

ISSN 1727-5717 (Print)
ISSN 2521-6910 (Online)

УКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (67)

2019

СЕРЦЕ І СУДИНИ

UMJ HEART
& VESSELS

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL
HEART AND VESSELS

РЕЦЕНЗОВАНЕ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ
ВИДАННЯ

НОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
З ЛІКУВАННЯ ГІПЕРДИСЛІПІДЕМІЇ
З ОБОХ БОКІВ АТЛАНТИКИ:
ЩО ЗМІНИЛОСЯ?

РЕЄСТР ПЕРКУТАННИХ
КОРОНАРНИХ ВТРУЧАНЬ
В УКРАЇНІ, 2015—2018 рр.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ВТРАТИ МАСИ ТІЛА У ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ



Для контролю АТ і ЧСС¹

**а сьогодні –
Престижол!***

Неподільна

*Для повної інформації зацікавиться з інструкцією для медичного застосування препарату Простигон® (P/c № UA/15827/01/01; P/c № UA/15829/01/01; P/c № UA/15826/01/01; P/c № UA/15827/01/02). Наказ № 1716 від 22.12.2017. Зміни внесені наказом № 1438 від 24.06.2019.



Бі-ПРЕСТАРИУМ®

Периндоприлу аргінін/амлодипін

- Утримує АТ 24 години на добу¹
- Доказаний КВ захист пацієнтів²



1. Ferrari R, Curr Med Res Opin 2008; 24(12): 3543-3557;
2. Висновок зроблений за даними публікації Dahlof P. et al. ASCOT study // Lancet. - 2005. - P. 895-906.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бі-ПРЕСТАРИУМ®

Склад: 5 мкг/5 мг. 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг (що відповідає 3,395 мг периндоприлу) та амлодипіну бєсатуу 5,935 мкг (що відповідає 5 мкг амлодипіну); 5 мкг/10 мкг. 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг (що відповідає 3,395 мг периндоприлу) та амлодипіну бєсатуу 13,870 мкг (що відповідає 10 мкг амлодипіну); 10 мкг/5 мкг. 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг (що відповідає 6,790 мкг периндоприлу) та амлодипіну бєсатуу 5,935 мкг (що відповідає 5 мкг амлодипіну); 10 мкг/10 мкг. 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг (що відповідає 6,790 мкг периндоприлу) та амлодипіну бєсатуу 13,870 мкг (що відповідає 10 мкг амлодипіну). Містить лактозу в якості допоміжної речовини. **Фармакотерапевтична група*:** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04. **Фармакологічні властивості*:** Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин І в ангіотензин ІІ (ангіотензинперетворювальний фермент АПФ). Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор позивних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. **Показання*:** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном). **Протипоказання*:** Підвищена чутливість до діючої речовини (або будь-яких інших інгібіторів АПФ або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини; ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або діопатетичний ангіоневротичний набряк; тяжка артеріальна гіпертензія; шок, виключаючи кардіогенний шок; обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда з нестабільною гемодинамікою; вагітні або жінки, які планують завагітніти; одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у пацієнтів з цукровою діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*:** Протипоказано: аліскірен у пацієнтів, хворих на цукрову діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок. Не рекомендується: аліскірен (у інших пацієнтів), блокатори рецепторів ангіотензину, естрамулін, кальцібегатри дуретик (триамтерен, амлодипін, солі калію, літій, дантролен (інфузія), трейфурт або греїфурт) у всіх. **Особливості застосування*:** Гіперультивіст Ангіоневротичний набряк/ангіоневротичний набряк/ангіоневротичний набряк: приймати препарат та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до респіраторних наслідків. Пацієнти, які одночасно лікуються інгібіторами АПФ, можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Анафілатоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЗ): повідомлялося про рідкісні випадки, необхідні тимчасово припинити лікування перед проведенням кожного плазмаферезу. Анафілатоїдні реакції під час десенсибілізаційної терапії: тимчасово припинити застосування інгібіторів АПФ. Ці реакції можуть виникнути знову при необережному поновленні лікування. Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія: дуже обережно призначати пацієнтам з коагулопатіями, порушення функції печінки: окремо підбирати дозу амлодипіну та периндоприлу. Діти. Не рекомендується.

Передозування*: Лікарські засоби. **Дуже часті:** набряки. Часті: сонливість, запаморочення, головний біль, диспезія, парестезія, вертгож, порушення зору, двоїння, дивні у вухах, вертиго, пальпация, приливи, гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), задишка, кашель, біль у животі, нудота, блювання, диспезія, зміна ритму дикції, диарея, запор, свербіж, висип, екзантема, набряк губ/пальців (набряк шокотипу), спазм м'язів, підвищення втомлюваності, астения. Нечасті рідкісні: еозинофілія, реакції гіперчутливості, гіпотонія, гіперкаліємія, гіпернатріємія, порушення настрою (включаючи тривогу), безсоння, депресія, порушення сну, тремор, гіпостезія, неприємність, тахікардія, артерія (в тому числі брадикардія), шлункова тахікардія та фібриляція передсердя, васкуліт, бронхоспазм, сухість у роті, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, глоткової щільності та/або гортані, аллопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, кропив'янка, реакції фоточутливості, пемфігoid, артрит, міалгія, біль у спині, порушення сечовивідної, ниркової, пошкодження сечовивідної, еректильна дисфункція, гінекомастія, біль в грудній клітці, біль, нудота, гіпертермія, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну у крові, падіння. **Рідко:** сплутність свідомості, посилення симптомів поразки, підвищення рівня білірубіну у крові. **Дуже рідко:** лейкопенія/неїтропенія, агранулоцитоз або панцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гіпергікемія, гіпернатріємія, периферична нейропатія, цереброваскулярні події можуть виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику, стенокардія, інфаркт міокарда, еозинофілія пневмонії, гіперплазія ксес, панкреатит, гастрит, гепатит, жовтяниця, цитопічний або холестатичний гепатит, підвищення рівня печінкових ферментів, ангіоневротичний набряк Кінке, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, експліативний дерматит, гостра ниркова недостатність, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту. Частота невідомо: екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром).

Упаковка*: по 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону. **Категорія відпуску*:** за рецептом.

РП № ІА/92/48/01/01, № ІА/92/48/01/02, № ІА/92/48/01/03, № ІА/92/48/01/04. Наказ МОЗ України № 1309 від 13.04.2018

ЛС ЛАБОРАТОРІА СЕРВ'Е/50, рю Карно, 92284 Сорен Седекс, Франція/www.servier.com.ua

*Для отримання повної інформації, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я та фармацевтичних працівників



Імпортер ТОВ «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ,
вул. Набережно-Хрещатицька, 41
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Copyright © 2019 ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.

Для додаткової інформації
відвідайте сайт www.servier.ua

ISSN 1727-5717 (Print)
ISSN 2521-6910 (Online)
DOI: <http://doi.org/10.30978/HV>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Асоціація кардіологів, судинних та серцевих хірургів м. Києва

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

СЕРЦЕ І СУДИНИ

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

**UMJ HEART
& VESSELS**

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL
HEART AND VESSELS

Заснований у березні 2003 року
Виходить 4 рази на рік

**№ 3 (67)
2019**

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 09.03.2016 р. № 241

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах
CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR,
Ulrich's Periodicals Directory, Journal Factor, Scientific Indexing Services,
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2019

www.heartandvessels.com.ua

www.vitapol.com.ua

СЕРЦЕ І СУДИНИ

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

UMJ HEART
& VESSELS

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL
HEART & VESSELS

Головний редактор
Амосова К. М.

Шеф-редактор
Мішалов В. Г.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Белов Ю. В. (Москва)
Бокерія Л. А. (Москва)
Волосовець О. П. (Київ)
Воронков Л. Г. (Київ)
Гук І. І. (Австрія)
Зербіно Д. Д. (Львів)
Зозуля Ю. П. (Київ)
Жарінов О. Й. (Київ)
Калвіньш І. (Латвія)

Кобза І. І. (Львів)
Коваленко В. М. (Київ)
Коваль О. А. (Дніпро)
Коркушко О. В. (Київ)
Костилов М. В. (Київ)
Кузнєцова С. М. (Київ)
Лизогуб В. Г. (Київ)
Лутай М. І. (Київ)
Мамчич В. І. (Київ)

Ніконенко О. С. (Запоріжжя)
Пархоменко О. М. (Київ)
Поліщук М. Є. (Київ)
Руденко А. В. (Київ)
Соколов М. Ю. (Київ)
Соколов Ю. М. (Київ)
Стаднюк Л. А. (Київ)
Фуркало С. М. (Київ)
Целуйко В. Й. (Харків)

СЕКРЕТАРІ: Охоцька О. І., Руденко Ю. В.

