тощо. Проте всі дослідники сходяться на думці, що подальше

визначення предикторів виникнення ПОКД у кардіохірургічних хворих є вкрай важливим завданням [1].

Ймовірно, комплексний підхід, що охоплює хірургічні, анестезіологічні, перфузіологічні чинники, а також доопераційні заходи профілактики, може знизити частоту та попередити виникнення ПОКД у післяопераційний період кардіохірургічних втручань.

Висновки

1. Результати тестів MMSE та Trial Making Test у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли оперативне втручання – аортокоронарне шунтування в умовах штучного кровообігу, продемонстрували, що когнітивні порушення, зареєстровані в ранній післяопераційний період у 51,5 % пацієнтів (у вигляді легких когнітивних порушень), протягом 3 місяців після оперативного втручання суттєво зменшуються і досягають 16,6 %, що відповідає результатам зарубіжних досліджень.

2. Отримані результати нейропсихологічного тестування можуть слугувати обґрунтуванням для наступного цілеспрямованого визначення клінічних предикторів післяопераційної когнітивної дисфункції.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – О.Д., О.Л., Б.Т.; огляд літератури, збір матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – С.С.

Література

- Fontes M.T., Swift R.C., Phillips-Bute B. et al. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 116(2). – P. 435–442. doi: 10.1213/ANE.0b013e318273f37e.
- Hawkins M.A., Gathright E.C., Gunstad J. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing // *Heart Lung.* 2014. – Vol. 43 (5). – P. 462–468. doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.05.011.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 395–402. doi: 10.1056/nejm200102083440601.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 395–402. doi: 10.1056/NEJM200102083440601.
- Prokopenko S.V., Mozheyko E.Y., Petrova M.M. et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs // *J. Neurological Sciences.* Elsevier BV. – 2013. – Vol. 325 (1–2). – P. 148–153. doi: 10.1016/j.jns.2012.12.0247.

6. Selnes O.A., McKhann G.M., Borowicz L.M. Jr., Grega M.A. Cognitive and neurobehavioral dysfunction after cardiac bypass procedures // *Neurologic Clinics.*– 2006.– Vol. 24, N 1.– P. 133–145. doi: 10.1016/j.ncl.2005.10.001.
7. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A. et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // *New Engl. J. Medicine,* 2012.– 366(3).– P. 250–257. doi: 10.1056/nejmra1100109.
8. Silverstein J.H. Cognition, anesthesia, and surgery // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2014.– Vol. 52 (4).– P. 42–57. doi: 10.1097/AIA.0000000000000032.
9. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T. et al. Rasmussen. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction // *Anesthesiology.*– 2009.– Vol. 110, N 3.– P. 548–555. doi: 10.1097/aln.0b013e318195b569.
10. Szwed K.I., Bieliński M., Drozd W. et al. Cognitive dysfunction after cardiac surgery // *Psychiatr. Pol.*– 2012.– N 46.– P. 473–482.

Надійшла 22.11.2018 р.

Когнитивная дисфункция в отдаленный послеоперационный период при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением

С.Н. Судакевич^{1,2}, О.А. Лоскутов^{1,2}, А.Н. Дружина^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Цель работы – определить состояние когнитивной функции в ранний и отдаленный послеоперационный период у больных ишемической болезнью сердца, которым проводилось оперативное вмешательство – аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. В ретроспективном обсервационном одноцентровом исследовании проанализированы данные клинического и инструментального обследования больных, которым проводили аортокоронарное шунтирование в условиях ИК. В группу анализа вошли 84 (51,5 %) пациента из общей когорты 163 больных (68 мужчин (80,9 %) и 16 женщин (19,1 %), средний возраст – (64,4±7,5) года), у которых в ранний послеоперационный период были обнаружены когнитивные нарушения. Нейрокогнитивное тестирование проводили за 3 сут до оперативного вмешательства, на 7-е сутки после вмешательства и через 3 мес после выписки из стационара с использованием шкалы оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE) и Trial Making Test.

Результаты. Пациенты группы наблюдения в дооперационный период при прохождении теста MMSE набирали (26,2±2,3) балла. На 7-е сутки после оперативного вмешательства пациенты набирали (23,6±2,2) балла (на 8,2 % меньше, чем до операции), что, в свою очередь, согласно шкале интерпретации, характеризовало когнитивный статус как легкие когнитивные нарушения (переддементные). Через 3 мес после выписки из стационара пациенты исследуемой группы набирали (24,8±2,2) балла, что означало улучшение когнитивного статуса, однако исходного уровня тестирования достичь не удалось (P<0,05). Результаты теста на установление последовательности цифр и букв Trial Making Test (часть А) показали, что на выполнение теста пациенты в дооперационный период тратили (32,0±5,0) с, на 7-е сутки день после операции пациенты тратили (35,6±6,8) с, что на 15,6 % больше, чем на дооперационном этапе. Однако через 3 мес после операции результаты тестирования улучшились, и составили (33,3±5,0) с, что было на 2,1 % больше, чем до операции, тем самым, не отличаясь от дооперационных показателей (P>0,05). Во второй части теста Trial Making Test Parts (часть В) получены похожие результаты с первой (часть А). Через 7 сут после вмешательства пациенты тратили на прохождение теста (74,8±6,0) с, что на 7,9 % отличалось от дооперационного значения (71,2±5,6) с). В данной части теста также удалось достичь дооперационных показателей через 3 мес (P> 0,05), а именно (72,8±5,5) с).

Выводы. Результаты тестов MMSE и Trial Making Test у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших оперативное вмешательство – аортокоронарное шунтирование в условиях ИК, показали, что когнитивные нарушения, зарегистрированные в ранний послеоперационный период у 51,5 % больных (в виде легких когнитивных нарушений), в течение 3 мес после оперативного вмешательства существенно уменьшаются и достигают 16,6 %, что соответствует результатам международных исследований.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, искусственное кровообращение, аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца.

Neurocognitive dysfunctions in the remote postoperative period during cardiac surgery with artificial blood circulation

S.M. Sudakevych^{1,2}, O.A. Loskutov^{1,2}, O.M. Druzhyna^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}

¹ Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – determine the state of cognitive function in the early and late postoperative period in patients with coronary heart disease who underwent on-pump coronary artery bypass grafting.

Material and methods. In a retrospective observational one-center study, the data obtained from the clinical and instrumental examination of patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting were analyzed. The analysis group included 84 patients (51.5 %) from the total cohort of 163 patients (68 men (80.9 %) and 16 women (19.1 %), mean age 64.4±7.5 years), in which in the early postoperative period cognitive impairments were detected. Neurocognitive testing was performed 3 days prior to surgery, on the 7th day after the intervention, and 3 months after discharge from the hospital using the MMSE Mini Mental State Examination Scale and the Trial Making Test Part A and B.

Results. Patients in the surveillance group in the preoperative period at the time of passing the MMSE test scored 26.2±2.3 points. At 7 days after surgery, patients gained 23.6±2.2 points (8.2 % less than before the operation – mild cognitive impairment). 3 months after discharge from the hospital, the patients of the study group gained 24.8±2.2 points (improving the cognitive status, but failed to achieve the upward level of testing). The patients spent 32.0±5.0 seconds test for the Trial Making Test Part A series in the preoperative period and 35.6±6.8 seconds on day 7. After 3 months after the operation, the test results amounted 33.3±5.0 seconds, which didn't differ compared to preoperative indicators. The second part of the Trial Making Test Part B showed similar results.

Conclusion. The results of the cognitive tests for patients undergoing coronary artery bypass grafting demonstrated that cognitive dysfunctions registered in the early postoperative period in 51.5 % of patients (in the form of mild cognitive impairment), significantly decreased to 16.6 % at 3 months after surgery, which is consistent with the results of international studies.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, bypass, coronary artery bypass grafting, ischemic heart disease.

Когнітивна функція та прихильність до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: зв'язок і прогностичне значення

Л.Г. Воронков, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко, І.Л. Ревенько, Л.В. Якушко, Л.П. Паращенко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, прихильність до лікування, смертність, госпіталізація*

Прихильність до лікування передбачає процес активного прийняття рішень, спрямованих на підтримку стану компенсації за допомогою медикаментозної терапії та дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя, розпізнавання та контролю симптомів, своєчасного реагування в разі погіршення стану.

Важливо, що до 50 % випадків госпіталізацій з приводу хронічної серцевої недостатності (ХСН) можуть бути попереджені завдяки оптимальному догляду пацієнта за собою [17]. Незважаючи на це, багато хворих не дотримуються змін у способі життя (наприклад, дієтичні обмеження або регулярне вживання ліків), контролю симптомів і звернення по допомогу при гострій декомпенсації. Недостатня прихильність до лікування підвищує ризик госпіталізацій та має негативний вплив на якість життя і клінічний прогноз [13]. Своєю чергою, когнітивна дисфункція (КД), що спостерігається у значної частини пацієнтів із ХСН, може впливати на їх прихильність до лікування [10]. Поряд з цим існують дані щодо зв'язку КД із депресивно-тривожними виявами, які, своєю чергою, теоретично можуть впливати на прихильність пацієнтів до терапії [16].

Для оцінки прихильності до лікування використовують кілька анкет. Найбільш застосовуваним серед них є універсальний опитувальник

Моріскі – Гріна [7]. Водночас триває розробка нових анкет для оцінки прихильності до лікування, які б враховували особливості тієї чи іншої патології. На базі відділу серцевої недостатності (СН) ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України розроблено спеціальну анкету для оцінки прихильності до лікування, яка враховує особливості способу життя та фармакотерапії в пацієнтів із ХСН. Адже для хворих із ХСН важливим для попередження виникнення декомпенсації є не тільки чітке дотримання схеми медикаментозної терапії, а й адекватний догляд за собою – дотримання дієти з низьким вмістом солі, обмеження вживання рідини, контроль маси тіла.

Мета роботи – з'ясувати зв'язок між станом когнітивної функції та прихильністю до лікування, а також оцінити прогностичну інформативність анкет прихильності до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріал і методи

Обстежено 124 пацієнтів із ХСН і зниженою (< 40 %) фракцією викиду лівого шлуночка (медіана (квартилі) 28,0 (21; 35) %) віком 25–75 років (медіана (квартилі) 63,0 (54; 68,3)), що перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серце-

Таблиця 1

Клінічна характеристика і структура фармакотерапії в обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (n=124)

Показник	Значення
Чоловіки	103 (83,1 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	19 (15,3 %)
Ішемічна хвороба серця	96 (77,4 %)
Гіпертонічна хвороба	92 (74,2 %)
Інфаркт міокарда	49 (39,5 %)
Фібриляція передсердь	65 (52,4 %)
II ФК за NYHA	44 (35,5 %)
III–V ФК за NYHA	80 (64,5 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	22 (17,7 %)
Анемія	36 (29 %)
Цукровий діабет	35 (28,2 %)
Діуретики	118 (95 %)
Інгібітори АПФ	69 (56 %)
Бета-адреноблокатори	108 (87,5 %)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	103 (83 %)

Примітка. ФК – функціональний клас; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

вої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Клінічну характеристику обстежених наведено в *табл. 1*.

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 75 років, з гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, з органічними ураженнями головного мозку (черепно-мозкова травма, інфекційні захворювання, пухлини тощо), з нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо), з онкологічними та інфекційними захворюваннями, з гіпертрофічною кардіоміопатією, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда, з гострим коронарним синдромом, перенесеним інфарктом міокарда давністю < 3 місяців, з набутими органічними та вродженими вадами серця, осіб, що приймали препарати, здатні впливати на когнітивну функцію (КФ).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [5]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазі клінічної компенсації на тлі

оптимально підбраної фармакотерапії. Період спостереження становив 27,5 міс.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, ЕКГ, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи, визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI [18], оцінку якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оцінку рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [1, 12]. Для оцінки стану КФ використовували стандартизовані методи нейропсихологічного тестування – скорочену шкалу дослідження психічного статусу Mini-Mental State Examination (MMSE), пробу Шульте [3, 4]; за допомогою шкали HADS оцінювали рівні депресії та тривожності [8, 19]. Для оцінки прихильності до лікування використовували опитувальник Morisky – Гріна (4-item Morisky Medication Adherence Scale) [7]. Анкета містить 4 запитання: 1) Чи забували ви коли-небудь прийняти ліки? 2) Чи ставитеся ви іноді не уважно до годин прийому ліків? 3) Чи пропускаєте ви прийом препаратів, якщо відчуваєтеся добре? 4) Якщо ви відчуваєтеся погано після прийому ліків, чи не пропускаєте ви наступний прийом? На кожне питання пропонувалося відповіді «Так» чи «Ні». За кожну відповідь «Ні» нараховувався 1 бал. Досліджувані були розподілені на групи за кількістю набраних балів: 4 бали – з високою прихильністю до лікування; 3 бали – із середньою прихильністю до лікування; ≤ 2 бали – з низькою прихильністю до лікування. Для побудови кривих виживання досліджуваних розподілили на дві групи: з високою прихильністю до лікування (n=36) та із середньою і низькою прихильністю (n=88).

Розроблений на базі нашого відділення опитувальник (хворобо-специфічна анкета відділу СН) містив такі запитання або твердження: 1) Чи можете ви назвати кардіологічні препарати, які ви приймали протягом останнього місяця? Так – 1. Ні – 0; 2) Чи приймали ви всі препарати, що рекомендував вам лікар, протягом останнього місяця? Так – 1. Ні – 0; 3) Чи траплялися за останній місяць пропуски в прийомі медичних препаратів? Так – 0. Ні – 1; 4) Чи відміняли ви собі самостійно кардіологічні препарати, якщо ваше самопочуття було задовільним? Так – 0. Ні – 1; 5) Чи знаєте ви, що рекомендовані вам препарати необхідно приймати постійно? Так – 1. Ні – 0; 6) У вас записані години прийому препаратів?

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за ступенем прихильності до лікування (анкета Моріскі – Гріна та хворобо-специфічна анкета відділу серцевої недостатності) залежно від стану когнітивної функції

Прихильність до лікування	Анкета Моріскі – Гріна		Анкета відділу СН	
	Пацієнти з КД (n=85)	Пацієнти без КД (n=39)	Пацієнти з КД (n=85)	Пацієнти без КД (n=39)
Висока	18 (21,2 %)	18 (46,2 %)	34 (40 %)	22 (56,4 %)
Середня	30 (35,3 %)	9 (23,1 %)	34 (40 %)	9 (23,1 %)
Низька	37 (43,5 %)	12 (30,7 %)	17 (20 %)	8 (20,5 %)

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від суми балів прихильності до лікування за анкетною Моріскі – Гріна, медіана (верхній – нижній квартилі)

Показник	Високий комплаєнс (4 бали; n=36)	Середній комплаєнс (3 бали; n=39)	Низький комплаєнс (≤ 2 балів; n=49)
MMSE, бали	26,5 (25,3; 27,8)	25 (24; 26,5)	25 (24; 26)*
Проба Шульте, с	50,9 (39,7; 58,9)	54,5 (45,5; 64,2)	65,8 (48; 75,4)*
HADS-A	5 (3; 7)	4 (2; 8)	6 (3; 8)
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (3; 10)	7 (4; 9)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з високим і середнім комплаєнсом: * $P=0,04$; ** $P=0,01$.

Так – 1. Ні – 0; 7) Чи трапляються у вас дні, коли ви забуваєте прийняти рекомендовані препарати? Так – 0. Ні – 1; 8) Я зважуюся не менше 3 разів на тиждень. Так – 1. Ні – 0; 9) Я слідкую за кількістю випитої рідини і випиваю за добу не більше 1–1,5 л. Так – 1. Ні – 0; 10) Я дотримуюся дієти з низьким вмістом кухонної солі. Так – 1. Ні – 0. Хворі, що набрали від 8 до 10 балів вважалися такими, що мали високий комплаєнс; від 5 до 7 балів – середній комплаєнс; 4 і менше балів – низький комплаєнс. Для побудови кривих виживання досліджуваних розподілили на дві групи: з високою прихильністю до лікування (n=56) та із середньою і низькою прихильністю (n=67).

Варто зазначити, що порівнювані групи статистично значуще не відрізнялися за віком, співвідношенням статей та ФК за NYHA, тобто тими показниками, які самі собою здатні впливати на виживаність та частоту госпіталізацій.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версія 22.0). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників, як правило, відрізнявся від нормального, для їх описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (верхній – нижній квартилі). Для опису якісних ознак розраховували абсолютні та відносні частоти. Гіпотезу щодо статистичної значущості різниці значень кількісних показників у групах пере-

віряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні, для якісних – за допомогою критерію Пірсона χ^2 з побудовою таблиць спряження. Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для побудови кривих виживання і настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) використовували метод Каплана – Мейера [14], статистичну значущість відмінностей між кривими визначали за допомогою критерію log-rank [9]. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати

Розподіл пацієнтів за ступенем прихильності до лікування залежно від стану КФ наведено в табл. 2.

Першим етапом нашої роботи стало порівняння показників когнітивних тестів у досліджуваних залежно від їх прихильності до лікування. Досліджувані групи статистично значуще відрізнялися за сумою балів тесту MMSE та часом виконання проби Шульте (табл. 3, 4). Водночас статистично значущої різниці щодо суми балів тривожності та депресії за шкалою HADS між досліджуваними групами не виявлено.

Кількість балів прихильності до лікування як за анкетною Моріскі – Гріна, так і за анкетною відділу СН прямо корелювала з кількістю балів за шкалою MMSE за відсутності зв'язку показників

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від суми балів прихильності до лікування за хворобо-специфічною анкетю відділу серцевої недостатності, медіана (верхній – нижній квартилі)

Показник	Високий комплаєнс (8–10 балів; n=56)	Середній комплаєнс (5–7 балів; n=43)	Низький комплаєнс (≤ 4 балів; n=25)
MMSE, бали	26 (25; 27)	25 (24; 27,5)	25 (24; 26)*
Проба Шульте, с	50,2 (39,2; 60,5)	53,8 (42,6; 78,6)	60,0 (47,6; 70,2)*
HADS-A	5 (3; 8)	4 (2; 7)	5 (3; 8,5)
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (3; 8)	8 (4; 10)

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з високим і середнім комплаєнсом ($P < 0,05$).