Свідцтво про державну реєстрацію
Серія КВ № 21689-1589ПР від 24.11.2015 р.

Співзасновники
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
ГО «Асоціація кардіологів, судинних та серцевих хірургів м. Києва»
Громадянка України — Амосова Катерина Миколаївна
Громадянин України — Мішалов Володимир Григорович
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 1-ВР від 05.09.2019 р.

Видавець
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Відповідальний секретар
О. М. Берник

Адреса редакції та видавця
03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефони редакції: (44) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com, vitapol@i.com.ua

Друк
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Підписано до друку 19.09.2019 р.

Формат — 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Ум. друк. арк. — 10,18
Замовлення № 0319С

Тираж — 1860 прим.

Відповідальність за зміст, добір, викладення фактів у статтях та дотримання прав інтелектуальної власності несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники.

Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком ☐ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком ☒ друкуються на правах реклами. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

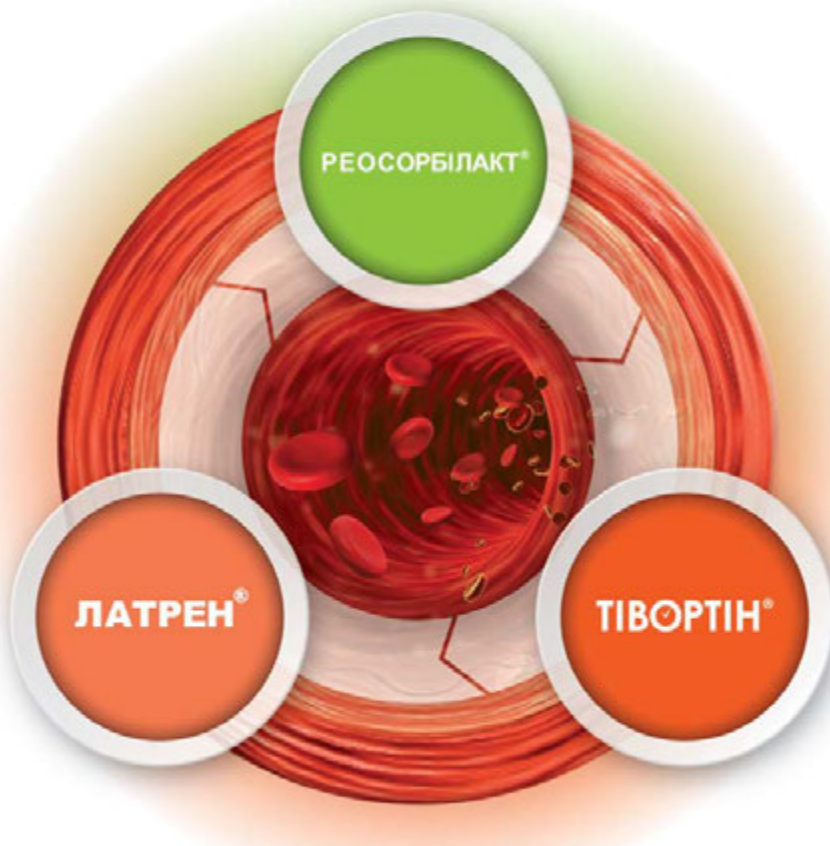
Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Серце і судини, 2019 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2019

Передплатний індекс 08396

www.heartandvessels.com.ua www.cardiokiev.org www.vitapol.com.ua

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ



РЕОСОРБІЛАКТ®

відкриває прекапілярні
сфінктери



Маса ≥60 кг – 400 мл

Маса ≤60 кг – 200 мл

в/в на початку інфузійного дня
1 р/добу 10 днів

РЕОСОРБІЛАКТ®: коротка інструкція для медичного застосування.
Склад: 100 мл розчину містять сорбітолу 6 г, натрію лактату 1.9 г, натрію хлориду 0.6 г, кальцію хлориду 0.01 г, калію хлориду 0.03 г, магнію хлориду 0.02 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Фарм. властивості.** Реосорбілакт має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Реосорбілакт® не застосовувати при алкалозі, а також у випадках, коли протипоказане вливання великих об'ємів рідини (крововилив в мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ступеня, декомпенсовані вади серця, термінальна ниркова недостатність), зневоднення, олигурія. **Упаковка.** По 200 мл або 400 мл у пляшці, по 1 пляшці у паці; по 200 мл або 400 мл у пляшках; по 250 мл або 500 мл у контейнерах. **Категорія відпуску.** За рецептом, РП МОЗ України UA/2399/01/01 до 29.07.2019

ЛАТРЕН®

посилює мікроциркуляцію



400 мл в/в

крапельно 1 р/добу 10 днів

ЛАТРЕН®: коротка інструкція для медичного застосування.
Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить 0.5 мг пентоксифіліну; допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій. **Фарм. властивості.** Пентоксифілін є похідним метилксантину. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, ЦНС, помірно – у нирках. **Протипоказання.** Латрен® протипоказаний – пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифіліну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен®; – пацієнтам із масивною кровотечею; – пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок; – пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда; – пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками; – пацієнтам із геморагічним діатезом. **Упаковка.** По 100 мл або 200 мл або 400 мл розчину у пляшках скляних. **Категорія відпуску.** За рецептом, РП МОЗ України UA/6388/01/01

ТІВОРТІН®

незамінний донатор
оксида азоту



100 мл в/в

крапельно 1 р/добу 10 днів

ТІВОРТІН®: коротка інструкція для медичного застосування.
Склад: діюча речовина: 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів); допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Фарм. властивості.** Аргінін (α-аміно-д-гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різномічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму. Тівортин® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Тівортин® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функцій нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. **Упаковка.** По 100 мл у пляшці №1 у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом, РП МОЗ України UA/8954/01/01 до 13.09.2018

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевти. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.



 ЗНИЖУЄ І КОНТРОЛЮЄ АТ¹ **ЗНИЖУЄ СМЕРТНІСТЬ^{2-3*}**



Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»:
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua



ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 7 Нові рекомендації
з лікування гіпердисліпідемії
з обох боків Атлантики:
що змінилося?
К. М. Амосова
- 12 Реестр перкутанных
коронарных вмешательств.
Изменения за 2015—2018 гг. —
случайный всплеск активности
или системные преобразования?
М. Ю. Соколов

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 34 Прогностичне значення втрати
маси тіла та його тканинних
складових у пацієнтів з хронічною
серцевою недостатністю
та зниженою фракцією викиду
лівого шлуночка
**Л. Г. Воронков, К. В. Войцеховська,
С. В. Федьків, В. І. Коваль**
- 45 Ризик виникнення порушень
серцевого ритму у пацієнтів
із хронічним обструктивним
захворюванням легень,
поєднаним з ішемічною
хворобою серця, під час виконання
комп'ютерної спірографії
Л. В. Распутіна, Д. В. Діденко

CONTENTS

EDITORIAL

New guidelines
for treating hyperdyslipidemia
on both sides of the Atlantic:
what has changed?
K. M. Amosova

Register of percutaneous
coronary interventions.
Are changes for 2015—2018
a casual splash of activities
or system transformations?
M. Yu. Sokolov

ORIGINAL RESEARCH

Prognostic value
of body weight loss
and tissue components
in patients with chronic heart failure
and reduced left ventricular
ejection fraction
**L. G. Voronkov, K. V. Voitsekhovska,
S. V. Fedkiv, V. I. Koval**

Risk of heart
rhythm disorders
in patients with chronic
obstructive pulmonary disease,
combined with ischemic
heart disease during
computer spirometry
L. V. Rasputina, D. V. Didenko

- 52 Досвід застосування
2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину
сукцинату в комплексній терапії
стабільної стенокардії
**Н. Д. Оришин, С. С. Павлик,
О. Я. Сорока, М. В. Черкавська,
Р. Й. Романик**

Experience of use of
2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine suc-
cinate in complex therapy
of stable angina
**N. D. Oryshchyn, S. S. Pavlyk,
O. Y. Soroka, M. V. Cherkavska,
R. Y. Romanyk**

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

CASE FROM PRACTICE

- 60 Інфаркт міокарда без обструктивного
атеросклеротичного ураження
коронарних артерій (MINOCA) —
науковий інтерес чи практична
необхідність?
**Л. О. Ткаченко, О. А. Єпанчинцева,
М. В. Стан, С. М. Сагура**

Myocardial infarction
without coronary artery
atherosclerosis (MINOCA) —
scientific interest
or practical need?
**L. O. Tkachenko, O. A. Epantschintseva,
M. V. Stan, S. M. Sagura**

ОГЛЯДИ

REVIEWS

- 67 Відеокапілляроскопія
ногтевого ложа у больных
с системной склеродермией:
прогностическое
и диагностическое
значение
И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина

Videocapillaroscopy
of nail bed in systemic
scleroderma:
prognostic
and diagnostic
value
I. Y. Golovach, Y. D. Yehudina

- 81 Транексамова кислота
в інтенсивній терапії
кровотеч різного генезу
**С. М. Генник, М. М. Волошин,
А. В. Симчич**

Tranexamic acid
in intensive therapy of bleeding
with different genesis
**S. M. Genyk, M. M. Voloshyn,
A. V. Simchych**

- 86 ДО УВАГИ АВТОРІВ

INFORMATION FOR AUTHORS

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Нові рекомендації з лікування гіпердисліпідемії з обох боків Атлантики: що змінилося?