Таблиця 5

Кореляційний зв'язок між сумою балів прихильності до лікування за анкетю Моріскі – Гріна і показниками когнітивних тестів

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	P
MMSE	0,186	0,038
Проба Шульте	-0,089	0,327
HADS-A	-0,079	0,924
HADS-D	-0,008	0,928

Таблиця 7

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від суми балів прихильності до лікування за анкетю Моріскі – Гріна, медіана (верхній – нижній квартилі)

Показник	Високий комплаєнс (4 бали; n=36)	Середній та низький комплаєнс (≤ 3 балів; n=88)
MMSE, бали	26,5 (25,3; 27,8)	25 (24; 27)
Проба Шульте, с	50,9 (39,7; 58,9)	56 (44,2; 74,6)
HADS-A	5 (3; 7)	5 (3; 8)
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (4; 9,8)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з високим комплаєнсом: * $P=0,04$; ** $P=0,009$.

КФ та кількістю балів за шкалою депресії і тривожності HADS (табл. 5, 6).

На наступному етапі роботи ми виокремили групу пацієнтів з високим комплаєнсом (4 бали за анкетю Моріскі – Гріна і 8–10 балів за анкетю відділу СН) та порівняли показники когнітивних тестів у них із такими в осіб із низьким/середнім комплаєнсом. Група хворих з високим комплаєнсом мала статистично значуще кращі показники когнітивних тестів (MMSE та проба Шульте), ніж досліджувані із середнім/низьким комплаєнсом (табл. 7, 8). Це однаковою мірою стосувалося як анкети Моріскі – Гріна, так і нашої. Водночас пацієнти з різним ступенем

Таблиця 6

Кореляційний зв'язок між сумою балів прихильності до лікування за анкетю відділу СН та показниками когнітивних тестів

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	P
MMSE	0,204	0,023
Проба Шульте	-0,110	0,223
HADS-A	0,011	0,896
HADS-D	-0,065	0,476

Таблиця 8

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від суми балів прихильності до лікування за анкетю відділу серцевої недостатності, медіана (верхній – нижній квартилі)

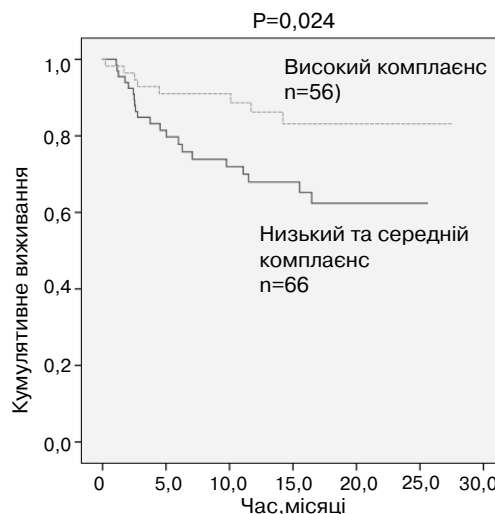
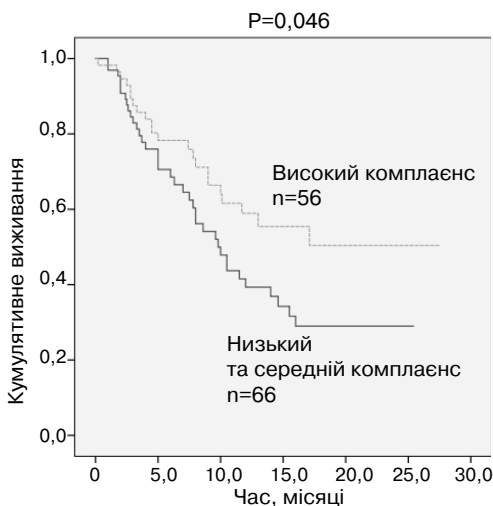
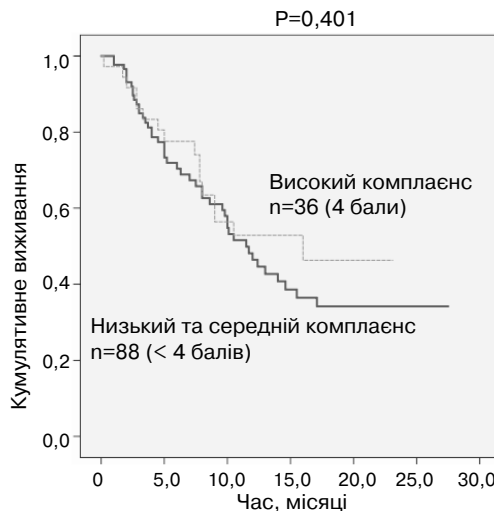
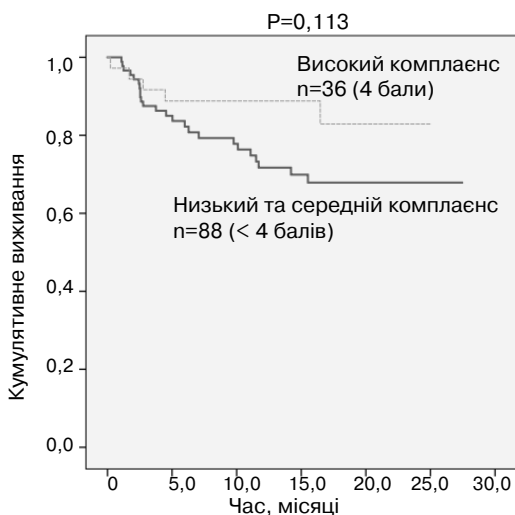
Показник	Високий комплаєнс (8–10 балів; n=56)	Низький та середній комплаєнс (≤ 7 балів; n=67)
MMSE, бали	26 (25; 27)	25 (24; 26)**
Проба Шульте, с	50,2 (39,2; 60,5)	57,3 (48,9; 71,4)*
HADS-A	5 (3; 8)	5 (3; 7)
HADS-D	6 (3; 9,8)	7 (4; 9)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з високим комплаєнсом: * $P=0,02$; ** $P=0,001$.

комплаєнсу не розрізнялися за даними анкетування щодо ступеня вираження депресивно-тривожних виявів.

При побудові кривих виживання виявлено, що анкета Моріскі – Гріна не мала статистично значущої прогностичної значущості як щодо настання смерті, так і щодо виникнення комбінованої критичної події (смерть/госпіталізація) у хворих із ХСН (рис. 1, 2).

У той же час хворобо-специфічна анкета відділу СН показала статистично значущу інформативність щодо прогнозування довготривалої виживаності та настання комбінованої критичної події (рис. 3, 4).



Обговорення

Обидві застосовані нами анкети дозволили підтвердити дані про зв'язок когнітивних порушень із незадовільною прихильністю до лікування у хворих із ХСН [17]. Погіршення пам'яті, уваги, виконавчої функції і швидкості психомоторних реакцій можуть впливати на здатність пацієнтів із ХСН контролювати захворювання, вчасно розпізнавати симптоми декомпенсації, дотримуватися конкретних, часто складних терапевтичних режимів [13]. Ушкодження головного мозку, що можуть виникати в пацієнтів із ХСН з різних причин [2],

зменшують здатність до сприйняття, інтерпретації та обробки інформації, погіршуючи тим самим прихильність до лікування.

На сьогодні депресію розглядають як додатковий чинник зниження фізичної, психічної і соціальної активності в серцево-судинних пацієнтів [11]. За наявності депресивних або тривожних розладів посилюється втому, знижується якість життя, зокрема його фізична та емоційна складові, порушуються мотивація й поведінка, спрямована на подолання хвороби, ці негативні зміни можуть стосуватися і прихильності до лікування

[6, 15]. Однак у нашому дослідженні зв'язку між ступенем вираження тривожних та депресивних виявів за шкалою HADS та прихильністю до лікування не виявлено; це можна пояснити тим, що в більшості наших досліджуваних сума балів тривожності та депресії не досягала клінічно значущого рівня (11 балів та вище).

Використання опитувальника Моріскі – Гріна не показало статистично значущої прогностичної інформативності щодо виживаності та настання комбінованої критичної події, у той час як хворобо-специфічна анкета відділу СН продемонструвала статистично значущу інформативність щодо прогнозування настання зазначених вище подій.

Встановлення в нашому дослідженні взаємозв'язку між КД та прихильністю до лікування в пацієнтів із ХСН, а також зв'язку останньої з довготерміновим клінічним прогнозом може слугувати базисом для пошуку відповідних підходів, спрямованих на подолання когнітивних розладів у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Більше половини хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка мають низьку та середню прихильність до лікування, яка пов'язана з гіршими показниками когнітивних тестів (MMSE та проба Шульте). Поряд з цим рівень депресивних та тривожних виявів статистично значуще не пов'язаний з прихильністю до лікування у вищезазначеної категорії пацієнтів.

2. Дані щодо зв'язку прихильності до лікування з результатами когнітивних тестів, отримані за допомогою розробленої нами анкети, зіставні з такими за анкетой Моріскі – Гріна.

3. Використання хворобо-специфічної анкети відділу серцевої недостатності має високу інформативність щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, у той час як анкета Моріскі – Гріна не продемонструвала вищезазначеної прогностичної інформативності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.В.; збір матеріалу – А.С., А.Л., Л.Я.,

Л.П.; огляд літератури, статистичне опрацювання даних, написання статті – А.С.; редагування статті – Л.В., А.С., А.Л., І.Р., Л.Я., Л.П.

Література

1. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 12–16.
2. Воронков Л.Г., Солонович А.С. Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 2. – С. 39–46.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования. – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 384 с.
4. Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие. – М.: Женский институт ЭНВИЛА, 2006. – 146 с.
5. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова, К.М. Амосової, А.Е. Багрія, Г.В. Дзяка. – К.: Моріон, 2012. – 52 с.
6. Beker J., Belachew T., Mekonen A. et al. Predictors of adherence to self-care behaviour among patients with chronic heart failure attending Jimma University Specialized Hospital Chronic Follow up Clinic, South West Ethiopia // J. Cardiovasc. Dis. Diagn. – 2014. – Vol. 2. – P. 180–185. doi: 10.4172/2329-9517.1000180.
7. Beyhaghi H., Reeve B.B., Rodgers J.E. et al. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) Participants // Value Health. – 2016. – Vol. 19 (8). – P. 996–1001.
8. Bjelland I. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J. Psychosomatic Research. – 2002. – Vol. 52 (2). – P. 69–77.
9. Bland J.M. The logrank test // BMJ. – 2004. – Vol. 328 (7447). – P. 1073. doi: 10.1136/bmj.328.7447.1073.
10. Čelutkienė J., Jakštienė S. et al. Expert Opinion-Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed // Card. Fail. Rev. – 2016. – N 2 (2). – P. 106–109. doi: 10.15420/cfr.2016:19:2.
11. Chriss P.M., Sheposh J., Carlson B., Riegel B. Predictors of successful heart failure self-care maintenance in the first three months after hospitalization // Behaviour Heart Lung. – 2007. – Vol. 33. – P. 345–353.
12. Coutinho-Myrrha M.A., Dias R.C., Fernandes A.A. et al. Duke Activity Status Index for Cardiovascular Diseases: Validation of the Portuguese Translation // Arq. Bras. Cardiol. – 2014. – Vol. 102 (4). – P. 383–390. doi: 10.5935/abc.20140031.
13. Hajduk A.M. Cognitive impairment and self-care in heart failure // Clinical. Epidemiology. – 2013. – Vol. 5. – P. 405–415.
14. Kumar M.G., Khanna P., Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate // Int. J. Ayurveda Res. – 2010. – Vol. 1 (4). – P. 274–278. doi: 10.4103/0974-7788.76794.
15. Martje H.L. van der Wal, Jaarsma T., Dirk J. van Veldhuisen. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? // Eur. J. Heart Failure. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 5–17.
16. Pressler S.G., Subramanian U., Kareken D. et al. Cognitive deficits in chronic heart failure // Nurs Res. – 2010. – Vol. 59 (2). – P. 127–139.
17. Sohani Z.N., Samaan Z. Does depression impact cognitive impairment in patients with heart failure? // Card Research and Practice. – 2012. – ID 524325.
18. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483. DOI: 10.1056/nejmra054415.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Vol. 67 (6) – P. 361–370.

Надійшла 6.12.2018 р.

Когнитивная функция и приверженность к лечению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: связь и прогностическое значение

Л.Г. Воронков, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко, И.Л. Ревенько, Л.В. Якушко, Л.П. Паращенко

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

Цель работы – выявить связь между состоянием когнитивной функции и приверженностью к лечению, а также оценить прогностическую информативность анкеты приверженности к лечению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Материал и методы. Обследовано 124 пациента со стабильной ХСН и сниженной (< 40 %) ФВЛЖ II–IV функционального класса по NYHA не старше 75 лет. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, использовали стандартные методы психологического тестирования: короткую шкалу оценки психического статуса MMSE, пробу Шульте, шкалу HADS. Для оценки приверженности к лечению использовали опросник Мориски – Грина и болезнь-специфическую анкету отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Результаты. При разделении больных на три группы в зависимости от их приверженности к лечению, обнаружено, что группы статистически значимо различались по сумме баллов теста MMSE и времени выполнения пробы Шульте. Количество баллов приверженности к лечению как по анкете Мориски – Грина, так и по анкете отдела сердечной недостаточности прямо коррелировало с количеством баллов по шкале MMSE ($P=0,038$ и $P=0,023$ соответственно). Группа больных с высоким комплаенсом имела статистически значимо лучшие показатели когнитивных тестов (MMSE и проба Шульте), чем группа пациентов со средним и низким комплаенсом. Это в равной степени касалось обеих анкет. При построении кривых выживаемости обнаружено, что анкета Мориски – Грина не имела статистически значимой прогностической информативности как для наступления смерти, так и для возникновения комбинированного критического события (смерть/госпитализация) ($P=0,113$ и $P=0,401$ соответственно); в то же время болезнь-специфическая анкета отдела сердечной недостаточности имела статистически значимую информативность относительно прогнозирования долговременной выживаемости и наступления комбинированного критического события ($P=0,046$ и $P=0,024$).

Выводы. Более половины больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ имеют низкую и среднюю приверженность к лечению, которая связана с худшими показателями когнитивных тестов (MMSE, проба Шульте). Данные о связи приверженности к лечению с результатами когнитивных тестов, полученные с помощью разработанной нами анкеты, сопоставимы с таковыми по анкете Мориски – Грина. Использование болезнь-специфической анкеты отдела сердечной недостаточности имеет высокую информативность для прогнозирования долгосрочной выживаемости и наступления комбинированного критического события (смерть или госпитализация) у больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ, в то время как анкета Мориски – Грина не имела вышеупомянутой прогностической информативности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, приверженность к лечению, смертность, госпитализация.

Cognitive function and adherence to treatment in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: relation and prognostic meaning

L.G. Voronkov, A.S. Solonovych, A.V. Liashenko, I.L. Revyenko, L.V. Yakushko, L.P. Paraschenyuk

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

The aim – to investigate the relationship between cognitive function and adherence to treatment; to evaluate the predictive value of adherence to treatment questionnaires in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

Material and methods. 124 pts with stable CHF and reduced (< 40 %) LVEF NYHA II–IV not older than 75 years were examined. Besides routine clinical examination, standard neuropsychological tests (Mini Mental State Examination – MMSE, Schulte test, the HADS scale) were used. To assess adherence to the treatment, the Moriski – Green questionnaire and the disease-specific questionnaire of heart failure department were used. Cognitive dysfunction was defined as $MMSE \leq 26$ points.

Results. After distribution of pts to three groups depending on their adherence to treatment, it was found that they significantly differed in MMSE and Schulte test results. The number of points regarding adherence to treatment (Moriski – Green questionnaire and the questionnaire of heart failure department) directly correlated with MMSE ($P=0.038$ and $P=0.023$, respectively). The group of patients with high compliance had significantly better cognitive tests results (MMSE and Schulte) than the group of patients with moderate/low compliance – this was equally relevant to both questionnaires. The construction of survival curves showed that Moriski – Green questionnaire had no reliable prognostic significance both in relation to death and combined critical event (mortality/hospitalization) ($P=0.113$ and $P=0.401$, respectively); At the same time, the disease-specific questionnaire of heart failure department showed value regarding the prediction of long-term survival and the onset of a combined critical event ($P=0.046$ and $P=0.024$, respectively).

Conclusion: More than half of pts with CHF and reduced LVEF have low and moderate adherence to treatment, which is associated with worse cognitive tests results (MMSE and Schulte). Evidence of relationship between adherence to treatment and cognitive function evaluated using our questionnaire were comparable to those obtained by Moriski – Green questionnaire. Using disease-specific questionnaire of heart failure department had a high value in predicting long-term survival and the onset of combined critical event (death or hospitalization) in patients with CHF and reduced LVEF, while the Moriski – Green questionnaire did not demonstrate the above-mentioned predictive value.

Key words: chronic heart failure, cognitive dysfunction, adherence to treatment, mortality, hospitalization.

Розбіжності серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

К.М. Амосова¹, К.І. Черняєва¹, Ю.В. Руденко¹, О.І. Рокита¹, З.В. Лисак², Є.І. Левенко²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня міста Києва

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, діастолічна дисфункція, артеріальна жорсткість, стать, вік

Серцева недостатність (СН) – це глобальна пандемічна проблема, яка потребує значних витрат сфери охорони здоров'я та вражає близько 26 млн дорослих у всьому світі [14]. Загальна захворюваність і поширеність СН у країнах Західної Європи становлять відповідно 2 та 0,2 % на рік, причому половина населення має СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзбФВ) і половина – СН зі збереженою (СНзбФВ) або помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [14]. У той час як серед пацієнтів із СНзбФВ, за даними низки досліджень, переважають чоловіки [14, 17], що пояснюють переважанням післяінфарктного кардіосклерозу як етіологічного чинника, більшість пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з артеріальною гіпертензією (АГ), становлять жінки [21]. За даними багатьох авторів, співвідношення кількості жінок і чоловіків досягає 2:1, а це зумовлює актуальність визначення відмінностей залежно від статі, які можуть бути передумовами для розвитку СНзбФВ [10, 18, 20, 21]. Є окремі дані, що старіння пов'язане з більш виразним концентричним ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) та жорсткістю артеріальних судин у жінок порівняно з чоловіками [18]. Більшу артеріальну жорсткість і пульсове навантаження на ЛШ за даними аугментації пульсової хвилі при меншій масі міокарда ЛШ у жінок L. Facconti та

співавтори відзначили і серед пацієнтів з АГ. Проте роботи з вивчення відмінностей структурно-функціонального стану серця і артеріальних судин у хворих із СНзбФВ залежно від статі поодинокі [7, 10]. У дослідженнях С. Lam (2012), М. Gori (2014), виконаних у рамках багатоцентрових клінічних випробувань ефективності медикаментозної терапії, не враховували сучасні критерії для СНзбФВ Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2016 р. і не вивчали показники пульсового навантаження на ЛШ, яким останнім часом відводиться важлива роль у патофізіології СНзбФВ [7].

Мета роботи – визначити відмінності щодо частоти супутньої патології, показників структурно-функціонального стану серця, артеріальної жорсткості, пульсового навантаження і шлуночково-артеріального сполучення та їх взаємозв'язок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і підтвердженою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі.

Матеріал і методи

У проспективне обсерваційне дослідження залучено 115 гемодинамічно стабільних пацієнтів з АГ 1–2-го ступеня, віком у середньому (67,3±9,7) року, з них 62 (53,9 %) чоловіки і 53

(46,1 %) жінки, послідовно обстежених амбулаторно або стаціонарно в кардіологічному диспансері і у відділеннях кардіології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в період із січня 2016 р. до січня 2018 р., з діагнозом СНзбФВ II або III функціонального класу (ФК) за NYHA. АГ діагностували за такими критеріями: рівень артеріального тиску (АТ) – систолічного (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічного (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., що підтверджувалося результатами повторних вимірювань, або прийом регулярної антигіпертензивної терапії.

СНзбФВ діагностували згідно з рекомендаціями ЄТК 2016 р., за наявності відповідних симптомів і клінічних ознак (ФВЛШ ≥ 50 %, рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 125 нг/мл) та наявності не менше одного з трьох критеріїв – збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) з урахуванням статі, індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП) > 34 мл/м², e' середнє < 9 і $E/e' > 13$. Пацієнтів з АГ і СНзбФВ розділили на дві групи залежно від статі: група 1 – жінки, група 2 – чоловіки.

Контрольну групу становили 58 хворих, зіставних за віком (середній вік (63,0 \pm 8,8) року), співвідношенням статей (30 (51,7 %) чоловіків; 28 (48,3 %) жінок), з АГ 1–2-го ступеня, без СН, яких також розділили на дві групи залежно від статі (група 3 – жінки та група 4 – чоловіки).

Критерії залучення: вік 43–85 років, СН ІІА або ІІБ стадії (за класифікацією Стражеска – Василенка), ІІ–ІІІ ФК за NYHA з ФВЛШ ≥ 50 % та наявність гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та/або дилатації лівого передсердя та/або ознак діастолічної дисфункції ЛШ за даними доплерехокардіографії згідно з рекомендаціями ЄТК 2016 р.; підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вік понад 85 років, резистентна АГ, вторинна АГ, АГ 3-го ступеня, тахісistolічний варіант фібриляції передсердь, атріовентрикулярна блокада ІІ–ІІІ ступеня, синдром слабкості синусового вузла, природжені й набуті вади серця, часті ектопічні аритмії, стабільна стенокардія вище ІІ ФК з потребою в нітратах короткої дії понад 3 рази на тиждень, некоронарогенні захворювання міокарда, легенева артеріальна гіпертензія і венозний тромбоемболізм, міокардит, перикардит, хронічна хвороба нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв \cdot 1,73 м²), декомпенсо-

вані супутні некардіальні коморбідні захворювання: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з обструкцією ІV ступеня, неконтрольована бронхіальна астма, тяжка анемія (рівень гемоглобіну < 70 г/л), декомпенсований цукровий діабет (ЦД) та ураження опорно-рухового апарату, які обмежують толерантність до фізичного навантаження.

Обстеження, крім загальноклінічного, рутинного лабораторного, передбачало розрахунок ШКФ за формулою СКD-EPI, визначення рівня NT-proBNP імуноферментним методом, дистанції 6-хвилинної ходьби, доплерехокардіографію, апланаційну тонометрію. Проаналізовано частоту коморбідних станів, некардіальних, які були діагностовані раніше або вперше виявлені під час проведеного обстеження (ЦД 2-го типу, анемія, ожиріння, ХХН, ХОЗЛ) і кардіальних (фібриляція передсердь). Трансторакальну ехокардіографію виконано на ультразвуковому обладнанні ProSound-5000 (Aloka, Японія) за загальноприйнятою методикою із визначенням ФВЛШ, ІОЛП, індексів кінцеводіастолічного (ІКСО) і кінцевосистолічного (ІКДО) об'єму, ударного індексу (ІІ) за Simpson, товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП), ІММЛШ, діаметра правого шлуночка. За допомогою доплерехокардіографії визначали швидкість потоку трикуспідальної регургітації і систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА), параметри трансмітрального кровотоку (час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT), час ізовольюмічного розслаблення (IVRT), швидкість раннього діастолічного трансмітрального потоку E і пізнього потоку A, з розрахунком співвідношення E/A). Шляхом тканинної доплерографії визначали e' латеральне, e' септальне з подальшим розрахунком e' середнього і E/e' [16].

Методом апланаційної тонометрії на апараті SphygmoCor Px (AtCor Medical, Австрія) за загальною методикою визначали центральний САТ і ДАТ, центральний пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), тиск аугментації та індекс аугментації, стандартизований до частоти скорочень серця (ЧСС) 75 за 1 хв (A_{I75}), швидкість поширення пульсової хвилі на каротидно-феморальній ділянці (ШППХк-ф).

Розраховували ефективну артеріальну жорсткість (E_a) за формулою $E_a = (0,9 \cdot \text{САТ}) / \text{УО}$ (де УО – ударний об'єм ЛШ) і кінцевосистолічну

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю і без такої залежно від статі

Показник	СНзбФВ (n=115)		Без СН (n=58)	
	Група 1 (n=53)	Група 2 (n=62)	Група 3 (n=28)	Група 4 (n=30)
Середній вік, роки	69,2±8,6	65,8±10,3	63±10	61±8,2
ІМ в анамнезі у тому числі Q-ІМ	4 (7,5 %)*	23 (37,1 %)**°°°°°	0	0
Фібриляція передсердь	4 (7,5 %)*	15 (24,2 %)**°°°°°	0	0
ФК заНУНА				
I	0**	0**	28 (100 %)	30 (100 %)
II	24 (45,3 %)**	32 (51,6 %)**	0	0
III	29 (54,7 %)**	30 (48,4 %)**	0	0
IV	0	0	0	0
ІМТ, кг/м ²	30,3±5,4	29,8±4,6°	32,0±4,5	30,0±3,2#
ІМТ > 30 кг/м ²	23 (43,4 %)	23 (37,1 %)	18 (64 %)	14 (46,7 %)#
ЦД 2-го типу	19 (35,8 %)	20 (32,2 %)**	9 (32,1 %)	5 (16,6 %)#
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	61,2±13,5**	74,4±15,2**°°°°°	70,6±13,0	86,1±17,9###
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	22 (41,5 %)**	10 (16,1 %)**°°°°°	6 (21,4 %)	2 (6,6 %)#
Анемія	16 (30,2 %)**	7 (11,3 %)**°	0	0
ХОЗЛ	9 (16,9 %)*	18 (29 %)**°	0	0
NT-pro BNP, пг/мл	686,9±380,6***	602,1±336,4***°°°°°	84,0±12,1	91,0±20,1
Дистанція шестихвилинної ходьби, м	353,4±91,6	384,3±83,5°°°°°	–	–

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без СН відповідної статі: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи 1: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$; °°° $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи 3: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$. Те саме в табл. 2 і 3.

жорсткість (Ees) за формулою $Ees = (0,9 \cdot CAT) / KCO$, де KCO – кінцевосистолічний об'єм ЛШ, даistolічний еластанс (Ed) розраховано як відношення E/e' до КДО ЛШ. Шлуночково-артеріальне сполучення оцінювали як Ea/Ees [3, 13]. Розраховували показники системного судинного опору (ССО) за формулою $ССО = (\text{середній АТ/серцевий викид(СВ)}) \cdot 80$; системний артеріальний комплаєнс (САК) – за формулою $САК = УО / ПАТ$. ГЛШ діагностували в разі $ІММЛШ \geq 115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для жінок. Тип ремоделювання ЛШ визначали за показниками ІММЛШ та відносної товщини стінки ЛШ. Тяжкість діастолічної дисфункції оцінювали відповідно до рекомендацій Американського товариства фахівців із ехокардіографії і Європейської асоціації фахівців із кардіоваскулярної візуалізації [15]. Тест із 6-хвилинною ходьбою проведено згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства [1].

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу MedStat. Статистичну значущість різниці показників середніх величин у групах порівняння оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для

незалежних вибірок. Для множинних порівнянь використовували ранговий однофакторний аналіз Крускала – Уолліса. Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 -тест. При використанні будь-яких статистичних методів статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Групи хворих статистично не відрізнялися за віком. Серед пацієнтів із СН, чоловіків і жінок, не виявлено різниці за частотою II або III ФК за НУНА, хоча серед чоловіків була більшою частота ІМ в анамнезі ($P < 0,001$; табл. 1). Серед відмінностей щодо факторів ризику залежно від статі виявлено більші величини ІМТ серед жінок як у хворих із СН, так і без неї ($P < 0,05$), за відсутності відмінностей щодо частоти ожиріння (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$). При цьому чоловіки і жінки з ЦД не відрізнялися за частотою ЦД 2-го типу, яка була дещо більшою в жінок з АГ без СН ($P < 0,05$). Однак у жінок основної та контрольної груп була статистично значуще нижчою середня ШКФ (відповідно на 13,3 та на 18 %; $P < 0,001$), також у них частіше встановлювали ХХН

Таблиця 2

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю і без такої залежно від статі

Показник	СНзбФВ (n=115)		Без СН (n=58)	
	Група 1 (n=53)	Група 2 (n=62)	Група 3 (n=28)	Група 4 (n=30)
ІКДО, мл/м ²	66,1±13,9*	74,9±14,5* ^o	54,0±8,7	61,0±9,2 [#]
ІКСО, мл/м ²	28,8±9,4*	33,5±9,6** ^o	20,0±4,4	22,0±4,9
УІ, мл/м ²	37,3±6,4	41,3±7,1 ^o	36,0±5,3	40,0±5,6 [#]
ФВ ЛШ, %	54,5±4,7*	54,1±4,1*	65±4,3	64±5,1
ТМШП, см	1,2±0,1*	1,3±0,1*	1,0±0,1	1,0±0,1
ТЗСЛШ, см	1,2±0,1*	1,3±0,1*	1,0±0,1	1,0±0,1
ІММЛШ, г/м ²	173,1±32,9**	180,4±34,1** ^o	129,0±23,6	128,0±27,5
ВТСЛШ	0,5±0,1	0,50±0,05	0,52±0,05	0,55±0,10
ЮЛП, мл/м ²	42,7±9,03**	41,3±7,5**	25,0±8,3	26,0±6,3
СТЛА, мм рт. ст.	44,03±17,7*	36,5±11,3* ^o	30,0±5,6	32,0±4,5
СТЛА > 35 мм рт. ст.	33 (62,3 %)**	12 (19,3 %)* ^o	3 (10,7 %)	5 (16,6 %)
ДТ, мс	205,1±56,4*	231,1±52,5* ^o	232,0±73,4	218,0±49,6 [#]
IVRT, мс	88,8±17,3*	93,6±14,8**	107±14,7	101±11,4
Е/А	1,2±0,4	0,96±0,20 ^{oo}	1,0±0,2	1,0±0,3
Е/Е'	14,7±2,7**	13,9±1,7** ^{oo}	9,6±1,7	8,4±1,9 [#]
Е/Е' > 13	37 (69,8 %)**	40 (64,5 %)**	0	0
е' середнє, см/с	6,4±1,5*	5,4±1,3**	12,0±1,8	11,0±2,3

($P < 0,01$). Привертали увагу суттєво нижчі рівні ШКФ у пацієнтів із СН обох статей порівняно з пацієнтами без СН ($P < 0,05-0,01$), що могло бути певним чином пов'язаним із більшою частотою ЦД у пацієнтів із СН чоловічої статі ($P < 0,01$) і більшою виразністю СН за ФК за NYHA ($P < 0,05-0,01$). Значущість СН незалежно від етіології для розвитку ХХН за типом «хронічного кардіоренального синдрому» описана С. Lazzeri та співавторами (2011).

У контрольній групі не було хворих з анемією, а серед хворих із СНзбФВ за частотою встановлення останньої переважали жінки ($P < 0,05$), що відповідало отриманим нами даним щодо більшої поширеності серед них ХХН ($P < 0,01$; див. табл. 1). Водночас F. Dusa та співавтори відзначили меншу поширеність анемії у жінок зі СНзбФВ і відсутність відмінностей залежно від статі щодо ожиріння, ХХН [7]. Дистанція 6-хвилинної ходьби була значно меншою в групі хворих із СН обох статей, порівняно з контролем ($P < 0,01$; див. табл. 1), з дещо гіршим результатом у жінок, ніж у чоловіків (на 8 %; $P < 0,01$). Однак чоловіки набагато частіше мали інфаркт міокарда в анамнезі.

Як показали результати нашого дослідження, величини ІКДО та ІКСО у пацієнтів обох статей були більшими в групі осіб із СН ($P < 0,05$), причому в обох випадках у жінок меншими за такі

в чоловіків ($P < 0,05$), зі зменшенням УІ у жінок – на 9,6 % у пацієнтів із СН та на 10 % у пацієнтів без СН ($P < 0,05$; табл. 2).

ІММЛШ був більшим у пацієнтів із СН обох статей ($P < 0,05-0,01$), а в жінок із СН – на 9,6 % меншим, ніж у чоловіків із СН ($P < 0,05$). Подібний факт описаний у пацієнтів із СН залежно від статі [7].

Показники діастолічної функції (е' середнє, Е/е', Ed) у пацієнтів із СН обох статей були вищими, ніж у обстежених осіб без СН ($P < 0,05$; див. табл. 2, табл. 3). Порівняно з чоловіками, жінки із СН мали більш виражену діастолічну дисфункцію ЛШ (нижчий е' на 15,6 %, вищий Е/е' на 5,4 %), діастолічну жорсткість ЛШ (вищий Ed на 23 %), та кінцевосистолічну жорсткість ЛШ (вищий Ees на 9,1 %), за відсутності відмінностей у пацієнтів без СН залежно від статі ($P > 0,05$). Наші результати щодо гіршої діастолічної функції у жінок із СН за показником Е/е', що відображає тиск наповнення ЛШ, відповідають таким M. Gori та співавторів [10]. Підвищення Е/е' у жінок асоціювалося з вищим СТЛА (на 17 %; $P < 0,05$), проте при однакових величинах ЮЛП ($P > 0,05$).

Слід відзначити, що на відсутність відмінностей щодо ЮЛП залежно від статі могла вплинути однакова частота виявлення фібриляції передсердь у чоловіків та жінок із СН ($P > 0,05$; див. табл. 1).

Таблиця 3

Показники резистивного та пульсового навантаження на лівий шлуночок у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю і без такої залежно від статі

Показник	СНзбФВ (n=115)		Без СН (n=58)	
	Група 1 (n=53)	Група 2 (n=62)	Група 3 (n=28)	Група 4 (n=30)
ЧСС за 1 хв	70,1±6,6	68,0±6,7	74,0±10,9	73,0±12,7
Брахіальний САТ, мм рт. ст.	148,5±8,9*	144,5±12,1*	154,0±5,5	157,0±9,4
Центральний САТ, мм рт. ст.	135,7±11,2*	136,3±12,7*	144,0±6,5	143,0±11,6
Брахіальний ПАТ, мм рт. ст.	66,7±10,3	63,2±11,1	61,0±8,5	60,0±7,6
Центральний ПАТ, мм рт. ст.	56,3±12,2*	59,5±13,8*	50,0±6,5	46±7,7
Ea, мм рт. ст./мл	2,3±0,6	1,9±0,4°	2,0±0,3	1,8±0,3
Ees, мм рт.ст./мл	3,3±1,3*	3,0±1,1°	3,1±0,9	2,9±0,8#
Ed	0,13±0,04*	0,10±0,02***	0,07±0,02	0,06±0,02
Ea/Ees	0,8±0,2	0,8±0,2	0,7±0,1	0,7±0,4
АТ сер., мм рт. ст.	107,9±11,0*	101,4±4,6***	116,0±10,6	112,0±8,7#
САК, мл/мм рт. ст.	1,03±0,22*	1,2±0,3***	0,84±0,30	0,9±0,2
ССО, мм рт. ст./мл	1,9±0,6*	1,6±0,4***	1,7±0,3	1,5±0,3#
ШППХк-ф, м/с	12,8±1,5*	12,2±1,4*°	9,7±1,6	9,4±1,6
AI ₇₅ , %	37,7±12,1*	34,7±8,9*°	31,0±8,3	29,0±5,6
Тиск аугментації, мм рт. ст.	20,9±4,8*	20,3±4,6*	17,0±5,1	12,9±4,5#

Зареєстровано підвищені показники шлуночково-артеріальної взаємодії (див. табл. 3) у жінок із СН порівняно з чоловіками (як артеріальний еластанс Ea (на 17,4 %), так і кінцевосистолічна жорсткість Ees (на 9,1 %)), унаслідок чого показник шлуночково-артеріального сполучення Ea/Ees суттєво не відрізнявся. Подібні дані отримані M. Gori та співавторами [10].

Порівнюючи величини Ea, Ees, і Ea/Ees у пацієнтів різної статі з СН і без СН, ми виявили відсутність суттєвих відмінностей у чоловіків, тоді як у жінок із СН, за відсутності статистично значущих відмінностей щодо Ea, порівняно з жінками без СН, спостерігалось підвищення Ees (на 6,1 %; P<0,05), що можна пояснити комплансом артерій задля збереження незмінного шлуночково-артеріального співвідношення.

Оскільки Ea є індексом артеріального навантаження, що відображає як пульсове, так і резистивне навантаження, і залежить від ЧСС [11, 13], ми також вивчали окремі компоненти пульсового (САК) та резистивного (ССО) навантаження (див. табл. 3). САК був нижчим у жінок із СН, ніж у чоловіків (на 14 %; P<0,05), проте в обох випадках – вищим, ніж у відповідних групах пацієнтів з АГ без СН (P<0,05–0,01). Навпаки, ССО був вищим у жінок порівняно з чоловіками на 1,8 % (P<0,001), і у жінок із СН вищим, ніж у жінок без СН (на 10,5 %, P<0,05).