К. М. Амосова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Минулого року опубліковано оновлені рекомендації з лікування пацієнтів з гіпердисліпідемією Американської асоціації кардіологів і Американської колегії кардіології (АНА/АСС) [1], а в вересні 2019 р. — Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [2].

Основою рекомендацій залишається максимально широке призначення високо- або помірно інтенсивної терапії статинами як терапії першої лінії для зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), що розглядають як головну мету лікування згідно з великою доказовою базою. Незважаючи на парадигму «що нижче, то краще», доказової бази щодо досягнення при лікуванні певного рівня ХС ЛПНГ або ХС ліпопротеїнів невисокої густини немає. Оптимальний рівень ХС ЛПНГ для «здорових» осіб не встановлено. Відносно низьким ризик вважають при $\leq 2,6$ ммоль/л. Численні дослідження довели безпечність зниження за допомогою медикаментозної терапії рівня ХС ЛПНГ навіть до 1 ммоль/л.

Хоча причинно-наслідковий зв'язок між вмістом ХС ЛПНГ та розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з атеросклерозом (ССЗА), не викликає сумнівів, результати низки досліджень, проведених останнім часом, підтвердили клінічну ефективність та безпечність значнішого зниження його рівня

($< 1,8$ ммоль/л) порівняно з меншим, зокрема при поєднанні статинів з нестатинами (ezetимібом та інгібіторами PCSK9 (моноклональними антитілами проти пропротеїноконвертази субтилізін-кесину 9-го типу)). Це відповідає встановленню нових «жорсткіших» ліпідних цілей для пацієнтів з дуже високим ризиком, досягнення яких можливе лише при додаванні нових біологічних препаратів, які включено до рекомендацій вперше.

За даними рекомендацій ЄТК, додавання до високоінтенсивної терапії статинами ezetimібу знижує ХС ЛПНГ у середньому на 65 %, монотерапія інгібіторами PCSK9 — на 60 %, високоінтенсивного статину та інгібітора PCSK9 — на 75 %, потрійна терапія — на 85 %.

У разі проміжного ризику новим є використання так званих модифікаторів ризику, зокрема, кальцій-скорингу під час спіральної комп'ютерної томографії, для уточнення ризику та вирішення питання щодо призначення статину.

Що змінилося в рекомендаціях порівняно з попередньою версією та які відмінності є між рекомендаціями АНА/АСС і ЄТК?

Нове в оцінці ризику

Для оцінки ризику у пацієнтів без ССЗА, цукрового діабету і сімейної гіперхолестеринемії (СГХ) обидва документи рекомендують користуватися шкалами: ЄТК — шкалою SCORE для оцінки 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій, а АНА/АСС — шкалою 10-річного ризику тяжких подій (фатальних і нефатальних інфаркту міокарда та інсульту) ASCVD Risk Estimator Plus. Остання визначає ризик з урахуванням віку, статі, раси, рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску, наявності

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2019 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри 01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, 2019

цукрового діабету, тютюнокуріння, загального ХС, ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), лікування артеріальної гіпертензії, прийому ацетилсаліцилової кислоти, тобто враховує більше чинників, ніж SCORE (вік, стать, систолічний артеріальний тиск, загальний ХС, ХС ЛПВГ). Ризик оцінюють як низький при $< 5\%$, як середній — при $5,1\text{--}9,9\%$ і як високий — при $\geq 10\%$ імовірності настання таких подій.

Суттєво відрізняються рекомендації за визначенням дуже високого ризику. Для американських — це пацієнти із ССЗА з двома тяжкими подіями (недавній гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інсульт, симптоматичний периферичний атеросклероз) або з однією такою подією за наявності ≥ 2 чинників ризику.

ЄКТ зараховує до категорії дуже високого ризику всіх пацієнтів з клінічними або документованими за допомогою візуалізації ССЗ.

Новим у рекомендаціях є визначення так званих модифікаторів ризику, наявність яких свідчить про більший ризик порівняно з оцінкою за шкалами. В американських рекомендаціях це вік понад 65 років, сімейний анамнез, запальні стани, зокрема синдром набутого імунodefіциту, ревматоїдний артрит, псоріаз, передчасна менопауза, еклампсія в анамнезі, належність до азійців, а також біомаркери (С-реактивний білок > 2 мг/л). У рекомендаціях ЄТК до таких чинників віднесено також ожиріння, особливо центральне, фізичну неактивність, психосоціальні стреси, фібриляцію передсердь, гіпертрофію лівого шлуночка, хронічну хворобу нирок, неалкогольну жирову хворобу печінки. Проте як саме використовувати ці чинники-модифікатори ризику не пояснено.

Унаслідок високого серцево-судинного ризику підвищення рівня ліпопротеїну (а), вміст якого мало змінюється впродовж життя, рекомендовано включити одноразове його визначення протягом життя до скринінгового обстеження. Рівень > 430 ммоль/л свідчить про дуже високий ризик, еквівалентний такому при гетерозиготній СГХ, і потребує аналогічної корекції.

У пацієнтів з цукровим діабетом, метаболічним синдромом, підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) і відносно невисоким — ЗС ЛПНГ для уточнення ризику ЄТК рекомендує визначати рівень апопротеїну В (апоВ).

До модифікаторів ризику, рекомендованих для його уточнення у пацієнтів з низьким та помірним ризиком, віднесено також оцінку «навантаження бляшками» (plaque burden) за допомогою сонографії екстракраніальних і периферичних артерій (клас Іа, рівень В за ЄТК) або кальцій-скорингу для СКТ (ІІbВ за ЄТК і Іа за АНА/ACC) і рентгенконтрастної коронарографії.

Підставою для розширеного клінічного використання кальцій-скорингу є дані дослідження MEGA та інших, котрі свідчать про дуже низький

ризик у пацієнтів без депозитів кальцію, при якому призначення статинів недоцільне. Таким чином, американські експерти пропонують використання кальцій-скорингу насамперед для уникнення «зайвої» статинотерапії, вважаючи цю рекомендацію першим кроком до індивідуалізації (персоналізації) її призначення «поза межами» результатів неточної бальної оцінки наявних чинників ризику. Кальцій-скоринг із скринінгового тесту перетворюється на інструмент прийняття клінічних рішень.

Американські рекомендації з первинної профілактики Kaiser Foundation of Washington (2018) вказують на недостатню обґрунтованість використання ліпопротеїну (а), апоВ і кальцій-скорингу для уточнення серцево-судинного ризику.

У рекомендаціях використано поняття «високоінтенсивної» і «помірноінтенсивної терапії статинами» для вираженості відносного зниження рівня ХС ЛПНГ (> 50 і $30\text{--}49\%$ відповідно). При виборі високоінтенсивної терапії призначають аторвастатин у дозі $40\text{--}80$ мг або розувастатин у дозі $20\text{--}40$ мг з контролем ліпідограми, а при виборі помірноінтенсивної — аторвастатин у дозі $10\text{--}20$ мг, розувастатин у дозі $5\text{--}10$ мг або симвастатин у дозі $20\text{--}40$ мг один раз на добу.

Нове в призначенні нестатинів

Американські настанови рекомендують призначати езетиміб (препарату 2-го ряду, дешевого генерика) та інгібітори PCSK9 (препаратів 3-го ряду) за наявності дуже високого ризику і рівня ХС ЛПНГ $> 1,8$ ммоль/л, незважаючи на максимально інтенсивну або переносиму терапію статинами. Такі показання ґрунтуються на критеріях призначення цих препаратів у дослідженнях ODYSSEY і FOURIER.

Рекомендації ЄТК пропонують агресивніший підхід навіть за відсутності недавньої події для досягнення зниження ХС ЛПНГ не менш ніж на 50% і абсолютного рівня $< 1,4$ ммоль/л.