При оцінюванні показників пульсового навантаження на ЛШ за даними аналізу пульсо-

вої хвилі (див. табл. 3), при однакових величинах брахіального і центрального САТ у жінок із СН порівняно з чоловіками відзначено більшу ШППХк-ф (на 9,5 %; P<0,05) і AI₇₅ (на 9,2 %; P<0,05). При цьому за обома цими показниками, пульсове навантаження як у жінок, так і у чоловіків із СН було вищим, ніж у пацієнтів відповідної статі без СН (P<0,05–0,01; див. табл. 3), незважаючи на нижчі рівні брахіального і центрального САТ. У доступній літературі ми не знайшли порівняльного аналізу показників післянавантаження у пацієнтів із СН залежно від статі і порівняно з пацієнтами без СН.

Відмінності щодо клінічних характеристик між жінками і чоловіками, описані в нашій роботі, узгоджуються з даними інших досліджень, до котрих залучали хворих із СНзбФВ [14]. Отримані нами результати щодо відмінностей клінічних характеристик, структури та функції судинного русла і геометрії ЛШ в осіб різних статей із СНзбФВ у цілому збігаються з опублікованими раніше висновками груп дослідників M.M. Redfield та співавторів і J.G. Cleland та співавторів, котрі дійшли висновку щодо більш виразного ремоделювання ЛШ у жінок у відповідь на підвищення АТ та ожиріння порівняно з чоловіками [5, 18]. Проте наші дані свідчать, що одним із механізмів таких відмінностей можуть бути суттєвіші порушення діастолічної функції ЛШ і зростання резистивного та пульсового навантаження на ЛШ, котрі обумовлюють біль-

шу схильність до СНзбФВ жінок порівняно з чоловіками.

Одним із обмежень цього дослідження є його одноцентровий дизайн. Незважаючи на те, що не можна виключити певні, специфічні для нашої медичної установи обмеження, збір даних в одному центрі має перевагу в можливості постійної клінічної обробки, відсутності відмінностей у процедурі обстеження та спостереження. Другим важливим обмеженням є те, що ми не оцінювали діастолічні показники або шлуночково-артеріальні властивості з використанням інвазивних методик. Хоча інвазивні методи, що характеризують шлуночково-артеріальну механіку, вважаються золотим стандартом, застосувати їх у цій роботі технічно було неможливо. Порівняно з попередніми дослідженнями, які вивчали відмінності залежно від статі хворих, когорта пацієнтів у нашій роботі відносно невелика, а кількість подій обмежена [10]. Крім того, тривалість СН до моменту залучення пацієнта не була оцінена. Однак завдяки детальній та розширеній оцінці діастолічної функції ЛШ та артерій, ми змогли добре охарактеризувати популяцію пацієнтів з «чистою» СНзбФВ.

Висновки

У популяції обстежених хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка відзначено тенденцію до більш значної діастолічної дисфункції лівого шлуночка у жінок порівняно з чоловіками. Клінічні ознаки та тяжкість серцевої недостатності, відповідно, виразніші у жінок, за відсутності різниці щодо віку. Це підтверджено даними тесту із шестихвилинною ходьбою, рівнем N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та асоціюється з більшою масою тіла і меншою швидкістю клубочкової фільтрації. Жінки із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з чоловіками, мають вище резистивне та пульсове навантаження на лівий шлуночок. Таким чином, у жінок з артеріальною гіпертензією існує підвищена схильність до розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка порівняно з чоловіками.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А.; збір матеріалу – К.Ч., О.Р., З.Л., Є.Л.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – К.Ч.; редагування тексту – К.А., Ю.Р.

Література

1. ATS Statement. Guidelines for the six-minute walk test // Amer. J. Respir. Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166 (1). – P. 111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
2. Anand I.S., Rector T.S. Pathogenesis of anemia in heart failure // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. – P. 699–700. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001645.
3. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // Cardiol. Clin. – 2011. – Vol. 29. – P. 447–459. doi: 10.1016/j.hfc.2007.10.001.
4. Borlaug B.A., Redfield M.M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (18). – P. 13. doi: 10.1161/CIRCULATION.110.954388.
5. Cleland J.G., Pellicori P., Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // Heart Fail Clin. – 2014. – Vol. 10. – P. 511–523. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.011.
6. Coutinho T., Borlaug B., Pellikka P. et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 96–103. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.997.
7. Duca F., Zotter-Tufaro C., Kammerlander A.A. et al. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1080–1089. doi: 10.1038/s41598-018-19507-7.
8. Faconti L., Bruno R.M., Buralli S. et al. Arterial-ventricular coupling and parameters of vascular stiffness in hypertensive patients: Role of gender // JRSM Cardiovasc Dis. – 2017. – Vol. 6. – P. 1–8. doi: [10.1177/2048004017692277].
9. Felker G.M., Shaw L.K., Stough W.G. et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function // Am Heart J. – 2006. – Vol. 151. – P. 457–462. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.056.
10. Gori M., Lam C.S., Gupta D.K. et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Failure. – 2014. – Vol. 16. – P. 535–542. doi: 10.1002/ejhf.67.
11. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 875–881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
12. Kim Hack-Lyoung, Lim Woo-Hyun, Seo Jae-Bin et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age // Medicine. – 2017. – Vol. 96 (1). – P. 1–6. doi: [10.1097/MD.0000000000005783].
13. Ky B., French B., Khan A. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 72–1165. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
14. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 18–28.
15. Lieber A., Millasseau S., Bourhis L. et al. Aortic wave reflection in women and men // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. –

- 2010.– Vol. 299 (1).– P. 236–242. doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
18. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Borlaug B.A. et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study // Circulation.– 2005.– Vol. 112.– P. 2254–2262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.
19. Rusinaru D., Buiciuc O., Houpe D. et al. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction // Int. J. Cardiol.– 2011.– Vol. 147.– P. 278–282. doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.529.
20. Savarese G., D'Amario D. Sex Differences in Heart Failure // Adv. Exp. Med. Biol.– 2018.– Vol. 1065.– P. 529–544. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_32.
21. Scantlebury D.C., Borlaug B.A. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? // Curr. Opin. Cardiol.– 2011.– Vol. 26 (6).– P. 562–568.
22. Shah J., Katz D.H., Rahul B.A. et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Heart Fail. Clin.– 2014.– Vol. 10 (3).– P. 407–418. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b7faf.
23. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2005.– Vol. 25.– P. 932–943. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.

Надійшла 30.11.2018 р.

Различия среди пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола

Е.М. Амосова¹, Е.И. Черняева¹, Ю.В. Руденко¹, О.И. Рокита¹, З.В. Лисак², Е.И. Левенко²

¹ *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – оценить различия в частоте сопутствующей патологии, показателях структурно-функционального состояния сердца, артериальной жесткости, пульсовой нагрузки и желудочково-артериального соединения и их взаимосвязь у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) в зависимости от пола.

Материалы и методы. Включено 115 пациентов с диагнозом СНсФВ IIA или IIB стадии, II или III функционального класса по NYHA, с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) ≥ 50 % и признаками диастолической дисфункции ЛЖ по данным трасторакальной эхокардиографии, которых разделили на две группы в зависимости от пола (группа 1 – женщины с АГ и СНсФВ и группа 2 – мужчины с АГ и СНсФВ). Контрольную группу составили 58 больных, сопоставимых по возрасту, соотношению полов, с АГ 1–2 степени, без сердечной недостаточности (СН), которые также были разделены на две группы.

Результаты. У женщин была ниже средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ), чаще устанавливали хроническое заболевание почек (оба $P < 0,01$). СКФ у пациентов с СН обоих полов по сравнению с пациентами без СН была статистически значимо ниже ($P < 0,05–0,01$). Среди больных с СНсФВ анемию чаще выявляли у женщин, чем у мужчин ($P < 0,05$). Дистанция 6-минутной ходьбы была значительно меньше в группе больных с СН обоих полов по сравнению с контролем ($P < 0,01$), с несколько худшим результатом среди женщин (на 8 %, $P < 0,01$). Индексы конечнодиастолического и конечносистолического объема у пациентов обоих полов были больше в группе с СН ($P < 0,05$), и в обоих случаях у женщин меньше, чем у мужчин ($P < 0,05$). Индекс массы миокарда ЛЖ был большим у пациентов с СН обоих полов ($P < 0,05–0,01$), а у женщин с СН – на 9,6 % меньше, чем у мужчин с СН ($P < 0,05$). Показатели диастолической функции – e' среднее, E/e' и E_d у пациентов с СН обоих полов были выше, чем у лиц без СН ($P < 0,05$). Показатель e' у женщин с СН был на 15,6 % ниже, чем у мужчин, E/e' – на 5,4 % выше, E_d – на 23 % выше, E_{es} – на 9,1 % ниже. У женщин с СН, по сравнению с мужчинами, обнаружены повышенные показатели как артериального эластанса E_a (на 17,4 %; $P < 0,05$), так и конечносистолической жесткости E_{es} (на 9,1 %; $P < 0,05$). Системный артериальный комплаенс был ниже у женщин с СН, чем у мужчин (на 14 %; $P < 0,05$), однако в обоих случаях – выше, чем в контрольных группах ($P < 0,05–0,01$). Системное сосудистое сопротивление было выше у женщин по сравнению с мужчинами на 1,8 % ($P < 0,001$), и у женщин с СН выше, чем у женщин без СН на 10,5 % ($P < 0,05$).

Выводы. В популяции обследованных больных с АГ и СНсФВ отмечена тенденция к более выраженной диастолической дисфункции ЛЖ, тяжести клинических проявлений СН у женщин, по сравнению с мужчинами, при отсутствии различий в возрасте. У женщин с СНсФВ выше резистивная и пульсовая нагрузки на ЛЖ. Таким образом, у женщин с АГ существует повышенная склонность к развитию СНсФВ по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, артериальная жесткость, пол, возраст.

Gender differences among patients with arterial hypertension and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

K.M. Amosova¹, K.I. Cherniaieva¹, Yu.V. Rudenko¹, O.I. Rokyta¹, Z.V. Lysak², E.I. Levenko²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Oleksandriivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

The aim – assessment of gender differences in the frequency of comorbidities, structural and functional state of the heart, arterial stiffness, pulse load and ventricular-arterial interaction in patients with hypertension and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction.

Material and methods. 115 patients were diagnosed with HFpEF II A or II B stage, II or III NYHA FC, with LV EF \geq 50 % and signs of LV diastolic dysfunction by TTE, and were divided into 2 groups by gender (group 1 – women with AH and HFpEF, and group 2 – men with hypertension and HFpEF). The control group consisted of 58 patients matched for age, gender composition, with AH 1–2 degrees, without heart failure; they were also divided into 2 groups (groups 3 and 4, respectively).

Results. The examined groups of patients did not statistically differ regarding age and, among patients with HF, men and women did not differ in frequency of II or III FC (NYHA); among men, earlier MI was noted more frequently than in women – 23 (37.1 %) vs 4 (7.5 %) ($P < 0.001$). BMI among women with or without HF was higher (30.3 ± 5.4 vs. 29.8 ± 4.6 and 32.0 ± 4.5 vs. 30.0 ± 3.2 , $P < 0.05$), without differences in the frequency of obesity. In women, the average GFR was lower – 61.2 ± 13.5 vs. 74.4 ± 15.2 and 70.6 ± 1.3 vs. 86.1 ± 17.9 (by 13.3 % and 18 %, respectively, $P < 0.001$) Among patients with HFpEF, the prevalence of anemia was higher in women (16 (30.2 %) vs. 7 (11.3 %), $P < 0.05$). The distance of the 6-minute walk test was significantly less in the group of patients with HF of both genders compared with the control group (353.4 ± 91.6 vs. 553.2 ± 56.6 and 384.3 ± 83.5 vs. 569.8 ± 33.7 , $P < 0.01$), with a slightly worse result among women (by 8 %, $P < 0.01$). In women with HF, compared with men, there were elevated rates of both arterial elastance E_a – 2.3 ± 0.6 vs. 1.9 ± 0.4 , $P < 0.05$ (by 17.4 %), and end-systolic stiffness E_{es} – 3.3 ± 1.3 vs. 3.0 ± 1.1 , $P < 0.05$ (by 9.1 %). Despite similar values of brachial BP and central BP in women with HF, compared to men, larger PWWc-f was noted by 9.5 % (12.8 ± 1.5 vs. 12.2 ± 1.4 , $P < 0.05$) and Alx_{75} by 9.2 % (37.7 ± 12.1 vs. 34.7 ± 8.9 , $P < 0.05$).

Conclusions. In the population of the examined patients with AH and HFpEF there is a tendency towards more pronounced diastolic LV dysfunction, severity of clinical manifestations of heart failure in women, in comparison with men, in the absence of gender differences. Women with HFpEF have a higher resistive and pulsative load on LV. Thus, in women with hypertension, there is an increased tendency to develop HFpEF compared to men.

Key words: arterial hypertension, heart failure, diastolic dysfunction, arterial stiffness, gender, age.

УДК 616.12-008.46-036.12+616.124.2-008.64+616.61-008.6

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.95100>

Корекція дисфункції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Г.Є. Дудник, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, корекція ниркової функції, мельдоній, ендотеліальна функція

Хронічна серцева недостатність (ХСН) на тлі коморбідної патології належить до актуальних проблем сучасної медицини. Дисфункція нирок (ДН) – одна з найбільш значущих супутніх патологій при ХСН, частота якої коливається від 32 до 66 % [16, 34]. Її наявність реєструють при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) [24]. Поєднання патології серця і нирок розглядають у рамках кардіоренального континууму [33] та обговорюють у контексті спільних факторів патогенезу і поєданого впливу на прогресування ХСН та медикаментозну терапію. Наявність ДН асоційована з гіршим прогнозом у цієї категорії хворих і, за окремими даними, має більшу прогностичну цінність, ніж величина фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [20, 27]. За сучасними уявленнями, ізольоване зниження серцевого викиду не може пояснити ДН у більшості хворих із ХСН [31], і при ХСН має поліетіологічний характер [2]. Добре відомий внесок у розвиток ДН такої попередньої супутньої патології, як артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет. Загальновідомий зв'язок АГ з порушенням функції нирок, який пояснюється виникненням стабільної внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшенням проникності базальної мембрани, активацією ренін-ангіотензинової системи, хронічною вазоконстрикцією, проліферацією мезангію [9, 25]. При цукровому діабеті на тлі гіперглікемії, яка призводить до порушення мікроциркуляції, акти-

вації запалення, збільшення проліферації мезангію, спостерігається втрата кількості нефронів, що функціонують [32]. При ХСН патологічна нейрогуморальна активація, через дисбаланс автономної регуляції нирок, оксидантний стрес, прозапальні реакції, і, насамперед, через виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) призводить до ушкодження каналців, клубочків та мезангію нирок, а в подальшому – до їх незворотних структурно-функціональних змін [15, 19].

ЕД відіграє істотну роль у серцево-нирковій взаємодії. Відомо, що ЕД є характерною ознакою ХСН як ішемічного, так і ідіопатичного генезу та відіграє самостійну патогенетичну роль. Уперше зв'язок між ХСН зі зниженою ФВЛШ та ЕД і виживанням був досліджений D. Fisher та співавторами [18]. Під час аналізу виживання хворих протягом 45,7 міс залежно від величини приросту плечової артерії, виявлено що нижчі його значення асоційовані зі значуще менш сприятливим прогнозом життя, ніж у хворих з більшим показником. ЕД має самостійну патогенетичну роль у прогресуванні ХСН; зокрема предиктором гіршого виживання протягом 12 міс є величина приросту плечової артерії менше 6,8 % [1]. Є дані, що ЕД бере участь у формуванні ураження нирок та погіршенні їх функції [12]. Важливий чинник поглиблення ЕД при ураженні нирок – зниження синтезу NO, яке своєю чергою може бути зумовлено дефіцитом L-аргініну, порушенням виведення з організму

Дудник Ганна Євгенівна, мол. наук. співр. відділу серцевої недостатності
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. E-mail: dudnikanya77@gmail.com

інгібіторів NO-синтази, пригнічувального впливу альдостерону та прозапальних цитокінів на експресію NO-синтази [10]. У результаті ушкодження функції ендотелію нирок спостерігається мікротромбоутворення та посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології [32]. Зміна реологічних характеристик крові чинить компенсаторне посилення напруги зсуву в мікросудинному руслі нефронів, що функціонують, та порушує їх трофіку. Своєю чергою це може призводити до їх хронічної ішемії і розвитку гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу [5, 6, 23].

Ще одним інформативним показником функції нирок вважають мікроальбумінурію (МАУ). Вказаний маркер відображає підвищення проникності клубочкових мембран, зміни транспортних процесів у проксимальних канальцях, підвищення гемодинамічного навантаження на клубочок, наявність системної та ренальної ЕД, запалення [29, 38]. Метааналіз, який охопив понад 1,5 млн спостережень, показав, що ризики загальної і серцево-судинної смертності істотно відрізняються залежно від рівня екскреції альбуміну із сечею в будь-якому діапазоні ШКФ [26]. У літературі знаходимо дані про збільшений рівень МАУ в пацієнтів із ХСН [37]. Так, С.Е. Jackson та співавтори вивчали МАУ у 2310 хворих із ХСН у дослідженні CHARM. Поширеність МАУ була однаковою у хворих зі збереженою та зниженою ФВЛШ, і збільшення рівня МАУ асоціювалося зі збільшеним рівнем смертності від серцево-судинних захворювань, госпіталізацій, пов'язаних із декомпенсацією серцевої недостатності, або смерті від будь якої причини [22]. Отже, фізіологічне і клінічне значення цього маркера ширше. Наявність МАУ, як правило, корелює з ознаками ЕД і зокрема розглядається як маркер ЕД [36].

Таким чином, порушена ендотеліальна функція є спільною патогенетичною ланкою розвитку та прогресування ХСН і ДН, що тісно пов'язана з клінічним прогнозом у цієї когорти хворих, а її корекція вбачається корисною з позицій прогресування зазначених станів.

У стандартній схемі лікування хворих із ХСН використовують сучасні кардіоваскулярні засоби з доведеною здатністю покращувати ЕД. До них належать блокатори ренін-ангіотензинової системи, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, бета-адреноблокатори III покоління, з вазоактивними властивостями [4, 17, 21]. Утім

навіть на тлі прийому максимально переносних доз вищезазначених класів препаратів ендотеліальна функція залишається зниженою й зазвичай не сягає нормальних значень [3].

Враховуючи зазначене, вбачається, що пошук нових фармакологічних препаратів, які здатні поліпшувати стан ендотеліальної функції, є актуальним і перспективним напрямком у лікуванні таких пацієнтів. Нові можливості коригування порушеної ЕД з'явилися після досліджень, в яких було продемонстровано здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мельдонію поліпшувати ендотелій-опосередковану вазодилататорну відповідь у пацієнтів з ІХС та ХСН [3, 11]. В основі реалізації механізму дії мельдонію лежить блокування утворення карнітину з підвищенням концентрації гамма-бутиробетаїну (ГББ), який своєю чергою через мускаринові (ацетилхолінові) рецептори ендотеліоцитів і стимулювання NO-синтази сприяє утворенню NO [8]. Однак ефективна кількість ГББ утворюється протягом тривалого часу (близько 10 днів). При додаванні до мельдонію екзогенного ГББ ефект стимулювання продукції ендотелієм NO виникає швидко, тобто починається практично одразу після введення препарату. Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення нової лікарської форми, спрямованої на посилення цього механізму, у вигляді комбінації мельдонію з екзогенним ГББ [3].

Мета роботи – вивчити й оцінити корекцію показників функції нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Матеріал і методи

Обстежено 24 пацієнтів зі стабільною ХСН та зниженою (< 40 %) ФВЛШ, II–IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Серед них 17 осіб мали ІХС, 5 осіб – дилататорну кардіоміопатію. Супутню артеріальну гіпертензію відзначено в 19 осіб, персистентну або постійну ФП у 14 осіб, цукровий діабет – у 5 пацієнтів. Середній вік хворих – (60,0±1,7) року.

Критеріями залучення в дослідження були вік хворих 18–75 років; клінічно маніфестована ХСН, зумовлена ІХС (зокрема в поєднанні з АГ)

або дилатаційною кардіоміопатією; 3) ФВЛШ < 40 %; 4) II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA.

Критеріями вилучення слугували вік понад 75 років; ФВЛШ > 40 %; ШКФ ≤ 30 мл/(хв · 1,73 м²); гострі форми ІХС; гострі інфекційні захворювання; гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів; незадовільна прихильність до лікування.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, виконано рутинна ЕКГ у 12 відведеннях та стандартна ехокардіографія, вимірювали рівні офісного артеріального тиску і частоту серцевих скорочень. У кожного хворого визначали рівень ШКФ за допомогою формули СКД-ЕРІ [24]. Концентрацію креатиніну визначали кінетичним методом Яффе без депротеїнізації [30], концентрацію сечовини – уреазним методом. Для визначення рівня азоту сечовини був застосований відповідний коефіцієнт перерахунку: сечовина (ммоль/л) × 0,467 = азот сечовини (ммоль/л) [39]. Рівень мікроальбумінурії сечі визначали за допомогою імунологічного (турбодиметричного) методу [28]. Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії (потокозалежної вазодилатації – ПЗВД) проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією в модифікації Целемайера – Соренсена [13].

Фіксовану комбінацію мельдонію з ГББ («Капікор» виробництва «Олфа»), 1 капсула якого містить мельдонію дигідрату – 180 мг і гамма-бутиробетайну дигідрату – 60 мг) призначали в дозі 2 таблетки тричі на добу (кожні 8 год) протягом 4 тиж. Кожен із пацієнтів продовжував отримувати зазначене стандартне лікування без змін. Базові дослідження та УЗ-діагностику проводили перед приєднанням комбінації мельдонію з ГББ та на 28-му добу прийому препарату.

Статистичну обробку інформації здійснено за допомогою пакета прикладних програм Statistica v. 6.0. Для опису якісних ознак використовували абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіану, верхній та нижній квартилі. Статистичну значущість різниці показників перевіряли за допомогою критерію Манна – Уїтні, для якісних показників – за допомогою критерію χ^2 Пірсона з побудовою таблиць спряження. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів та структура базової фармакотерапії

Показник	Частота виявлення (n=24)
Чоловіки	22 (91,7 %)
ІХС, зокрема в поєднанні з АГ	17 (70,8 %)
Цукровий діабет	5 (20,8 %)
II ФК NYHA	11 (45,8 %)
III–IV ФК NYHA	13 (54,2 %)
Фібриляція передсердь	14 (58,3 %)
ІАПФ або БРА	18 (75 %)
Бета-адреноблокатор	22 (91,7 %)
Антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів	19 (79,2 %)
Діуретик	21 (87,5 %)

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

Результати та їх обговорення

Клінічну характеристику пацієнтів представлено в табл. 1.

На тлі 4-тижневого прийому комбінації 360 мг мельдонію та 120 мг ГББ тричі на добу в пацієнтів відзначено статистично значуще поліпшення за рівнями креатиніну та ШКФ. Водночас рівні сечової кислоти у плазмі крові хворих статистично значуще не змінилися. Також не зафіксовано статистично значущого впливу на частоту скорочень серця (ЧСС) і рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих. Виявлено статистично значуще зменшення рівня добової МАУ, що підтверджувалося статистично значущою відмінністю відношення альбумін/креатинін у сечі (табл. 2). За результатами аналізу рівня азоту сечовини плазми крові пацієнтів також виявлено статистично значуще зменшення. Наприкінці лікування спостерігали статистично значуще поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію (див. табл. 2).

У проведеному дослідженні на тлі прийому комбінації мельдонію з ГББ відзначено зменшення рівнів креатиніну плазми крові і, відповідно, збільшення ШКФ, що може відобразити поліпшення фільтраційної здатності нирок. Зазначені зміни зафіксовано разом з поліпшенням ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді плечової артерії у хворих із ХСН. Такий результат підтверджує дані про здатність фіксованої комбінації мельдонію з ГББ поліпшувати

Таблиця 2

Показники гемодинаміки та функції нирок і потокозалежної вазодилатації в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ до лікування та через 4 тиж застосування комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном, медіана (верхній; нижній кuartили)

Показник	До лікування (n=24)	Через 4 тиж (n=24)
САТ, мм рт. ст.	115 (110; 120)	112,5 (110; 120)
ЧСС за 1 хв	73,5 (68,5; 82)	75,5 (70; 83,5)
Креатинін, мкмоль/л	102,5 (90,5; 127,5)	93,5 (80,5; 112)*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	67,5 (52,5; 82,5)	75,5 (59,5; 89,9)*
Сечова кислота, мкмоль/л	415,5 (330; 480)	399 (335,5; 467)
Мікроальбумінурія, мг/24 год	115 (63,7; 207,5)	72 (49,7; 120)*
Аальбумін/креатинін у сечі, мг/ммоль/л	13,6 (10,5; 18,6)	11,7 (10,8; 16,6)**
Азот сечовини, ммоль/л	2,75 (2,31; 3,31)	2,29 (2,05; 2,95)*
ПЗВД, %	5,4 (3,22; 7,85)	8,6 (5,62; 11,01)*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування: * $P < 0,001$; ** $P = 0,007$.

порушену функцію ендотелію [3]. Важливим із клінічної точки зору вбачається отримане нами суттєве зменшення добової МАУ у хворих із ХСН. Такий результат може свідчити про зменшення проникності гломерулярного фільтра, який, як відомо, складається із шару ендотелію капілярів, базальної мембрани, з одного боку, та подоцитів капсули, з другого [7]. Це підтверджується зменшенням відношення альбумін/креатинін у сечі пацієнтів, що лікувалися зазначеним препаратом. Покращення функції ниркового ендотелію сприяє підтриманню судинного гемостазу, зменшенню агрегаційної здатності тромбоцитів, покращенню мікроциркуляції, зменшенню локального гемодинамічного навантаження та відновленню функції базальної мембрани, яка в нормі є непроникною для білків [7]. Враховуючи зв'язок підвищеного рівня МАУ зі смертністю та частотою госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, її регрес на тлі застосування комбінації мельдонію з ГББ може мати прогноз-модулювальний потенціал, що вимагає відповідних подальших досліджень. Виявлене зменшення рівня азоту сечовини плазми крові, яке відображає покращення не тільки клубочкової фільтрації, а й функції каналців нефронів [36], може відігравати потенційну клінічну роль, оскільки зазначений показник має прогностичну цінність, виступаючи предиктором смертності при ХСН [14].

Обмеженнями виконаного нами пілотного дослідження є його неплацебоконтрольований характер та відносно невелика вибірка пацієнтів, що обґрунтовує доцільність проведення в подальшому відповідно спланованих більш масштабних випробувань такого підходу.

Висновки

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка приєднання до стандартної схеми фармакотерапії мельдонію в дозі 360 мг з гамма-бутиробетайном у дозі 120 мг супроводжувалося поліпшенням показників ниркової функції: статистично значущим зниженням рівня креатиніну крові, зростанням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням рівнів азоту сечовини та добової мікроальбунурії.

Зазначене лікування поліпшує вазодилатативну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального тиску та частоту скорочень серця.

Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічних досліджень вивчення впливу комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном на клінічний прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – А.Л.; збір та обробка матеріалу – Г.Д., А.С.; написання тексту, статистичне опрацювання даних – Г.Д.

Література

1. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Ендотеліозалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 23–30.
2. Воронков Л.Г., Дудник Г.Є. Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності // Серцева недостатність. – 2017. – № 2. – С. 25–29.
3. Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Ільницька М.Р., Вайда Л.С. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок

- превентивної судинної медицини // Кровообіг та гемостаз.– 2015.– № 1–2.– С. 5–6.
4. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн.– 2006.– № 1.– С. 48–51.
 5. Комарова О.В., Смирнов І.Е., Кучеренко А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей // Рос. педиатр. журн.– 2012.– № 5.– С. 23–26.
 6. Кудрякова А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек: Автореф. ...дис.. канд. мед. н.– М., 2013.– С. 3.
 7. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой.– М.: Медицина, 2000.– 2-е издание.
 8. Саяксте Н.И., Дзингаре М.Я., Калвиньш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Медичні перспективи.– 2012.– Т. XVII. 2.– С. 1–7.
 9. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Граніч В.М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 9–17.
 10. Суховершин Р.А. Метаболизм аргинина и его метилированных аналогов в физиологических условиях и при остром повреждении почек у крыс: Автореф. ...дис.. канд. мед. н. – М., 2012.– С. 3–4.
 11. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия.– 2006.– № 3.– С. 32–36.
 12. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol.– 2001.– Vol. 12.– P. 2747–2750.
 13. Celermajer D.S., Sorensen R.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 24.– P. 1468–1474.
 14. Cleland J.G., Chiswell K., Teerlink J.R. et al. Predictors of postdischarge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the Placebo-Controlled Randomized Study of the selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofiline for patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) Study // Circ. Heart Fail.– 2014.– Vol. 7.– P. 76–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
 15. Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 1437–1444.
 16. Damman K., Valente M.A., Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 455–469. doi.org/10.1093/eurheartj/eh386.
 17. Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // Drugs Today.– 1995.– Vol. 31 (Suppl. F).– P. 1–23. doi: 10.1186/1472-6793-3-6.
 18. Fisher D., Rossa S., Landmesser U. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization or death // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 65–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehi001.
 19. Green D., Kalra P.A. Renal dysfunction // Oxford textbook of Heart Failure / T.A. Mg Donagh, R.S. Gardner, A. Clark, H.J. Dargie.– Oxford Univ. Press, 2011.– P. 304–312.
 20. Hillege H.L., Girbers A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 203–210. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
 21. Ignaro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker // Blood Pressure.– 2004.– Vol. 13 (Suppl. 1).– P. 2–16. doi: 10.1345/aph.1G708.
 22. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // Lancet.– 2009.– № 374 – P. 543–550.
 23. Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease // J. Amer. Soc. Nephrol.– 2002.– Vol. 13.– P. 806–816.
 24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO (2012) Clinical Practice Disease. Kidney inter., Suppl. 1-150.
 25. Lazarus J.M., Bourgoingie J.J. Buckalew V. M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study // Hypertension.– 1997.– Vol. 29.– P. 641–650.
 26. Levey A.S. A new question to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. 2009.– Vol. 15.– P. 604–612.
 27. Maxwell A.P. et al. Influence of progressive renal function in chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure.– 2002.– Vol. 4.– P. 125–130. doi: 10.6061/clinics/2013(03)R01.
 28. Medcalf E.A., Newmann D.J., Gorman E.D. Rapid, robust method for measuring low concentration of albumin in urine // Clin. Chem.– 1999.– № 3.– P. 446–449.
 29. Metra M., Gotter G., Gheorghiu M. et al. The role of the kidney in heart failure // Heart Failure.– 2012.– Vol. 33.– P. 2135–2142. doi: 10.1093/eurheartj/ehs205.
 30. Myers G.L., Greg Miller W., Coresh J. et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement // Clin. Chem.– 2006.– Vol. 52.– P. 5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.
 31. Nochia A., Hasselbland V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2008.– Vol. 51 (13).– P. 1268–1274.
 32. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-dosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // Diabetes mellitus.– 2010 – Vol. 3.– P. 14–19. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122215.
 33. Silverberg D.S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need of cooperation between cardiologists and nephrologists // Int. Urol. Nephrol.– 2006 – Vol. 38.– P. 295–310.
 34. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 47 (10).– P. 1987–1996. doi: 10.1016/j.ccl.2010.04.004.
 35. Stehouwer C.D. et al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction // Kidn. Int. Suppl.– 2004.– Vol. 92.– P. 42–44. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09211.x.
 36. Testani J.M., Cappola T.P., Brensing C.M. et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58.– P. 375–382. doi: [10.1016/j.jacc.2011.01.052.
 37. Wal R.M.A., Asselbergs F.W., Plokker H.W.T. et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients // J. Card. Fail.– 2005.– Vol. 11.– P. 602–606.
 38. Wayne D. Mechanisms of microalbuminuria // Pathology.– 2010.– Vol. 42 – P. 19. doi: 10.3109/00313021003600606.
 39. Zima T. // Laboratorna diagnostika.– Galen, 2002.– P. 25–28.

Коррекция дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

А.Е. Дудник, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

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

Цель работы – изучить и оценить коррекцию показателей функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на фоне лечения фиксированной комбинацией мельдония с гамма-бутиробетаином.

Материал и методы. Обследовано 24 пациента со стабильной ХСН и сниженной (< 40 %) ФВЛЖ II–IV функционального класса по NYHA. Среди них 17 лиц имели ишемическую болезнь сердца, 5 – дилатационную кардиомиопатию. Всем пациентам проводили общеклинические обследования, определяли уровни креатинина, азота мочевины, мочевой кислоты, уровень суточной микроальбуминурии (МАУ), рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы СКД-EPI. Ультразвуковую диагностику вазодилатирующей функции эндотелия плечевой артерии проводили с помощью пробы с реактивной гиперемией. На фоне стандартного лечения пациенты получали фиксированную комбинацию мельдония с гамма-бутиробетаином (ГББ) в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки (каждые 8 ч) в течение 4 нед.

Результаты. На фоне 4-недельного приема комбинации 360 мг мельдония и 120 мг ГББ три раза в сутки у пациентов отмечено статистически значимое улучшение уровней креатинина и СКФ. Уровни мочевой кислоты плазмы крови больных статистически значимо не изменились. Не зафиксировано существенного влияния на частоту сокращений сердца (ЧСС) и уровень систолического артериального давления у больных. Выявлено статистически значимое снижение уровней суточной МАУ, азота мочевины плазмы крови. Наблюдали существенное статистически значимое улучшение вазодилатирующей функции эндотелия.

Выводы. У пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ присоединение к стандартной схеме фармакотерапии мельдония 360 мг с ГББ 120 мг сопровождается улучшением показателей функции почек в виде статистически значимого снижения уровня креатинина крови, увеличения СКФ, уменьшения уровня азота мочевины и суточной МАУ. Указанное лечение улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия при отсутствии статистически значимого влияния на уровень систолического артериального давления и ЧСС. Полученные данные обосновывают целесообразность клинических исследований изучения влияния комбинации мельдония с ГББ на клинический прогноз пациентов с ХСН и сопутствующей почечной дисфункцией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коррекция функции почек, мельдоний, эндотелиальная функция.

Correction of renal dysfunction in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

G.E. Dudnik, A.S. Solonovich, A.V. Liashenko

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

The aim – to study the possibilities of correction of renal function parameters in patients with CHF and reduced LV EF on the background of treatment with a fixed combination of meldonium with gamma buterobetaine.

Material and methods. A total of 24 patients with stable CHF and reduced left ventricular ejection fraction (EF < 40 %), II–IV NYHA classes were examined. Among them, 17 people had CHD, 5 people – dilated cardiomyopathy. All patients underwent general clinical examination, determination of levels of creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, microalbuminuria, GFR using the formula CKD-EPI. Ultrasound diagnosis of the vasodilating function of the brachial artery endothelium was performed using a test with reactive hyperemia. Against the background of standard treatment, patients received a fixed combination of meldonium with gamma-butyrobetaine (GBB) at a dose of 2 tablets 3 times a day (every 8 h) for 4 weeks.

Results. Against the background of a 4-week intake of a combination of 360 mg of meldonium and 120 mg of GBB three times a day, patients had a statistically significant improvement in creatinine and GFR. Uric acid levels in the blood plasma of patients did not significantly change. There was no significant effect on the level of heart rate and systolic blood pressure. The levels of daily MAU significantly decreased, as well as blood urea nitrogen. There was a statistically significant improvement in vasodilator function of the endothelium.

Conclusions. In stable patients with CHF and reduced LV EF, addition of meldonium 360 mg with GBB 120 mg to the standard pharmacotherapy is accompanied by improvement of renal function shown by significant reduction of blood creatinine, increase of GFR, decrease of blood urea nitrogen and daily MAU. This treatment improves vasodilator endothelial function.

Key words: chronic heart failure, correction of renal function, meldonium, endothelial function.

Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без анемії залежно від наявності залізодефіциту

Л.Г. Воронков, В.В. Горбачова, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян, Л.В. Якушко, Л.П. Паращенко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *серцева недостатність, залізодефіцит, анемія, виживаність, госпіталізація, прогноз*

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найважливіших проблем сучасної кардіології [15], оскільки, попри сучасні методи лікування, пацієнти зазначеної категорії й далі характеризуються тяжким клінічним прогнозом та незадовільною якістю життя [13]. Тому питання покращення їх функціонального стану, якості життя та виживання є актуальним. Останнім часом зростає інтерес дослідників до стану обміну заліза при серцевій недостатності [12, 22]. Попри те, що залізодефіцит (ЗД) зазвичай пов'язують з анемією, у значної частини пацієнтів із ХСН анемії немає [14]. У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, де б виділялася та спеціально досліджувалася така група пацієнтів.

Мета роботи – порівняти основні клініко-інструментальні показники та показники клінічного прогнозу в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без анемії залежно від наявності в них залізодефіцитного стану.

Матеріал і методи

Обстежено 95 гемодинамічно стабільних пацієнтів (83 чоловіки, 12 жінок) із ХСН, зумовле-

ною ішемічною хворобою серця або дилатаційною кардіоміопатією, віком 18–75 років, що належали до II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 40 %, без анемії, які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Для заперечення анемії використовували критерії ВООЗ, згідно з якими анемію діагностують за рівнем гемоглобіну < 120 г/л у жінок та < 130 г/л у чоловіків [23].

У дослідження не залучали хворих із набутими клапанними вадами серця, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда, гострими формами ішемічної хвороби серця, онкологічною патологією, гострим порушенням мозкового кровообігу, цукровим діабетом 1-го типу, давністю ХСН менше ніж 3 місяці, хронічним органічним ураженням нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичним синдромом, макропротеїнурією > 30 мг/24 год, хронічна хвороба нирок V стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв), кровотечею будь-якої локалізації впродовж останніх 6 місяців, штучним водієм ритму, кардіоресинхронізуювальною терапією.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спе-

ціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [4, 18]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації.

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів передбачали ехокардіографію за стандартною методикою [5], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), відповідно до чинних стандартів діагностики [4, 18]. За показниками клінічної гемограми визначали рівень гемоглобіну, середній корпускулярний об'єм еритроцитів (MCV), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCH). Визначення рівнів інтерлейкіну-6, N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), гепсидину-25 проводили на базі лабораторії клінічної імунології за допомогою імуноферментного методу, а цитруліну – за допомогою спектрофотометричного методу – на базі лабораторії клінічної біохімії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Концентрація гепсидину в плазмі крові обстежених пацієнтів порівнювали з відповідним показником у контрольній групі, в яку увійшли клінічно здорові особи зіставного віку. Рівні феритину та насичення трансферину залізом проводили на базі лабораторії «Діла» та «НеоЛаб». Критеріями ЗД слугували рівень феритину в плазмі крові < 100 нг/мл, а при нормальних значеннях феритину 100–299 нг/мл – рівень насичення трансферину залізом < 20 % [18]. Стан азотовидільної функції нирок оцінювали за показником ШКФ, який розраховували за формулою СКD-EPI [16]. УЗ-діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії (потокозалежної вазодилатації) здійснювали за допомогою проби з реактивною гіперемією, яку виконували за стандартною методикою [6]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту із шестихвилинною ходьбою [11] та стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки, за результатами якого оцінювали витривалість чотириголового м'яза стегна. Якість життя оцінювали за допомогою Міннесотської анкети для визначення якості життя при серцевій недостатності (MLHFQ) [19]. Лікування здійснювали згідно з чинними стандар-

тами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [4, 18], яке передбачало застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Excel, Statistica [2, 3]. Застосовували такі методи описової статистики, як точний критерій Фішера, гіпотезу про статистичну значущість різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. У разі нормального розподілу даних описували середні значення і середні відхилення, при ненормальному розподілі дані подавали у як медіана (нижній; верхній квартиль. Для виявлення та оцінювання зв'язку між явищами користувалися коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена. Для оцінювання та порівняння двох кривих виживаності й настання комбінованої події використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана – Мейера.

Результати та їх обговорення

Із обстежених 95 пацієнтів без наявності анемії більшість (51 особа, або 54 %) мали ЗД.

Порівняльний аналіз груп пацієнтів без анемії, що мали та не мали ЗД, продемонстрував відсутність статистично значущої різниці між ними за віком, статтю, етіологією ХСН, найбільш поширеними коморбідними станами, частотою серцевих скорочень, потокозалежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії (потокозалежною вазодилатацією), показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки (величиною ФВЛШ, індексом кінцеводіастолічного об'єму (ІКДО)). Водночас статистично значуще більша кількість хворих із ЗД без анемії мали вищий ФК за NYHA (III–IV), а також більша частка хворих мали ниркову дисфункцію. Обидві групи виявилися зіставними за часткою пацієнтів, які приймали β -адреноблокатори, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (табл. 1, 2).

Пацієнти із ЗД без анемії мали менший індекс маси тіла, нижчий рівень систолічного артеріального тиску, нижчу ШКФ, гірший результат тесту із шестихвилинною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, а також гіршу якість життя за MLHFQ (табл. 2).

Таблиця 1

Стать, етіологія ХСН, наявність супутньої серцево-судинної патології, коморбідних станів та структура фармакотерапії в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ без анемії залежно від наявності залізодефіциту

Показник	Із ЗД (n=51)	Без ЗД (n=44)
Чоловіки	42 (82 %)	41 (93 %)
Ішемічна хвороба серця	38 (74 %)	29 (66 %)
Артеріальна гіпертензія	37 (72 %)	32 (73 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	11 (22 %)	8 (18 %)
Інфаркт міокарда	17 (33 %)	15 (34 %)
Фібриляція передсердь	25 (49 %)	23 (52 %)
Синусовий ритм	26 (51 %)	21 (48 %)
II ФК за NYHA	15 (29 %)	26 (59 %)**
III-IV за ФК NYHA	36 (71 %)	18 (41 %)**
Хронічне обструктивне захворювання легень	9 (18 %)	8 (18 %)
Цукровий діабет	16 (31 %)	9 (20 %)
Ниркова дисфункція (ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²))	22 (43 %)	9 (20 %)*
Діуретик(и)	50 (98 %)	38 (86 %)*
ІАПФ або БРА II	29 (57 %)	32 (73 %)
Бета-адреноблокатори	46 (90 %)	38 (88 %)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	46 (90 %)	36 (82 %)

Примітка. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів із ЗД: * $P < 0,05$; ** $P = 0,003$. БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Порівняльний аналіз лабораторних показників пацієнтів двох груп показав, що пацієнти із ЗД без анемії мали нижчі (хоча і в межах нормальних значень) рівні гемоглобіну та такі показники клінічної гемограми, як MCV, MCH (табл. 3). Одночасно було встановлено, що пацієнти із ЗД характеризуються нижчими рівнями гепсидину та вищими рівнями NT-proBNP, інтерлейкіну-6 та цитруліну (табл. 3).

Наявність залізодефіцитного стану, навіть без супутньої анемії в пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ підвищувала як ризик смерті від будь-

Таблиця 2

Вік, індекс маси тіла, показники гемодинаміки, азотовидільної функції нирок, толерантності до фізичного навантаження та якості життя в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ без анемії залежно від наявності залізодефіциту, медіана (верхній; нижній квартилі)

Показник	Із ЗД без анемії (n=51)	Без ЗД (n=44)
Вік, роки	60 (25; 78)	57,5 (31; 72)
Індекс маси тіла (еуволемія)	27 (18; 46)	30 (19; 40)*
Частота серцевих скорочень за 1 хв	75 (50; 110)	72 (56)
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	110 (90; 145)	115 (100; 135)*
ФВЛШ, %	26 (12; 39)	33 (11; 40)
ІКДО	101 (60; 184)	106 (52; 184)
Потокозалежна вазодилатація, %	5,2 (-1,9; 16,5)	4,6 (0; 19)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	62 (22; 107)	70 (14; 107)*
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м	332 (0; 525)	405 (45; 552)**
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість рухів (еуволемія)	26 (0; 160)	40 (5; 115)***
Анкета MLHFQ, бали	52 (2; 90)	43 (4; 76)*

Примітка. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи: * $P < 0,05$; ** $P = 0,002$; *** $P = 0,004$.

яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за 12 і 24 місяці (рис. 1–4).

Обговорення

Виконане дослідження продемонструвало, що більше, ніж у половини пацієнтів зі стабільною ХСН та нормальними рівнями гемоглобіну присутній ЗД, який асоціюється з їх гіршими функціональними можливостями, гіршим станом якості життя та гіршим довготерміновим прогнозом. Як потенційні причини ЗД при ХСН розглядаються порушення транспорту отрима-

Таблиця 3

Лабораторні показники пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ без анемії залежно від наявності залізодефіциту

Показник	Із ЗД без анемії (n=51)	Без ЗД (n=44)	P
Гемоглобін, г/л	146 (124; 172)	154,5 (114; 175)	0,005
MCV, фл	82,4 (73,5; 94)	86 (77; 97)	<0,001
MCH, пг	28,7 (22,5; 33)	30 (27,5; 33)	<0,001
Цитрулін, ммоль/л	108 (11; 342)	87,5 (48; 157)	0,002
NT-proBNP, нг/дл	550,8 (73; 8769)	220 (25; 1101)	<0,001
Інтерлейкін-6, пг/мл	2,8 (0,1; 77,7)	1,4 (0,05; 22)	0,008
Гепсидин, нг/мл	71 (12; 145)	77,6 (35; 153)	0,021

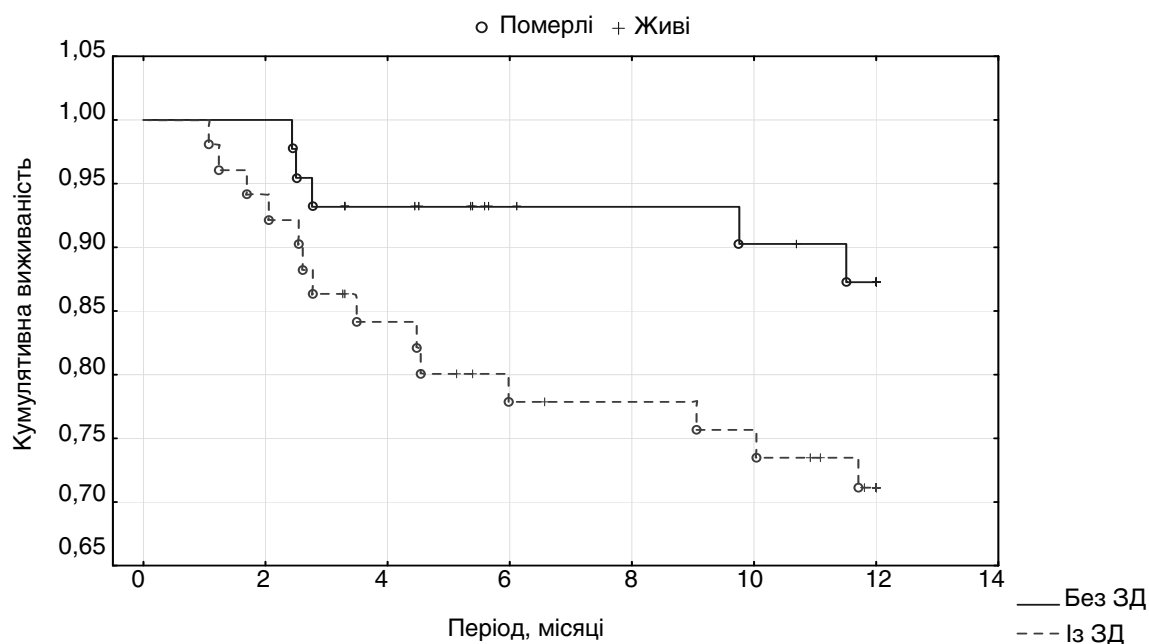


Рис. 1. Криві виживаності пацієнтів без анемії залежно від наявності залізодефіциту за 12 місяців ($P=0,05$).

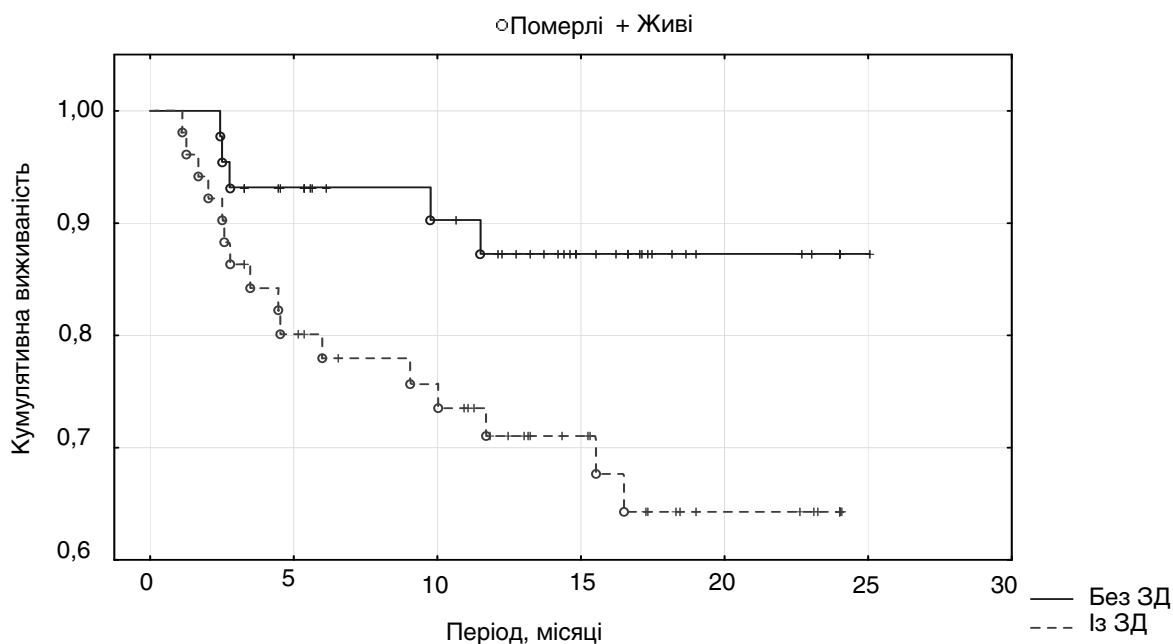


Рис. 2. Криві виживаності пацієнтів без анемії залежно від наявності залізодефіциту за 24 місяці ($P=0,02$).

ного з їжею заліза всередині ентероцитів, мікро- втрати крові через слизову шлунково-кишкового тракту та блокування вивільнення заліза з клітин ретикуло-ендотеліальної системи, зумовлене впливом низькоінтенсивного системного запалення, притаманного ХСН [17, 20, 21]. Відомо, що «посередником» такого блокування, як і при-

гнічення транспорту заліза в кишечнику, виступає гепсидин [17]. Нами виявлено статистично значуще більші рівні прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 – в обстежених пацієнтів із ЗД порівняно з хворими без ЗД. Це дозволяє припустити, що в пацієнтів із ХСН без анемії з більшим ступенем вираження системного запалення

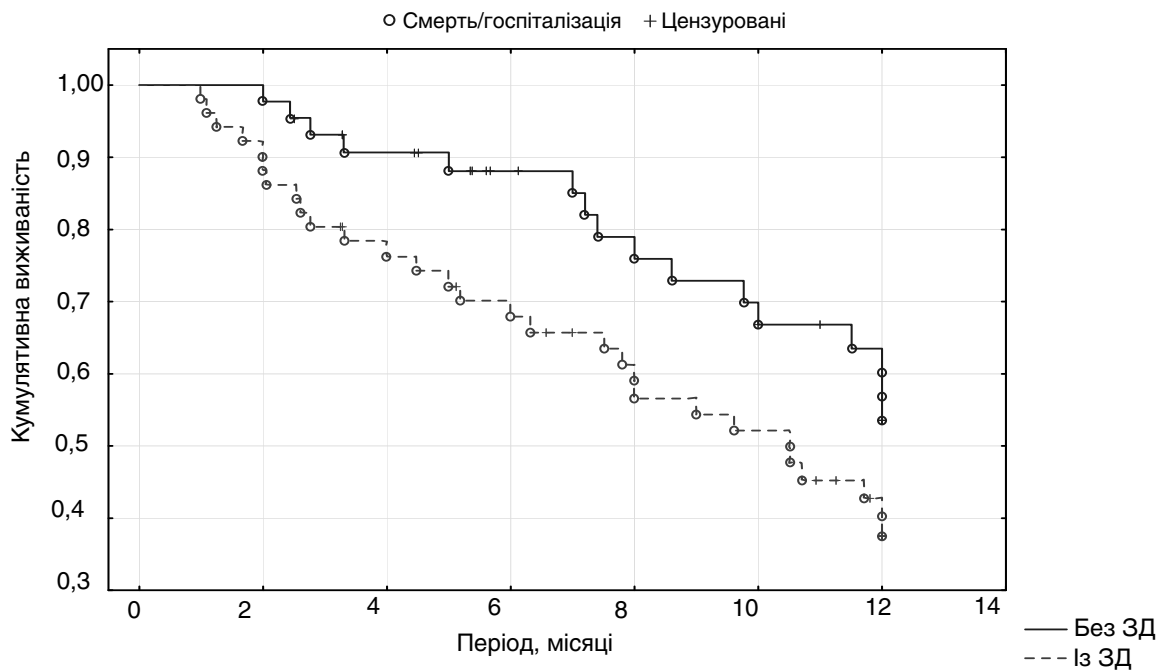


Рис. 3. Криві настання комбінованої кінцевої точки в пацієнтів без анемії залежно від наявності залізодефіциту за 12 місяців ($P=0,05$).