Вторинна профілактика у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, пов'язаними з атеросклерозом

За настановами ЄТК, для всіх пацієнтів із ССЗА, яких експерти відносять до групи дуже високого ризику, рекомендовано зниження ХС ЛПНГ не менш ніж на 50% від вихідного рівня і досягнення $\leq 1,4$ ммоль/л. Якщо для цього не достатньо високоінтенсивної терапії статинами або цих доз неможливо досягти через проблеми з переносністю, то доцільно додати езетиміб. У разі недосяжності $1,4$ ммоль/л при застосуванні такої комбінованої терапії призначають інгібітор PCSK (рекомендація класу Іа).

Визначення ліпідної цілі $< 1,4$ ммоль/л ґрунтується на результатах досліджень IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY, а для пацієнтів, які пере-

несли другу тяжку «подію» протягом двох років — на результатах останніх двох досліджень ($< 1,0$ ммоль/л). Проте для пацієнтів із безсимптомними ССЗА, діагностованими лише на підставі даних візуалізації, яких ЄТК віднесло до групи дуже високого ризику, використання таких цілей, тобто додаткового зниження ХС ЛПНГ $< 1,4$ ммоль/л, є екстраполяцією, оскільки такі пацієнти не брали участі в дослідженнях FOURIER і ODYSSEY.

В американських рекомендаціях досягнення рівня ХС ЛПНГ нижче за пороговий ($1,8$ ммоль/л) шляхом додавання езетимібу (клас Іа), а за неефективності цієї комбінації — також інгібітора PCSK9 — алірокумабу або еволокумабу (клас Іа) пропонують лише для пацієнтів з клінічними виявами ССЗА дуже високого ризику. Це пацієнти з гострим коронарним синдромом давністю менше ніж 12 міс, повторними тяжкими тромботичними «подіями» протягом 2 років, симптоматичним атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, з наявністю множинних метаболічних чинників ризику, гетерозиготної СГХ, стійкого підвищення рівня ХС ЛПНГ $> 2,6$ ммоль/л попри терапію максимальними дозами статинів і езетимібом, з високим вмістом ліпопротеїну (а) тощо.

Ефективність і безпечність додавання еволокумабу до максимальної дози статину пацієнтам у першу добу гострого коронарного синдрому доведені у дослідженні EVOPACS, результати якого оприлюднені на конгресі ЄТК у 2019 р. Рівень ХС ЛПНГ $< 1,4$ ммоль/л досягнуто у 90 % пацієнтів.

Решті пацієнтів із ССЗА віком < 75 років слід призначати (клас І) високоінтенсивну терапію статинами для зниження рівня ХС ЛПНГ на ≥ 50 %, у разі її поганої переносності — максимально переносні дози статину. Якщо вік пацієнтів понад 75 років і вони раніше не приймали статинів, то рекомендована високо- або помірної інтенсивна терапія статинами (клас Іа).

Американські експерти наголосили на відсутності даних щодо тривалої безпечності терапії інгібіторами PCSK9. Опубліковано результати відкритого 3-річного дослідження OSLER-1 лікування еволокумабом у дозі 420 мг щомісячно в поєднанні із загальноприйнятною холестеринзнижувальною терапією, які свідчать про стійкість збереження лабораторного ефекту через рік, хорошу переносність і відсутність утворення нейтралізуючих антитіл (М. Koen та співавт., 2019).

Використання, крім відносного зниження рівня ХС ЛПНГ, абсолютної «ліпідної мети» як в європейських рекомендаціях, є новим у документі АНА/ACC. На відміну від попередньої версії у ньому рекомендовано проведення обов'язкового контролю ліпідограми через 4–12 тиж для визначення отриманого ефекту та прихильності до лікування, з подальшим контролем кожні 3–12 міс.

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом ЄТК рекомендують призначати інгібітор PCSK9

якомога раніше. Якщо вони до того отримували оптимальні дози статину, то в стаціонарі.

У пацієнтів з груп високого і дуже високого ризику, у яких на тлі терапії статинами зберігається підвищення рівня ТГ у межах $1,5$ – $5,6$ ммоль/л, на підставі результатів дослідження REDUCE-IT ЄТК рекомендують додаткове призначення препарату поліненасичених жирних кислот — ефіру айкозапенту (icosapent ethyl) по 2 г кожні 12 год (клас Іа, В). У дослідженні це сприяло зниженню рівня ТГ на 20–30 % і супроводжувалося зменшенням частоти тяжких серцево-судинних «подій» на 25 %.

Рада АНА в серпні 2019 р. рекомендувала застосування ефіру айкозапенту додатково до статину для зниження ризику в пацієнтів із ССЗА і підвищеним рівнем ТГ, що отримало підтримку FDA (Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів). Уточненню клінічної ефективності поліненасичених жирних кислот при ССЗА присвячено дослідження STRENGTH, яке має закінчитися через рік.

Первинна профілактика

Ліпідні цілі, як і раніше, встановлено відповідно до оцінки серцево-судинного ризику.

Рекомендації ЄТК 2019 р. зараховують до категорії дуже високого ризику пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і ураженнями органів-мішеней або більше ніж з 3 чинниками ризику та ризиком за SCORE > 10 %, а також з хронічною хворобою нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв. Ліпідні цілі для пацієнтів з діабетом аналогічні таким для пацієнтів із ССЗА — зниження ХС ЛПНГ не менше ніж на 50 % і досягнення $< 1,4$ ммоль/л.

До категорії високого ризику віднесено пацієнтів зі значно вираженим одним чинником, наприклад, із ХС ЛПНГ $> 4,9$ ммоль/л, що свідчить про імовірну СГХ, з артеріальним тиском $> 180/110$ мм рт.ст., діабетом без ураження органів-мішеней і давністю понад 10 років, ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв і SCORE 5–10 %.

Ліпідною метою для пацієнтів з високим ризиком є зниження ХС ЛПНГ не менше ніж на 50 % до 1,8 ммоль/л.

Для пацієнтів з високим ризиком (за SCORE 5,0–9,9 %) призначення статину рекомендовано при ХС ЛПНГ $> 2,6$ ммоль/л, а при ризикі ≥ 10 % — починаючи з рівня 1,8 ммоль/л (клас І).

Цільовим рівнем ХС ЛПНГ для пацієнтів із ризиком за SCORE 1,0–4,9 %, а також для молодих пацієнтів з діабетом (1 типу — до 35 років, 2 типу — до 55 років) і його давністю < 10 років без інших чинників ризику є 2,6 ммоль/л, а при ризикі за SCORE < 1 % — 3,0 ммоль/л.

Додавання до статину фібрів (фено- або безафібрату) за наявності стійкої гіпертригліцеридемії ($> 2,3$ ммоль/л) можна розглядати лише

в окремих випадках і пов'язане з ризиком побічних ефектів (клас IIb).

У настановах АНА/АСС пацієнтам із СГХ і вмістом ХС ЛПНГ $> 4,9$ ммоль/л без оцінки ризику рекомендують призначати максимально інтенсивну переносну терапію статинами (клас I), а за відсутності зниження на 50 % або збереження рівня ХС ЛПНГ $> 2,6$ ммоль/л — додавання езетимібу (клас IIa). Можна розглянути використання як третього препарату інгібітора PCSK9 (клас IIb).

На відміну від «жорсткіших» цілей у рекомендаціях ЄТК у настановах АНА/АСС пацієнтам віком 40–75 років з діабетом помірноінтенсивна терапія статинами показана незалежно від ризику (клас I). За наявності великої кількості чинників ризику рекомендовано (клас IIa) високоінтенсивну терапію для зниження рівня ХС ЛПНГ на $\geq 50\%$. Якщо вік пацієнтів понад 75 років і вони вже приймають статини, то цю терапію рекомендовано продовжувати (клас IIa).

Формально оцінити ризик за допомогою калькулятора рекомендовано особам віком 40–75 років без діабету і з умістом ХС ЛПНГ $1,8–4,9$ ммоль/л. За наявності проміжного ризику, тобто ймовірності $7,5–19,5\%$, і модифікаторів ризику (сімейного анамнезу щодо ранньої ішемічної хвороби серця/інсульту), стійкого підвищення рівня ХС ЛПНГ $> 4,1$ ммоль/л або ТГ $> 2,0$ ммоль/л, ліпопротеїну (а) > 125 ммоль/л, апоВ > 130 мг/дл, С-реактивного білка $> 2,0$ мг/л, ХХН, метаболічного синдрому, хронічних запальних захворювань) показане призначення помірноінтенсивної терапії статинами (клас IIa). У спірних випадках слід урахувати результати кальцій-скорингу (клас IIa): за відсутності кальцію відмовитися від статину, у разі 1–99 од. Агатсону — призначити статин, особливо особам віком понад 55 років, у разі ≥ 100 од. Агатсону — призначення медикаментозної терапії є обов'язковим.

Якщо ризик високий ($\geq 20\%$), то рекомендовано високоінтенсивну статинотерапію (клас I).

Усі рекомендації вважають за доцільне призначати інтенсивну статинотерапію особам із вмістом ХС ЛПНГ $> 4,9$ ммоль/л, який, ймовірно, свідчить про СГХ.

Моніторинг холестеринзнижувальної терапії

Згідно з рекомендаціями ЄТК (2019), до початку холестеринзнижувальної терапії всім пацієнтам, окрім осіб з дуже високим ризиком, зокрема з гострим коронарним синдромом, слід провести ліпідограму двічі з інтервалом 1–12 тиж. Після початку терапії контроль ліпідограми рекомендований через 4–12 тиж до досягнення ліпідної цілі, а потім — 1 раз на рік.

Щодо оцінки безпечності, то рутинний контроль вмісту трансаміназ і креатинфосфокінази (КФК) рекомендовано до початку терапії статинами, а потім — лише рівня трансаміназ через

8–12 тиж. У подальшому, за відсутності симптомів, він не потрібний.

Терапію статинами не починають, якщо вміст трансаміназ перевищує більше ніж втричі верхню межу норми, а КФК — більше ніж у 4 рази.

Новим у рекомендаціях АНА/АСС є проведення контролю ліпідограми натще та оцінки індикаторів безпечності статинотерапії через 4–12 тиж після її початку, так само, як і в рекомендації ЄТК, а потім — через 3–12 міс (клас IA).

У настановах АНА/АСС вважають недоцільним рутинне вимірювання КФК і вмісту трансаміназ, лужної фосфатази та білірубину під час терапії статинами за відсутності відповідних симптомів. Пацієнтам з хронічними стабільними захворюваннями печінки відповідні показники слід визначити до початку статинотерапії і скласти план подальшого контролю (клас I).

У сліпих контрольованих дослідженнях частота можливих побічних ефектів ($1,5–5,0\%$) не відрізняється від такої при прийомі плацебо. Однак у відкритих дослідженнях, коли пацієнт знає, що приймає саме статин і прочитав його інструкцію, вона вище — до $10–15\%$. Оскільки серед побічних ефектів переважають суб'єктивні м'язові симптоми (неспецифічні болі або слабкість у нижніх кінцівках), лікарі відносять більшість з них до ефекту носебо, тобто навіювання від острахи.

Доведених статин-асоційованих можливих побічних ефектів три.

1. М'язові — здебільшого біль або слабкість у перший місяць прийому, переважно симетричні в нижніх кінцівках, без підвищення рівня в крові КФК, який міститься в м'язових клітинах (міалгія, міопатія). Збільшення вмісту КФК у ≥ 10 разів унаслідок пошкодження м'язових клітин спостерігається в 1 випадку на 10 тис. Рівень нормалізується після припинення прийому статинів.

2. Печінкові — підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ). Зазвичай не пов'язане зі «справжнім» пошкодженням печінки — гепатитом (жартівлива назва — «трансамініт») і є транзиторним. Про «нестрашність» свідчать:

- допустимість призначення статинів у стабільній фазі перебігу хронічних хвороб печінки, зокрема за наявності вихідного перевищення рівня трансаміназ менше ніж утричі верхньої межі норми;
- продовження терапії статинами, якщо на її тлі відбулося збільшення рівня трансаміназ менше ніж утричі від вихідного;
- відмова в більшості рекомендацій від рутинного контролю рівня трансаміназ після початку і під час лікування за відсутності печінкових симптомів (жовтяниці, свербіж, різкої слабкості).

3. Невелике підвищення рівня глюкози і глікованого гемоглобіну з невеликим ризиком розвитку діабету (на $0,1\%$ протягом року). Останнє — в осіб з «переддіабетом» (ожирінням та іншими

виявами метаболічного синдрому). Часто йдеться про виявлення легкого діабету, який до того «не шукали». На думку експертів, перевага від терапії статинами значно перевищує шкоду від малого за вираженістю погіршення обміну глюкози.

Усі зазначені ефекти є дозозалежними і здебільшого пов'язані з дозою препарату в міліграмах, тому за потреби в інтенсивній терапії розувастатин має певні переваги перед аторвастатином.

Імовірність побічних ефектів вище в осіб віком понад 75 років, у жінок, при низькій масі тіла, високій фізичній активності, некоригованому гіпотиреозі (зниженні функції щитоподібної залози), захворюваннях печінки і нирок, після геморагічного інсульту, при зловживанні алкоголем. У таких пацієнтів розпочинати лікування слід не з дози статину, рекомендованої відповідно до ризику пацієнта, а з меншої.

Зв'язок терапії статинами з підвищенням ризику деменції, онкологічних захворювань і суїциду відсутній. Лише в одному з досліджень у пацієнтів старшого віку виявлено невелике збільшення частоти геморагічних інсультів.

Згідно з рекомендаціями висновок щодо непереносності статинів можна робити лише у разі появи клінічних або лабораторних виявів побічних ефектів при двох спробах лікування: одним препаратом у найменшій дозі та другим — у будь-якій дозі, тобто друга спроба призначення іншої молекули **є обов'язковою!** Перед цим слід заперечити вплив фізичного навантаження, супутньої гострої інфекції, гіпотиреозу та взаємодію з іншими препаратами. Лише після цього призначають холестеринзнижувальні препарати з іншими механізмами дії — езетиміб або інгібітори PCSK9. На фармацевтичному ринку України представлені алірокумаб (пралуент) та еволокумаб (репата).

ЕТК (2019) рекомендує в разі появи статин-асоційованих м'язових симптомів такий алгоритм дій:

- якщо вміст КФК перевищує більше ніж у 10 разів верхню межу норми, то статин відмінюють, визначають рівень креатиніну і проводять подальший моніторинг; пауза триває 2–4 тиж;
- якщо вміст КФК перевищує у 4–10 разів верхню межу норми, то припиняють прийом статину і повторюють аналіз кожні 2 тиж. Другу спробу призначити той самий або інший статин у меншій дозі роблять після зникнення симптомів і нормалізації рівня КФК. Альтернативним режимом статинотерапії є прийом препарату через день або 1–2 рази на

Конфлікту інтересів немає.

тиждень. Якщо вміст КФК залишається підвищеним, то слід запідозрити наявність міопатії (міозиту).

Для досягнення ліпідної цілі рекомендують додатково до статину призначити езетиміб, а у разі його недостатньої ефективності — інгібітор PCSK9 (див. вище).

У разі підвищення вмісту трансаміназ після початку терапії статинами ЕТК рекомендує такий алгоритм:

- якщо рівень трасаміназ менше ніж втричі перевищує верхню межу норми, то терапію продовжити і повторити аналіз через 4–6 тиж;
- якщо підвищення є більшим, то терапію статинами або припиняють, або продовжують у меншій дозі та повторюють аналіз через 4–6 тиж. Якщо підвищення рівня аланінамінотрансферази зберігається, то слід шукати іншу причину.

ЕТК рекомендує регулярний контроль рівня глюкози і глікованого гемоглобіну в крові у пацієнтів з високим ризиком діабету (осіб старшого віку, з ожирінням, метаболічним синдромом) і тих, хто отримує високі дози статинів.

При лікуванні високими дозами статинів, які метаболізуються в печінці за участю ізоферменту CYP 3A4 цитохрому P450 (аторвастатин), слід пам'ятати про підвищення ризику міопатії та рабдоміолізу у разі супутньої терапії протигрибковими препаратами, еритроміцином, кларитроміцином, інгібіторами протеаз, які використовують при лікуванні вірусу імунодефіциту людини, блокаторами кальцієвих каналів, циклоспорином, аміодароном, ранолацином, гемфіброзилом, а також при вживанні грейпфрутового соку.

Інгібіторам PCSK9 «дихають у спину» мРНК-препарат інклізіран, який блокує експресію гена, котрий регулює внутрішньоклітинне утворення PCSK9. Невелике дослідження II фази ORION1 показало його ефективність і безпечність при короткотривалому застосуванні (K. Ray та співавт., 2019).

Про важливість та безпечність агресивної терапії статинами свідчить обговорення дозволу на їх безрецептурний продаж у Великій Британії, розпочате влітку цього року.

Важливими проблемами залишаються терапевтична «інерція» лікаря і погана прихильність пацієнтів до тривалої терапії. Саме вони перешкоджають отриманню оптимальних результатів від профілактики і мають бути предметом дискусій в експертному середовищі.

Література

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur Heart J. — 2019. doi 10.1093/eurheartj/ehz445
2. 2018 AHA/ACC/AACBPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol: Executive summary // www.acc.org.
3. Koren M., Sabatine M., Giuliano R. et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolaemia // JACC. — 2019. — Vol. 74. — P. 2132–2146.
4. Ray K., Stoekenbroek R., Kallend D. et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up in ORION-1 randomized clinical trial // JAMA Cardiol. — 2019, Sep 25 [Pub. ahead of print].

Реестр перкутанных коронарных вмешательств. Изменения за 2015—2018 гг. — случайный всплеск активности или системные преобразования?

Коллектив авторов (в алфавитном порядке)

Азизов В. Б.³³, Антонюк И. В.¹⁹, Атаманенко В. О.¹², Баклицкий Д. Д.³⁷, Бараненко А. В.⁵², Барский А. Н.⁴⁵, Басацкий А. В.¹¹, Бевз В. В.⁶, Беднарский М. В.²⁹, Беш Д. И.²⁹, Билоус А. М.⁵¹, Блищак Ю. Ю.⁴⁹, Бобрик О. С.²⁵, Борисенко Л. Н.⁵², Борушак Р. П.⁶, Бровко А. В.²³, Бубняк Я. Р.²⁸, Бурдаш Ю. И.³⁸, Вайло Ю. Н.⁷, Верещагин С. В.¹⁹, Вивчар В. П.⁴¹, Войтановский И. М.²⁶, Гангал И. И.¹⁶, Герасимчук С. Г.¹³, Говоров А. А.³³, Горкавчук Т. И.⁴⁷, Гуленко А. Н.⁴, Гуменюк Е. О.⁵², Гурский Р. В.²⁶, Гуцуляк Р. В.², Давидюк М. А.²², Данильчук И. В.², Дементьева А. В.¹³, Демидюк И. В.¹², Денисов С. Ю.¹⁴, Дуран Ц. В.³⁰, Дяченко М. Ю.⁵⁴, Ефименко А. В.³⁷, Ефименко Д. С.¹³, Жвиревич А. В.²², Журавская С. Б.⁴⁷, Журба С. В.⁵¹, Иванисов А. Н.³³, Ивасик Р. З.²⁹, Карголь О. С.²⁵, Келеман У. И.¹⁰, Кланца А. И.⁴⁸, Кобыляк В. Ю.¹³, Колесник В. А.³⁵, Коноз В. П.⁴⁶, Корнилов Д. Б.⁴, Кошкараров В. И.⁶, Кривко И. С.³⁹, Кривчун А. С.¹², Крошка В. А.²⁴, Кукса Д. А.³³, Курган Т. В.², Кушнир Н. О.⁶, Лазаренко А. А.¹³, Левчук Н. П.¹³, Лисовенко А. А.⁵⁴, Логойда В. В.⁴³, Лозова Т. А.⁴⁰, Луговой О. Б.⁴⁰, Люлька Е. Н.³⁷, Макаренко А. Л.⁷, Маковейчук И. Е.⁵⁴, Маньковский Г. Б.¹⁵, Марий В. В.¹⁰, Марушко Е. Ю.¹⁵, Марчак А. С.⁶, Маслий Б. Я.⁴², Матерухин А. Н.⁷, Матий В. В.⁴³, Матлах А. Я.¹⁰, Медведь Е. П.⁴⁵, Микулец М. Ю.⁴⁷, Москвичев Н. А.¹⁶, Наточий Ю. В.³¹, Нечай О. В.²⁹, Нечипоренко Ю. В.¹³, Овсейчук Р. Н.³⁹, Однороманенко Н. А.⁵⁰, Олейник В. П.³¹, Олешко С. В.⁸, Ольховик В. В.⁴¹, Орлеанский С. Е.³⁰, Павчак Р. М.²⁷, Падей А. В.⁵², Панько Е. А.⁵², Петровский Т. Р.⁹, Пидмазка И. В.⁵², Пижевский А. В.²⁹, Познякова И. Г.⁴⁴, Поливенко И. В.⁴⁴, Полонский Р. В.²⁰, Помогов Ю. Н.³⁸, Почечуев А. М.⁵⁰, Пузырев Г. С.³⁶, Пустовойченко С. Н.⁵¹, Распутин В. В.², Раточка Я. Г.⁴³, Рафалюк О. И.²⁹, Ребенко О. Н.⁵², Руденко Д. Ю.⁷, Сабов И. И.⁴³, Сакевич Р. П.³⁶, Салада А. И.¹⁰, Сало В. М.²⁸, Сало С. В.¹⁷, Сводковская О. В.⁴, Семкович И. М.¹⁰, Сергейчук О. Л.², Сичкарук И. Н.²⁵, Скляр И. П.², Скоромная А. С.⁴, Скрипка А. В.¹, Совтус О. Ф.¹⁰, Соколов М. Ю.¹³, Соколов Ю. Н.¹³, Соломончук А. В.², Сопронок В. Д.¹², Сорохтей Л. В.¹⁰, Стратилат С. В.⁵², Сулимка М. Я.⁴⁰, Сухарев В. А.⁴⁸, Сыч А. А.⁴⁸, Тимаков А. Н.³², Томашкевич Ан. И.², Томашкевич Ар. И.², Топоровский И. А.²², Торія Р. Г.⁷, Узун Д. Ю.²¹, Филлипов И. Ю.⁵³, Фитьо О. Б.³⁹, Фуркало С. Н.¹⁸, Хасянова И. В.¹⁸, Христюк А. В.²⁵, Циганюк М. В.³³, Чайчук С. А.¹², Чвора Д. Л.⁵, Черначук Л. В.³⁸, Чернопиский С. Р.²⁹, Чубко В. И.¹⁹, Шабельянов А. В.³¹, Шарук А. В.²⁶, Шимкив А. П.⁴⁸, Шолудько Т. И.⁵², Ягенский А. В.²⁵, Янковская И. Ц.⁶ (150 участников)

Клиники — участники реестра

¹ г. Балта, КП «Балтская центральная районная больница»; ² г. Винница, КУ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии»; ³ г. Винница, Винницкая областная клиническая больница им. Н.И. Пирогова; ⁴ г. Днепр, Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии; ⁵ г. Днепр, КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»; ⁶ г. Житомир, КУ «Областная клиническая больница им. А.Ф. Гербачевского» ЖОС; ⁷ г. Запорожье, Областная клиническая больница; ⁸ г. Запорожье, Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний; ⁹ г. Ивано-Франковск, Клинический лечебно-диагностический центр «Сімедгруп»; ¹⁰ г. Ивано-Франковск, Центральная городская клиническая больница; ¹¹ г. Киев, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД; ¹² г. Киев, Александровская

Статья надійшла до редакції 15 серпня 2019 р.

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., пров. наук. співр., проф. кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. (44) 249-88-07. E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

© М.Ю. Соколов, 2019

клиническая больница; ¹³ г. Киев, ГУ «ННЦ „Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско“ НАМН Украины»; ¹⁴ г. Киев, Клиническая больница «Феофания», центр интервенционной кардиорадиологии; ¹⁵ г. Киев, ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии» МЗ Украины; ¹⁶ г. Киев, Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь»; ¹⁷ г. Киев, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины»; ¹⁸ г. Киев, Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины; ¹⁹ г. Киев, Областная клиническая больница; ²⁰ г. Киев, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; ²¹ г. Краматорск, КЛПУ «Городской онкологический диспансер»; ²² г. Кривой Рог, КУ «Криворожская городская больница № 9»; ²³ г. Кривой Рог, КУ «Криворожская городская больница № 2»; ²⁴ г. Кропивницкий, Кировоградский областной кардиологический диспансер; ²⁵ г. Луцк, КЗ «Луцкая городская клиническая больница»; ²⁶ г. Луцк, Волынская областная клиническая больница; ²⁷ г. Львов, Военно-медицинский клинический центр Западного региона; ²⁸ г. Львов, Коммунальная городская клиническая больница скорой медицинской помощи; ²⁹ г. Львов, Областной кардиологический центр; ³⁰ г. Мариуполь, Городская больница скорой медицинской помощи; ³¹ г. Николаев, Областная клиническая больница; ³² г. Одесса, «Университетская клиника» Одесского национального медицинского университета; ³³ г. Одесса, Лечебно-диагностический центр ООО «Святая Екатерина — Одесса»; ³⁴ г. Одесса, Медицинский центр кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ООО «Дом Медицины»; ³⁵ г. Одесса, Областная клиническая больница; ³⁶ г. Полтава, Областная клиническая больница; ³⁷ г. Полтава, Полтавский областной клинический кардиологический диспансер; ³⁸ г. Ровно, Областная клиническая больница; ³⁹ г. Ровно, Центральная городская больница; ⁴⁰ г. Сумы, КУ «Городская клиническая больница № 1»; ⁴¹ г. Тернополь, Городская коммунальная больница № 2; ⁴² г. Тернополь, Тернопольская университетская больница; ⁴³ г. Ужгород, Закарпатский областной клинический кардиологический диспансер; ⁴⁴ г. Харьков, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины»; ⁴⁵ г. Харьков, ГУ «ЦКБ ГП „Укрзалізниця“»; ⁴⁶ г. Харьков, КУОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»; ⁴⁷ г. Херсон, Городской центр сердца; ⁴⁸ г. Хмельницкий, Областная клиническая больница; ⁴⁹ г. Хуст, Центральная районная больница; ⁵⁰ г. Черкассы, КУ «Черкасская областная больница Черкасского областного совета»; ⁵¹ г. Черкассы, Областной кардиологический центр; ⁵² г. Чернигов, Черниговская областная больница; ⁵³ г. Чернигов, Городская больница № 2; ⁵⁴ г. Черновцы, Областной клинический кардиологический диспансер

Реестр перкутанных коронарных вмешательств (ПКВ) был создан в 2010 г. Всеукраинской общественной организацией «Ассоциация интервенционных кардиологов Украины». По состоянию на 15.09.2019 г. 19 ч 08 мин в Реестре полностью заполнены 129 384 протокола пациентов, которым проведена коронарография, ПКВ или обе процедуры одновременно. Сравнительный анализ работы клиник выявил, что за трехлетний период развития интервенционного сектора кардиологии Украины количество коронарографий у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца увеличилось на 70 % и составило в 2018 г. 40 964 (в 2015 г. — 24 111). Общий показатель проведения коронарных стентирований у всех категорий пациентов в 2018 г. составил 19 182, что на 96,5 % больше по сравнению с 2015 г. (9761). Анализ данных свидетельствует об увеличении в 2018 г. общего количества первичных ПКВ, проведенных пациентам с симптомами острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (STEMI), — 10 774, что на 103,3 % больше, чем в 2015 г. (5300). Это привело к практически двукратному увеличению количества первичных ПКВ на 1 млн населения (286 в 2018 г. и 142 в 2015 г.). Доля пациентов со STEMI в катетеризационных лабораториях от общего числа стентированных пациентов в Украине составила 56 %.

По сравнению со странами-членами Европейского общества кардиологов «дефицит» госпитализаций пациентов с симптомами STEMI уменьшился и в 2018 г. составил 14,6 % (общее количество госпитализированных со STEMI — 26 059), в 2015 г. — 20,6 % (23 954). За период наблюдения изменились показатели госпитальной летальности от острого инфаркта миокарда практически во всех областях Украины. Средняя летальность от острого инфаркта миокарда в 2018 г. составила 12,4 %, а в 2015 г. — 13,9 (то есть в 2018 г. в стационаре выжило на 801 пациента больше, чем в 2015 г.).

Таким образом, изменения за последние 3 года — это не случайный всплеск активности, а системные преобразования, которые стали возможны в результате совместной работы сотен врачей и администраторов.

Ключевые слова: перкутанные коронарные вмешательства, коронарография, реперфузионная терапия, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

В течение 9 лет (первый протокол был оформлен в апреле 2010 г.) в Украине существует Реестр перкутанных коронарных вмешательств (далее — Реестр). Предназначенный для сбора фактической клинической информации Реестр стал идеологической платформой для развития отечественной интервенционной кардиологии. Ежегодные публикации данных с августа 2013 г. по август 2017 г. [2—7] позволяют проследить этапы развития отрасли без искажения информации относительно каждой из клиник и приоритета участия в этом проекте.

В данной статье проанализированы изменения, произошедшие в интервенционной кардиологии Украины в период с 2015 по 2018 г. Почему именно за последние три года? Начало 2016 г. ознаменова-

но усилением активности в области системного развития интервенционной кардиологии. Подписан приказ МЗ Украины, основной целью которого было совершенствование кардиологической помощи в стране. В нем впервые введено понятие об «отделении интервенционной кардиологии и реперфузионной терапии». В результате внедрения новой системы централизованной закупки и распределения расходных материалов для проведения перкутанных коронарных вмешательств (ПКВ) пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) МЗ Украины значительно снизилась их стоимость, что позволило практически полностью обеспечить клиники всем необходимым для перкутанной реперфузии. Произошло беспрецедентное

обновление ангиографической техники (закупка более 40 новых ангиографических установок) для организации и развития реперфузионных центров. В результате произошли существенные изменения.

Реестровое наблюдение за пациентами остается важным инструментом, позволяющим оценить эффективность внедрения международных клинических протоколов в отечественную клиническую практику, заполнить пробелы официальной статистики и оценить произошедшие изменения. Реестр стал своеобразной лакмусовой бумажкой не только в отношении внедрения технологий реперфузии, а и готовности отечественной системы здравоохранения к переменам, в которых она так нуждается.

Электронные реестры используют в странах с разным уровнем развития экономики и медицины. Они остаются золотым стандартом оценки внедрения в клиническую практику современных достижений в разных отраслях медицины [8–11, 13, 15, 20, 22, 23, 27, 33].

По сложившейся традиции мы анализируем не только количество проведенных вмешательств, но и изменения летальности пациентов с ОИМ в разных областях Украины. Анализ некоторых данных стал возможным благодаря активному сотрудничеству главных областных кардиологов (см. специальную благодарность авторов в конце статьи) с Реестром.

В статье представлена следующая информация:

- сравнительный анализ данных Реестра ПКВ за 2015 и 2018 г.;
- сравнительный анализ деятельности реперфузионных центров;
- сравнительный анализ данных относительно проведения первичных ПКВ, использования методов фармакологической реперфузии, летальности от ОИМ по областям Украины за 2015 и 2018 г.

Общие сведения

об организации и ведении Реестра

Реестр ПКВ (<http://www.reestr-pci.org.ua>) был создан в 2010 г. Всеукраинской общественной организацией «Ассоциация интервенционных кардиологов Украины». Первый протокол был заполнен 12.04.2010 г. За прошедшие годы существенно изменилось количество участников. Так, в 2012 г. в работе Реестра принимали участие 66 врачей, в 2013 г. — 93, в 2014 — 112, в 2015 — 105, в 2016 — 113, в 2017 — 136, в 2018 г. — 150. С Реестром сегодня активно сотрудничают 54 участника. Каждый год к его работе подключаются новые клиники. В 2018 г. такими клиниками стали:

- Тернопольская Университетская клиника;
- Медицинский центр кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ООО «Дом Медицины», г. Одесса;
- Центральная районная больница, г. Балта;

- Черниговская областная больница;
- КП «Сумская городская больница № 1»;
- Центральная районная больница, г. Хуст;
- Винницкая областная больница им. Н. И. Пирогова (заполнение протоколов Реестра в этой клинике началось в 2019 г.).

Клиники — участники Реестра — расположены в 23 областях Украины. Заполнение протоколов происходит в режиме онлайн с локальных терминалов клиник на специально созданном центральном сервере.

Некоторые клиники не смогли заполнить все разделы предложенного в Реестре протокола обследования и лечения пациентов по разным причинам (нет распоряжения администрации клиник, большой объем пациентов, нехватка персонала для подобной деятельности и т. д.). Такие клиники мы называем «пассивными донаторами» (от лат. *donator* — даритель), а клиники, которые регулярно и в полном объеме заполняют данные протоколов Реестра, — «активными донаторами». В 2018 г. количество «активных донаторов» увеличилось. В настоящее время не полностью заполненными остаются около 20 % от общего числа протоколов. Мы компенсируем нехватку этих данных анализом ежегодных электронных опросников, полученных от всех «пассивных донаторов» Реестра. По состоянию на 15.09.2019 г. 19 ч 08 мин полностью заполнены 129384 протокола пациентов, которым проведена коронарография (КГ), ПКВ или обе процедуры.

Протокол Реестра построен по простой и понятной схеме и состоит из трех разделов. Первый раздел (данные до процедуры) включает:

- паспортные данные;
- формализованный диагноз пациента, информацию об основных факторах риска (табакокурение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия);
- первичные данные: показания для обследования/лечения (острый коронарный синдром (ОКС) с элевацией сегмента ST (STEMI), NSTEMI, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия и т. д.), время и особенности госпитализации, ангинозный статус пациента.

Во второй раздел участники вносят данные о проведении процедуры:

- результат КГ/ПКВ (доступ, расположение пораженных и стентированных сегментов, количество стенозов, процент сужения, длина, диаметр стентов и т. д.);
- использование дополнительных внутрисосудистых устройств (IVUS, FFR и т. д.);
- антикоагулянтная и антиагрегантная терапия во время вмешательства (название и дозы препаратов, длительность их назначения).

В третьем разделе содержатся данные об осложнениях процедуры (коронарных и периферических) и статусе пациента перед выпиской.

Данные о проведении коронарографии в 2015 и 2018 г. в центрах, зарегистрированных в Реестре

По данным сравнительного анализа, в 2015 г. в зарегистрированных в Реестре центрах были проведены 24 111 КГ, а в 2018 г. — 40 964, то есть на 70,0 % больше (рис. 1). Увеличение частоты использования инвазивной диагностики произошло практически во всех клиниках и регионах страны, что обусловлено как увеличением количества пациентов в центрах с достаточным опытом работы, так и открытием новых отделений, которые сразу подключились к работе Реестра (Александровская больница (Киев), научно-практический медицинский «Центр детской кардиологии и кардиохирургии» (Киев), Городской онкологический диспансер (Краматорск), Областной клинический кардиологический диспансер (Полтава), ДНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ДУС (Киев), областная больница (Чернигов), городская больница № 9 (Кривой Рог), центральная районная больница, отделение кардиологии (Балта), Университетская клиника (Тернополь), Медицинский центр кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии (Одесса), городская больница № 2 (Кривой Рог), Центральная районная больница (Хуст), городская больница № 1 (Сумы)).

Крупные кардиохирургические клиники по-прежнему выполняют такое количество диагностических процедур, что ежегодный прирост их количества в этих стационарах уже завершен. В дальнейшем увеличения количества КГ следует ожидать в региональных кардиологических центрах, что обеспечит более качественное обследование пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), создаст базу для внедрения реперфузионных перкутанных вмешательств там, где использование этой технологии еще не налажено.

Увеличение количества пациентов с известной коронарной морфологией будет способствовать развитию кардиохирургии в стране. Мы уверены, что в ближайшее время будет зафиксирован заметный рост частоты хирургических реваскуляризаций миокарда как в центрах с большим опытом работы, так и во вновь созданных. Во многих клинических ситуациях данные о состоянии коронарных артерий имеют важное значение, поскольку определяют тактику лечения, а рутинное использование инвазивной методики диагностики может существенно повысить качество лечения пациентов.

Данные о проведении перкутанных коронарных вмешательств в 2015 и 2018 г. в центрах, зарегистрированных в Реестре

За минувшие три года произошли изменения в отношении частоты проведения как диагностиче-

ских процедур, так и перкутанных вмешательств с имплантацией коронарных стентов, что является показателем не столько количественного, сколько качественного изменения работы отделений и центров интервенционной кардиологии. Анализ данных Реестра свидетельствует, что количество стентирований заметно возросло практически во всех клиниках страны (рис. 2). Особое внимание обращает активное развитие отделений в Харьковской, Полтавской и Житомирской областных больницах, Львовском, Днепровском, Черкасском и Краматорском кардиоцентрах, Александровской клинической больнице г. Киева и др. (см. рис. 2).

За 2018 г. коронарное стентирование выполнено 19 182 пациентам с ОИМ, нестабильной стенокардией и хроническими формами ИБС, что на 96,5 % (практически в два раза!) больше, чем в 2015 г., когда количество процедур составило 9 761 (см. рис. 2) [3].

Как и в прошлом году, увеличение количества стентирований происходило прежде всего за счет первичных вмешательств у пациентов с ОИМ. Эта тенденция (рост общего количества стентирований за счет urgentных пациентов) логична и свидетельствует о правильных тенденциях развития интервенционной кардиологии Украины, которые определяет Ассоциация кардиологов и Ассоциация интервенционных кардиологов Украины. Кроме того, бюджетная программа в областях, пополняющаяся местными бюджетами, направлена прежде всего на urgentную помощь пациентам со STEMI. Особое значение в этой ситуации имеет организация помощи таким пациентам по системе 24/7/365, в которой многие руководители клиник ошибочно не видят необходимости в связи с малым количеством urgentных пациентов в ночное время и выходные дни. По нашему мнению, такой подход меняет местами причину и следствие. В ночной период и выходные дни пациентов меньше именно потому, что клиника в это время не готова их принять. С началом круглосуточной работы количество пациентов существенно увеличится, оптимизируется использование государственных средств, эксплуатация оборудования станет более рациональной. При правильной организации работы не менее половины стентирований в центре должны проводиться пациентам с симптомами STEMI.

Анализ проведения перкутанных коронарных вмешательств у пациентов со STEMI в 2015 и 2018 г. в центрах, зарегистрированных в Реестре

Возможность проведения количественного и качественного анализа первичных ПКВ (пПКВ), вероятно, следует считать наиболее важным результатом работы Реестра. В соответствии с международными рекомендациями европейских и американских кардиологических ассоциаций (ESC, АНА,



Рис. 1. Количество пациентов, которым проведены диагностические коронарографии в клиниках Украины в 2015 и 2018 г.

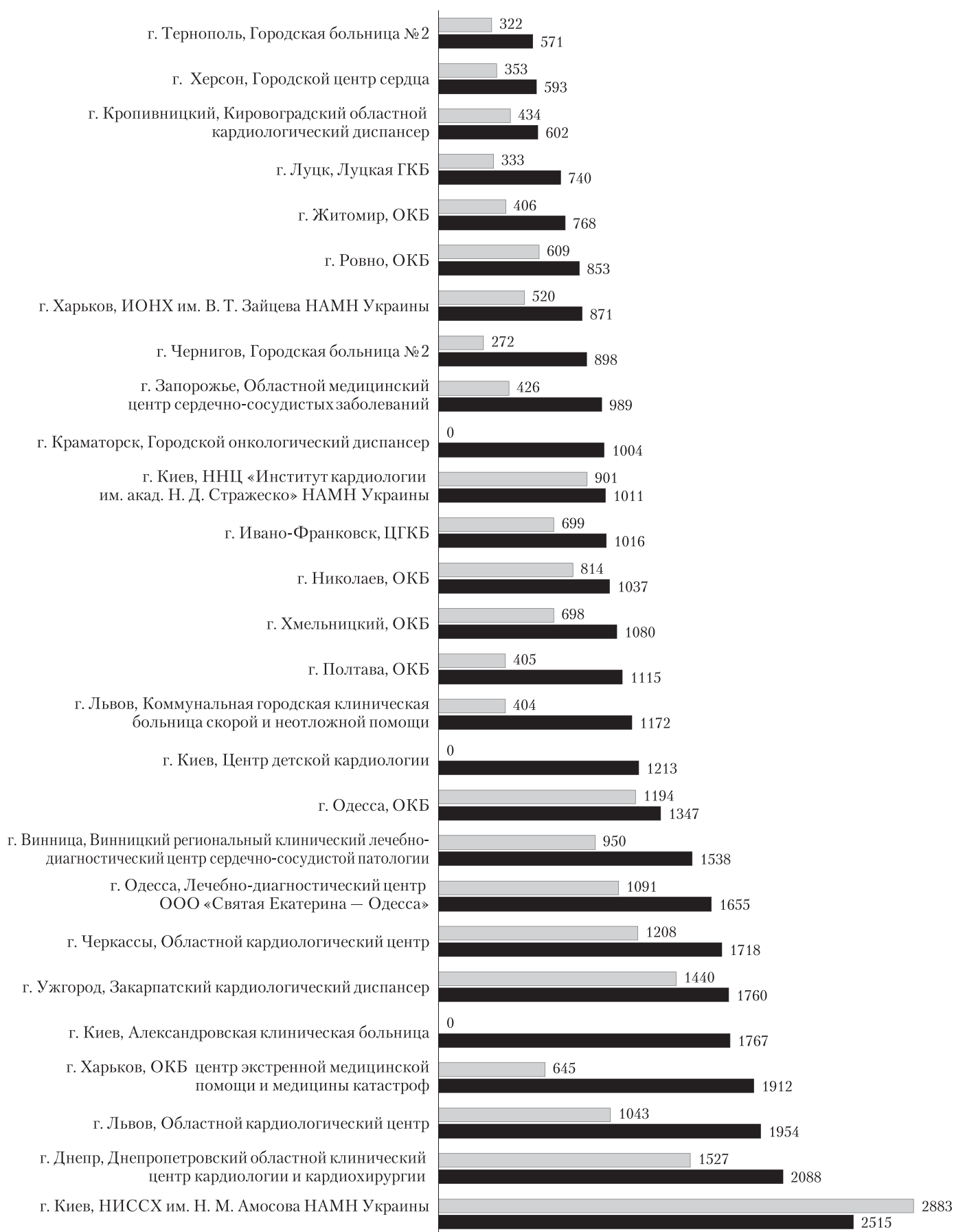


Рис. 1. Продолжение