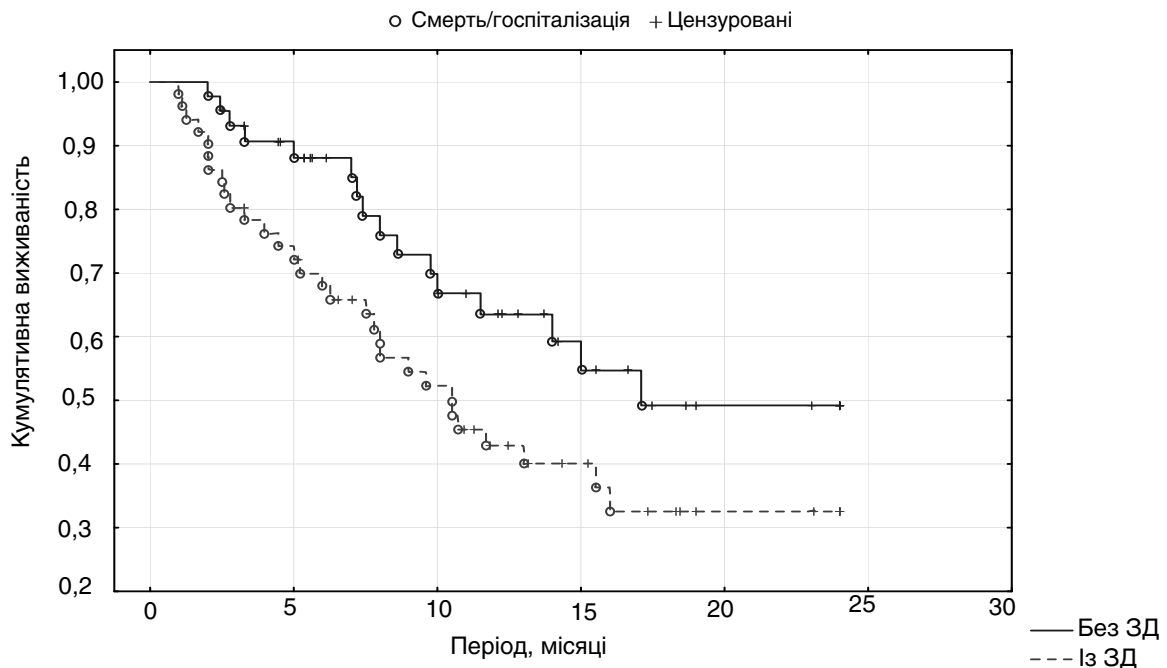


Рис. 4. Криві настання комбінованої кінцевої точки в пацієнтів без анемії залежно від наявності залізодефіциту за 24 місяці ($P=0,05$).

і, можливо (тісно пов'язаного з останнім), оксидантного стресу можуть значною мірою визначати формування залізодефіцитного стану. Як дотичне свідчення більшої активації проокси-

дантних та прозапальних процесів у обстежених пацієнтів із ЗД можна розглядати виявлені в них більші рівні циркулюючого цитруліну, який, за деякими даними, виступає маркером активації

індуцибельної NO-синтетази – потужного провідника вищезазначених процесів [1]. Факт виявлених нами нижчих рівнів гепсидину в пацієнтів із ЗД виглядає, на перший погляд, парадоксальним, з огляду на його ключову роль у формуванні останнього в умовах підвищеної активності імунзапальних механізмів. При поясненні цього факту необхідно враховувати полівалентність механізмів, які можуть впливати на концентрацію циркулюючого гепсидину. Зокрема, експресія гепсидину в гепатоцитах посилюється при зниженні ШКФ, інфекційних або запальних захворювань [10] і, навпаки, зменшується, при анемії, гіпоксії, хронічних захворюваннях печінки, зловживанні алкоголем, хронічному гепатиті [10]. Не можна також не зважати на можливість виснаження продукування гепсидину в умовах його активного споживання макрофагами під впливом запальних стимулів та при печінковій дисфункції, різною мірою притаманній багатьом пацієнтам із ХСН [9]. У цьому сенсі варто зазначити, що за раніше отриманими даними, при ХСН концентрація гепсидину в плазмі крові також знижувалася пропорційно до зростання ФК за NYHA [8].

Нами не виявлено залежності між наявністю залізодефіцитного стану в пацієнтів без анемії від віку, етіології ХСН, основних коморбідних станів, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та ендотеліальної функції, що може свідчити про провідну роль саме обговорених вище механізмів формування ЗД при ХСН.

Причини вищих значень NT-proBNP у групі хворих із ЗД вимагають подальшого з'ясування, з огляду на відсутність відмінностей ключових показників функції та ремоделювання лівого шлуночка (ФВ, ІКДО) у групах із ЗД та без нього.

Обмеженням нашого дослідження можна вважати відсутність оцінки нами більш широкого спектра біомаркерів системного запалення.

Результати виконаної роботи обґрунтовують необхідність рутинного скринінгу залізодефіцитного стану серед пацієнтів із ХСН та нормальними рівнями гемоглобіну з метою його подолання в подальшому за допомогою препаратів заліза [7].

Висновки

1. Серед пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, в яких немає анемії, залізодефіцитний стан спостерігається в 54 % випадків.

2. Порівняно з хворими без залізодефіциту, група із залізодефіцитом без анемії характеризується більшою часткою пацієнтів із III–IV функціональним класом за NYHA, гіршими функціональними можливостями (дистанція шестихвилинної ходьби, м'язова витривалість), гіршим станом якості життя, більшою часткою хворих із нирковою дисфункцією, нижчим індексом маси тіла, нижчим систолічним артеріальним тиском та нижчим рівнем гемоглобіну крові, поряд із нижчим рівнем гепсидину та більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну-6 і цитруліну та N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

3. Не встановлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із залізодефіцитом без анемії та без залізодефіциту за віком, частотою серцевих скорочень, величиною фракції викиду лівого шлуночка, індексом кінцево-діастолічного об'єму, станом вазодилатаційної функції ендотелію, за етіологією хронічної серцевої недостатності, частотою виявлення фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень.

4. Наявність залізодефіцитного стану без супутньої анемії асоціюється з гіршою виживаністю та частішою госпіталізацією пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю протягом 12 і 24 місяців спостереження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.В.; збір матеріалу – В.Г., Т.Г., Л.М., Л.Я., Л.П.; аналіз матеріалу – В.Г., А.Л., Т.Г., Л.М.; огляд літератури, формування бази даних, статистичне опрацювання даних, написання статті – В.Г.; редагування статті – Л.В., Л.П.

Література

1. Мхітарян Л.С., Кучменко О.Б., Євстратова І.Н. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 109–115.
2. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине.– К.: Геотар-мед, 2003.– 143 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: Медисфера, 2002.– 305 с.
4. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова та ін.– К., 2017.
5. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В.М. Коваленка та ін.– К., 2015.
6. Celermajer D., Sorensen E., Bull C., Robinson J. et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 24 (6).– P. 1468–1474. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930277>.
7. Comin-Colet J., Lainscak M., Dickstein K. et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a sub-analysis of the FAIR-HF study // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 30–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehq504.
8. Divakaran V., Mehta S., Yao D., Hassan S. et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure // Am. J. Hematology.– 2011.– Vol. 86 (1).– P. 107–109. doi: 10.1002/ajh.21902.
9. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood.– 2003.– Vol. 102.– P. 783–788.
10. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders // Blood.– 2016.– Vol. 127.– P. 2809–2813. doi: 10.1182/blood-2015-12-639112.
11. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // Can. Med. Assoc. J.– 1985.– Vol. 132.– P. 919–923.
12. Jankovska E., von Haeling S., Anker S. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 816–826. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
13. Jankowska E., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31.– P. 1872–1880. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
14. Jankowska E., Tkaczyszyn M., Suchocki T. et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Heart Failure.– 2016.– Vol. 18.– P. 786–795. doi: 10.1002/ehf.473.
15. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am. Heart J.– 2013.– Vol. 165.– P. 575–582 e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
16. Levey A.S., Stevens L.A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med.– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.
17. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest.– 2004.– Vol. 113.– P. 1271–1276.
18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S. D. et al. 2016, July. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200.
19. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // Heart Failure.– 1987.– Vol. 3.– P. 198–207.
20. Sandek A., Rauchhaus M., Anker S. The emerging role of the gut in chronic heart failure // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.– 2008.– Vol. 11.– P. 632–639.
21. Silverberg D., Wexler D., Jaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // Eur. J. Heart Failure.– 2002.– Vol. 4.– P. 681–686.
22. Thachil J. Iron deficiency: still under-diagnosed? // Br. J. Hosp. Med.– 2015.– Vol. 76.– P. 528–532.
23. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf).

Надійшла 7.11.2018 р.

Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка без анемии в зависимости от наличия железодефицита

Л.Г. Воронков, В.В. Горбачева, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко, Л.С. Мхітарян, Л.В. Якушко, Л.П. Паращенко

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

Цель работы – сравнить основные клинико-инструментальные показатели и показатели клинического прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) без анемии в зависимости от наличия у них железодефицитного состояния.

Материал и методы. Обследовано 95 стабильных пациентов с ХСН (83 мужчины, 12 женщин), в возрасте 18–75 лет, II–IV функционального класса по NYHA, с ФВЛЖ < 40 %, которые наблюдались с января 2016 г. по февраль 2018 г. Пациентов включали в исследование в фазу клинической компенсации. Качество жизни оценивали с помощью Миннесотской анкеты для определения качества жизни при сердечной недостаточности (MLHFQ), физическую активность рассчитывали по индексу Университета Дюка, функциональный статус определяли с помощью теста с шестиминутной ходьбой и стандартизированного теста с разгибанием нижней конечности.

Результаты. Из обследованных 95 пациентов без наличия анемии 51 больной имел железodeficit (ЖД). Больные с ЖД без анемии имели статистически значимо высший функциональный класс по NYHA, меньший индекс массы тела, более низкий уровень систолического артериального давления, меньшую скорость клубочковой фильтрации, худший результат теста с шестиминутной ходьбой и теста с разгибанием нижней конечности, худшее качество жизни по MLHFQ. Они также имели более низкие уровни гемоглобина, гепсидина, меньшие показатели среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците и более высокие уровни N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-6 и цитруллина. Наличие железodeficitного состояния, даже без сопутствующей анемии повышало как риск смерти от любых причин, так и риск наступления комбинированного критического события (смерть или госпитализация) за 12 и 24 месяца.

Выводы. Среди пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ без анемии ЖД наблюдался в 54 % случаев. Не установлено различий между группами пациентов с и без ЖД по возрасту, частоте сердечных сокращений, величине ФВЛЖ, индексу конечнодиастолического объема, состоянию вазодилатирующей функции эндотелия, по этиологии ХСН, частоте случаев фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда, сахарного диабета и хронического обструктивного заболевания легких. Пациенты с наличием ЖД характеризовались большей долей пациентов с III–IV функциональным классом по NYHA, пациентов с почечной дисфункцией, худшими функциональными возможностями (дистанция шестиминутной ходьбы, мышечная выносливость), худшим состоянием качества жизни, более низкими индексом массы тела, уровнем систолического артериального давления, содержанием гемоглобина и гепсидина в крови, наряду с более высокими уровнями циркулирующих интерлейкина-6, цитруллина и NT-proBNP. Наличие железodeficitного состояния без сопутствующей анемии было ассоциировано с худшей выживаемостью и более частой госпитализацией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, железodeficit, анемия, выживаемость, госпитализация, прогноз.

Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction without anemia, depending on the presence of iron deficiency

L.G. Voronkov, V.V. Gorbachova, A.V. Liashenko, T.I. Gavrilenko, L.S. Mkhitarayan, L.V. Yakushko, L.P. Parascheniuk

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

The aim – to compare patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) without anemia depending on the presence of iron deficiency (ID) according to the main clinical, hemodynamic, laboratory parameters and prognosis indicators.

Material and methods. In January – February, 2018, 95 stable patients with CHF (83 of men and 12 of women), 18–75 years old, NYHA class II–IV, with left ventricular ejection fraction < 40 % were screened. Patients were included during clinical compensation phase. Quality of life was assessed by the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ), physical activity was estimated by the Duke University index, functional status – by assessing the 6-minute walking test and a standardized lower limb extension test.

Results. ID was found in 51 out of 95 patients without anemia. Patients with ID without anemia were reliably in higher functional class, had a lower body mass index, lower systolic blood pressure, glomerular filtration rate, worse 6-minute walking test and thigh quadriceps endurance and a lower quality of life by MLHFQ. They also had lower hemoglobin, MCV, MCH, hepcidin levels and higher NT-proBNP, interleukin 6, and citrulline levels. The presence of ID, even without concomitant anemia, increased both risk of death from any cause and the combined critical event risk (death or hospitalization) during 12 and 24 months.

Conclusions. Among patients with CHF and reduced LVEF without anemia, ID was observed in 54 % of patients. Patients with ID were characterized by a greater proportion of patients in NYHA class III–IV and renal dysfunction, poorer functional capacity (6-minute walking test, thigh quadriceps endurance), poorer quality of life, lower body mass index, lower systolic blood pressure and lower hemoglobin and hepcidin levels along with higher circulating interleukin 6, citrulline and NT-proBNP levels. ID without concomitant anemia was associated with worse survival and more frequent hospitalizations.

Key words: heart failure, iron deficiency, anemia, survival, hospitalization, prognosis.

Поєднання субстратів атипової атріовентрикулярної вузлової реципрокної тахікардії та феномена Вольфа – Паркінсона – Уайта

О.С. Стичинський¹, А.В. Якушев¹, О.З. Парацій², Р.Г. Малярчук¹, Б.Б. Кравчук¹,
В.Ф. Оніщенко²

¹ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: електрофізіологічне дослідження, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, атріовентрикулярна реципрокна тахікардія, радіочастотна катетерна абляція

Пароксизмальні суправентрикулярні тахікардії (СВТ) є доброякісними порушеннями ритму серця. Разом з тим вони часто стають причиною значного погіршення якості життя пацієнтів [16]. Найпоширенішими СВТ, які реалізуються за механізмом re-entry, є атріовентрикулярна (АВ) реципрокна тахікардія (АВРТ) та АВ-вузлова реципрокна тахікардія (АВВРТ). Частота виникнення АВВРТ та АВРТ становить відповідно 5 та 2–4 випадки на 1000 населення. Основним субстратом для АВВРТ є наявність подвійних АВ-вузлових шляхів, що було запропоновано Denes та співавторами ще в 1973 р. Проте незважаючи на численні дослідження, механізм АВВРТ досі залишається до кінця невивченим, оскільки за наявності подвійної фізіології АВ-вузла у 20–30 % осіб, АВВРТ розвивається лише в 3 % випадків [11, 13]. Проведення електричного збудження по додатковому шляху проведення (ДШП) є результатом неповного ембріологічного диференціювання фіброзних кілець між передсерддями і шлуночками та є субстратом для виникнення АВРТ (синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта (Wolff – Parkinson – White, WPW)) або безсимптомної преекзитації (феномен WPW) [14]. Враховуючи відносну рідкість цих захворювань, комбінація цих двох патологій взагалі казуїстична. Екзотичне поєднання породжує обмеження досвіду серед кардіологів у прове-

денні диференційної діагностики, визначенні субстрату аритмії, що потенційно може погіршувати результати лікування і водночас збільшувати ризик ускладнень.

Метою роботи був аналіз рідкісного клінічного випадку атипової АВВРТ з наявністю кількох варіантів суправентрикулярних тахікардій у одного пацієнта. Робота ґрунтується на аналізі клінічного перебігу АВВРТ із супутнім феноменом WPW та результатах його лікування у пацієнта на базі клініки ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України (НІССХ). Доопераційне обстеження хворого передбачало проведення електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ) за стандартними методиками. Електрофізіологічне дослідження (ЕФД) та радіочастотну абляцію (РЧА) проводили за допомогою електрофізіологічної системи Bard Electrophysiology з використанням радіочастотного генератора IBI-1500T11 (St. Jude Medical), декаполярного некерованого електрода Response (St. Jude Medical) та квадриполярного керованого абляційного електрода Therapy 4 mm (St. Jude Medical). Рентгенографічну та рентгеноскопічну навігацію здійснювали за допомогою ангиографа Toshiba Infinix CC-i. ЕФД проводили за стандартними протоколами, використовуючи пункційний хірургічний доступ до правої внутрішньої яремної вени та правої стегнової вени.

Клінічний випадок

Пацієнт І., 16 років, чоловічої статі, госпіталізований у НІССХ зі скаргами на напади раптового серцебиття та запаморочення під час них. За даними ЕхоКГ структура серця була без патологічних змін. На ЕКГ виявлено типові ознаки WPW: хвилі дельта, вкорочений інтервал PR (80 мс) та розширений комплекс QRS (130 мс). Електрична вісь хвилі дельта, за даними ЕКГ, відповідала передній – передньо-септальній локалізації ДШП. Під час ЕФД програмованою передсердною стимуляцією було спровоковано СВТ із кардіоциклом 410 мс, вузьким комплексом QRS (70 мс) та найранішою точкою активації в гирлі коронарного синуса (рис. 1). Інтервал VH становив 340 мс (RP – 270 мс).

Під час епізоду відбулася трансформація морфології комплексів QRS – зареєстровано дельта-хвилю, яка випереджала електрограму пучка Гіса на 28 мс, комплекс QRS становив 130 мс, проте значущої зміни кардіоциклу не зареєстровано; інтервал VH становив 330 мс (RP – 260 мс) (рис. 2).

При подальшому дослідженні виявлено періодичну появу дельта-хвилі, що не впливала на зміну кардіоциклу та послідовність електричної активації лівого передсердя. Зміна кардіоциклу була обумовлена зміною інтервалу АН та зміною точки виходу електричного збудження на міокард передсердь (рис. 3) – з проекції гирла коронарного синуса на проекцію зв'язки Тодаро за даними рентгеноскопії. Вищезазначене могло свідчи-

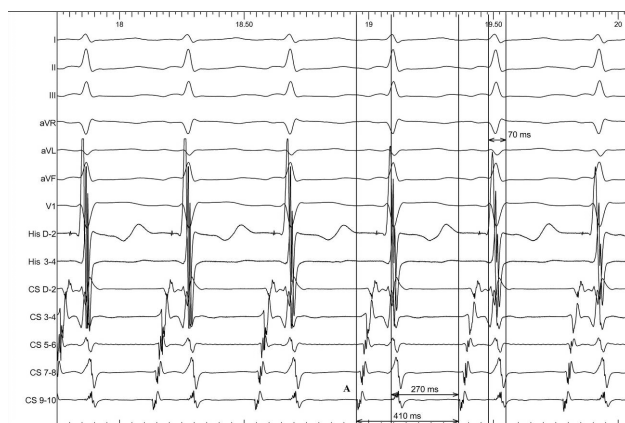


Рис. 1. Тахікардія з вузькими комплексами QRS у пацієнта І. А – найраніша точка електричної активації передсердь розташована в гирлі коронарного синуса. I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – стандартні відведення поверхневої електрокардіограми. CS – канали декаполярного електрода, розташованого в коронарному синусі серця, де CS D-2 – дистальна пара, CS 9-10 – проксимальна пара. His – канали квадриполярного керованого електрода, де His D-2 відповідає дистальній парі електродів, His 3-4 – проксимальній. Швидкість розгортки 100 мм/с.

ти про наявність АВВРТ із почерговим залученням двох повільних шляхів, що проводили електричне збудження ретроградно на тканину передсердь та мали відмінні точки виходу (час ретроградного проведення 280 мс та 230 мс відповідно). Для підтвердження діагнозу АВВРТ було проведено стимуляційні маневри (Гіс-синхронізована стимуляція), які показали (не зареєстровано «ресет» феномена під час стимуляції шлуночків у момент рефрактерності пучка Гіса), що міокард шлуночків не є необхідною складовою для підтримання тахікардії, що свідчило проти діагнозу АВВРТ. Різниця інтервалів АН під час передсердної стимуляції та тахікардії становила 50 мс (120 та 70 мс відповідно), що з великою вірогідністю заперечувало передсердну тахікардію [10]. З верхівки правого шлуночка проведено успішний ентреймент тахікардії з періодом стимуляції 370 мс: постстимуляційний інтервал (PCI) становив 550 мс, коректована (за АН) різниця PCI та кардіоциклу тахікардії [7] була 140 мс, що на думку багатьох дослідників [10] є чутливим і специфічним критерієм діагностики АВВРТ.

Під час проведення стимуляційних маневрів та оцінювання даних активаційного картування в ході ЕФД встановлено, що ДШП має передню локалізацію і участі в колі re-entry тахікардії не бере.

Таким чином, встановлено діагноз: атипова АВВРТ (варіант fast-slow) із залученням двох повільних шляхів проведення електричного збудження у ретроградному напрямку; феномен WPW. У зоні виходу повільних шляхів було нане-

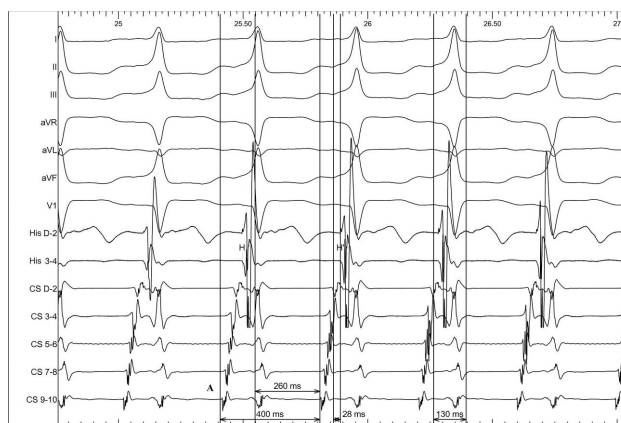


Рис. 2. Тахікардія з широкими комплексами QRS у пацієнта І. А – найраніша точка електричної активації передсердь розташована в гирлі коронарного синуса. I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – стандартні відведення поверхневої електрокардіограми. CS – канали декаполярного електрода, розташованого в коронарному синусі серця, де CS D-2 – дистальна пара, CS 9-10 – проксимальна пара. His – канали квадриполярного керованого електрода, де His D-2 відповідає дистальній парі електродів, His 3-4 – проксимальній. Швидкість розгортки 100 мм/с.

сено 4 радіочастотні аплікації з потужністю 35 Вт та середнім часом аплікації (40 ± 5) с. При контрольному ЕФД через 30 хв після останньої аплікації АВВРТ та ехо-комплекси не провокувалися. З метою стратифікації ризику раптової серцевої смерті проведено електрофізіологічну оцінку ДШП. Ефективний рефрактерний період ДШП становив 350 мс. Враховуючи низький ризик раптової серцевої смерті та незалучення ДШП у колі re-entry СВТ, РЧА ДШП не проводили.

При контрольному обстеженні через 6 міс пацієнт відзначав суттєве поліпшення якості життя, пов'язане з відсутністю нападів серцебиття. За результатами контрольного холтеровського моніторингування ЕКГ пароксизмів СВТ не виявлено.

Обговорення

На сьогодні основною лікувальною тактикою для пацієнтів з ДШП та АВВРТ є РЧА [1, 3, 4]. За даними попередніх досліджень, ефективність РЧА при АВВРТ становить близько 98 % при частоті значних ускладнень (в основному АВ-блокади різних ступенів) приблизно 1,4 %. Частота рецидивів АВВРТ дорівнює 1,5 % у термін спостереження понад 60 міс [6]. Середня ефективність РЧА при АВРТ – близько 97 %, хоча її ефективність суттєво залежить від локалізації ДШП. Частоту серйозних ускладнень при РЧА ДШП оцінюють менше 1 %, а частоту рецидивів АВРТ – як 18 % [5, 9]. Окрему групу становлять

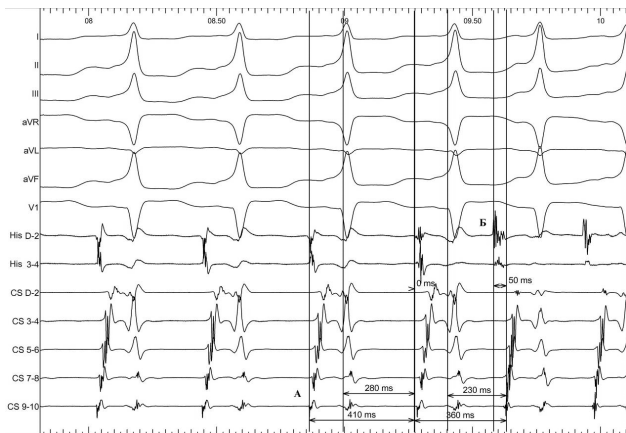


Рис. 3. Зміна кардіоциклу тахікардії, обумовлена зміною інтервалу НА та, відповідно, RP. А – найраніша точка електричної активації передсердь розташована в гирлі коронарного синуса, Б – найраніша точка активації – в зоні зв'язки Тодаро. I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – стандартні відведення поверхневої електрокардіограми. CS – канали декаполярного електрода, розташованого в коронарному синусі серця, де CS D-2 – дистальна пара, CS 9-10 – проксимальна пара. His – канали квадриполярного керованого електрода, де His D-2 відповідає дистальній парі електродів, His 3-4 – проксимальній. Швидкість розгортки 100 мм/с.

пацієнти з рідкісним поєднанням субстратів кількох СВТ. Складність хірургічної тактики в цієї групи пацієнтів полягає у правильному встановленні електрофізіологічного механізму СВТ, що підвищує успішність РЧА та зменшує кількість неефективних радіочастотних аплікацій [8, 15].

Таким чином, накопичений досвід показує, що РЧА є безпечним, ефективним та радикальним підходом при АВРТ та АВВРТ [2]. Проте слід зазначити, що успішне відтворення зазначених результатів провідних клінік можливе лише в спеціалізованих центрах, де фахівці мають достатній досвід діагностики та лікування складних тахіаритмій [9].

Представлений випадок рідкісного поєднання субстратів кількох різних СВТ у одного пацієнта свідчить про необхідність поглибленого та ретельного обстеження цієї категорії пацієнтів.

Висновки

На цей момент єдиною радикальною можливістю позбутися АВРТ та АВВРТ є РЧА з очікуваною ефективністю 90–95 % та низьким ризиком ускладнень. Незважаючи на наявність загальноприйнятих методів РЧА при АВВРТ та АВРТ і можливостей доопераційного визначення локалізації ДШП за даними ЕКГ, у деяких випадках диференційний діагноз та вибір субстрату для РЧА залишається досить складним, особливо при поєднанні кількох СВТ у одного пацієнта. Представлений клінічний досвід демонструє можливість незалучення ДШП у колі re-entry тахікардії, яке при стандартному обстеженні може «маскувати» справжній механізм виникнення СВТ та бути хибним субстратом для РЧА. Коректна інтерпретація даних внутрішньосерцевого ЕФД та досвід у проведенні РЧА дозволяє точно встановити електрофізіологічний механізм СВТ і відповідно суттєво підвищити ефективність нанесення радіочастотних аплікацій та знизити ризик можливих ускладнень для пацієнта.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – А.Я., О.П.; огляд літератури, написання проекту статті – Б.К., Р.М., О.П., А.Я.; критичний огляд матеріалу щодо змісту та редагування тексту – О.С., В.О.

Література

- Bharadwaj P., Datta R., Sofat S. Through the looking glass: 10-year-single centre experience in cardiac electrophysiology and radiofrequency ablation // Med. J. Armed. Forces India. – 2013. – Vol. 69(2). – P. 113–118. doi: 10.1016/j.mjafi.2012.07.013.
- Braunwald E., Libby P., Bonow R. et al. Tratado de doenças car-

- diovasculares. 8^a ed.– Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2010.
3. Eryazici P.L., Razminia M., D'Silva O. et al. Time-limited cryomapping during tachycardia: improved long-term outcomes for cryoablation of AVNRT // *J. Interv. Card. Electrophysiol.*– 2016.– Vol. 47 (1).– P. 125–131. doi: 10.1007/s10840-016-0144-3.
 4. Farkowski M.M., Pytkowski M., Maciag A. et al. Patient's age rather than severity of the arrhythmia influences the cost of medical treatment of atrioventricular nodal or atrioventricular reciprocating tachycardia // *J. Interv. Card. Electrophysiol.*– 2016.– Vol. 47 (2).– P. 197–202. doi: 10.1007/s10840-016-0167-9.
 5. Federspiel C., Brembilla-Perrot B. Prevalence, causes of reappearance of symptoms or preexcitation syndrome after ablation of accessory pathway and management // *Ann. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (2).– P. 89–94. doi: 10.1016/j.ancard.2014.01.009. Epub 2014 Jan 15.
 6. Feldman A., Voskoboinik A., Kumar S. Predictors of acute and long-term success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 34 (8).– P. 927–933. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03092.x. Epub 2011 May 13.
 7. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F. et al. First postpacing interval after tachycardia entrainment with correction for atrioventricular node delay: a simple maneuver for differential diagnosis of atrioventricular nodal reentrant tachycardias versus orthodromic reciprocating tachycardias // *Heart Rhythm.*– 2006.– Vol. 3.– P. 674–679. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.02.019.
 8. Haghjoo M., Arya A., Dehghani M. Multiple arrhythmogenic substrate for tachycardia in a patient with frequent palpitations // *Indian Pacing Electrophysiol. J.*– 2005.– Vol. 5 (1).– P. 66–70. PMID: PMC1502072; PMID: 16943945.
 9. Jastrzębski M., Moskal P., Pitak M. Contemporary outcomes of catheter ablation of accessory pathways: complications and learning curve // *Kardiol. Pol.*– 2017.– Vol. 75 (8).– P. 804–810. doi: 10.5603/KP.2017.0153.
 10. Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia // *Circulation.*– 2010.– Vol. 122.– P. 831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
 11. Katritsis D.G., Josephson M.E. Classification of electrophysiological types of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a reappraisal // *Europace.*– 2013.– Vol. 15 (9).– P. 1231–1240. doi: 10.1093/europace/eut100. Epub 2013 Apr 23.
 12. Rao A.L., Salerno J.C., Asif I.M. et al. Evaluation and management of Wolff – Parkinson – White in athletes // *Sports Health.*– 2014.– Vol. 6 (4).– P. 326–332. doi: 10.1177/1941738113509059.
 13. Riahi L., Prisecaru R., Yves D.G. et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation in AVNRT: same goal, different strategy // *J. Atr. Fibrillation.*– 2015.– Vol. 8 (1).– P. 1220. doi: 10.4022/jafib.1220.
 14. Teixeira C.M., Pereira T.A., Lebreiro A.M. et al. Accuracy of the electrocardiogram in localizing the accessory pathway in patients with Wolff – Parkinson – White pattern // *Arq. Bras. Cardiol.*– 2016.– Vol. 107 (4).– P. 331–338. doi: 10.5935/abc.20160132.
 15. Wren C., Vogel M., Lord S. et al. Accuracy of algorithms to predict accessory pathway location in children with Wolff – Parkinson – White syndrome // *Heart.*– 2012.– Vol. 98 (3).– P. 202–206. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300269.
 16. Yildirim O., Yontar O.C., Semiz M. et al. The effect of radiofrequency ablation treatment on quality of life and anxiety in patients with supraventricular tachycardia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*– 2012.– Vol. 16 (15).– P. 2108–2112. PMID: 23280027.

Надійшла 16.11.2018 р.

Сочетание субстратов атипичной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии и феномена Вольфа – Паркинсона – Уайта

А.С. Стычинский¹, А.В. Якушев¹, А.З. Параций², Р.Г. Малярчук¹, Б.Б. Кравчук¹, В.Ф. Онищенко²

¹ *ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», Киев*

² *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев*

Представлено клиническое наблюдение у пациента с пароксизмальной тахикардией с узкими комплексами QRS, которому с помощью электрокардиографии был установлен предварительный диагноз синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. Проведена дифференциальная электрофизиологическая диагностика и доказано, что основой тахикардии с узкими комплексами у пациента является атипичная форма атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии, а феномен Вольфа – Паркинсона – Уайта является сопутствующим диагнозом. Полученные данные позволяют уточнить существующие знания о пароксизмальных тахикардиях и улучшить результаты диагностики и хирургического лечения данной категории больных.

Ключевые слова: электрофизиологическое исследование, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, радиочастотная катетерная абляция.

A combination of atypical atrioventricular nodal reciprocal tachycardia and Wolff – Parkinson – White phenomenon

O.S. Stichinskiy¹, A.V. Yakushev¹, O.Z. Paratsii², R.H. Malyarchuk¹, B.B. Kravchuk¹, V.F. Onischenko²

¹ *M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

The work is based on an analysis of a clinical case in a patient with paroxysmal tachycardia with narrow QRS complexes, which was diagnosed as WPW phenomenon by electrocardiography. A differential electrophysiological diagnosis was performed. It was proven that tachycardia with narrow complexes was an atypical form of atrioventricular nodal reciprocal tachycardia, and the WPW phenomenon is a concomitant diagnosis. This finding allowed to perform a successful radiofrequency ablation of tachycardia without redundant applications and X-ray exposure. The obtained data allow to clarify the existing knowledge about paroxysmal tachycardia and to improve the results of diagnosis and surgical treatment of this category of patients.

Key words: electrophysiological study, paroxysmal supraventricular tachycardia, atrioventricular reciprocal tachycardia, radiofrequency catheter ablation.

Рецензія на підручник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України «Функціональна діагностика»

Діагностика захворювань внутрішніх органів, без сумніву, немислима без функціональної діагностики. Така спеціальність внесена до номенклатури лікарських спеціальностей в Україні. Водночас підручника для підготовки спеціалістів довгий час не було. Тому «Функціональна діагностика» за редакцією проф. О.Й. Жарінова, проф. Ю.А. Іваніва, доц. В.О. Куця, за участю професорів Б.М. Тодурова, О.Є. Коваленко, В.К. Тащука, В.Й. Целуйко, загалом, 17 співробітників профільних кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Інституту серця МОЗ України, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Буковинського державного медичного університету та інших є давно очікуваним підручником, актуальним в умовах сьогодення. Вважаю, що цей підручник буде на чільному місці в підготовці як спеціалістів із функціональної діагностики, так і лікарів-інтернів, лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти, а також лікарів загальної практики (сімейної медицини), терапевтів, кардіологів.

Підручник є першим у цій галузі україномовним виданням, яке повністю відповідає вимогам Наказу МОЗ України № 670/65 від 31.07.2013 р. «Про організацію та роботу системи функціональної діагностики у закладах охорони здоров'я України» та наказу МОЗ України № 768 від 26.07.2016 р. «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 "Охорони здоров'я"». Зазначені нормативні документи дозволили вперше в Україні регламентувати роботу відділень і кабінетів функціональної діагностики в умовах реформування системи охорони здоров'я.

Це фундаментальне видання рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої освіти МОЗ України як підручник для лікарів-інтернів,

лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України.

На думку рецензентів, відомих в Україні вчених професорів Л.Г. Воронкова, І.М. Фуштей, В.А. Потабашнього, Л.А. Стаднюка, цей підручник може стати фундаментом для подальшого (після закінчення національних і державних медичних університетів) удосконалення та підвищення кваліфікації лікарів насамперед первинної ланки медичної допомоги населенню України. Я, як лікар-терапевт із 52-річним стажем практичної роботи, повністю підтримую високоповажних рецензентів підручника «Функціональна діагностика» в оцінці значущості цього видання для ефектної реформи медичної опіки в Україні.

Опанування лікарями первинної медико-санітарної допомоги новітніх технологій функціональної діагностики, доступно наведених у рецензованому підручнику, дасть їм можливість уже сьогодні домогтися якісного обстеження та лікування пацієнтів, як це передбачено в нормативних документах МОЗ України.

Підручник «Функціональна діагностика» складається із 4 взаємопов'язаних частин: «Електрокардіографія», «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску», «Ехокардіографія», «Методи оцінки функції зовнішнього дихання. Електроенцефалографія». Більшу частину (86,0 %) становить інформація з електрокардіографії та ехокардіографії, що відповідає вимогам реальної лікарської практики лікарів первинної ланки медико-санітарної допомоги.

Загалом, підручник «Функціональна діагностика» повністю відповідає вимогам нормативних документів щодо підготовки підручників та навчальних посібників. У рецензованому підручнику враховані вимоги Наказів МОЗ України щодо регламентів роботи системи функціональної діагностики в умовах реформування медицини.

Н.М. Середюк, доктор медичних наук, професор, в. о. завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету

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», РІНЦ, системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

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

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

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

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською 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 ста-

тистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

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

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

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

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, 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 – 100–250 слів.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною

(останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом

(транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

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

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

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

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

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для статей латиницею:

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

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.–

Vol. 117 (8).– P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

Для монографій кирилицею:

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

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

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

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

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ.

Шановні автори!

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей.
Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування
ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами –
публікуються на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та ПІНЦ, системі CrossRef,
внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України»,
реферативної бази даних «Україніка наукова»,
матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 06.12.2018 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 18

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»

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

03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 119, оф. 213

Тел.: (44) 221-13-82 www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua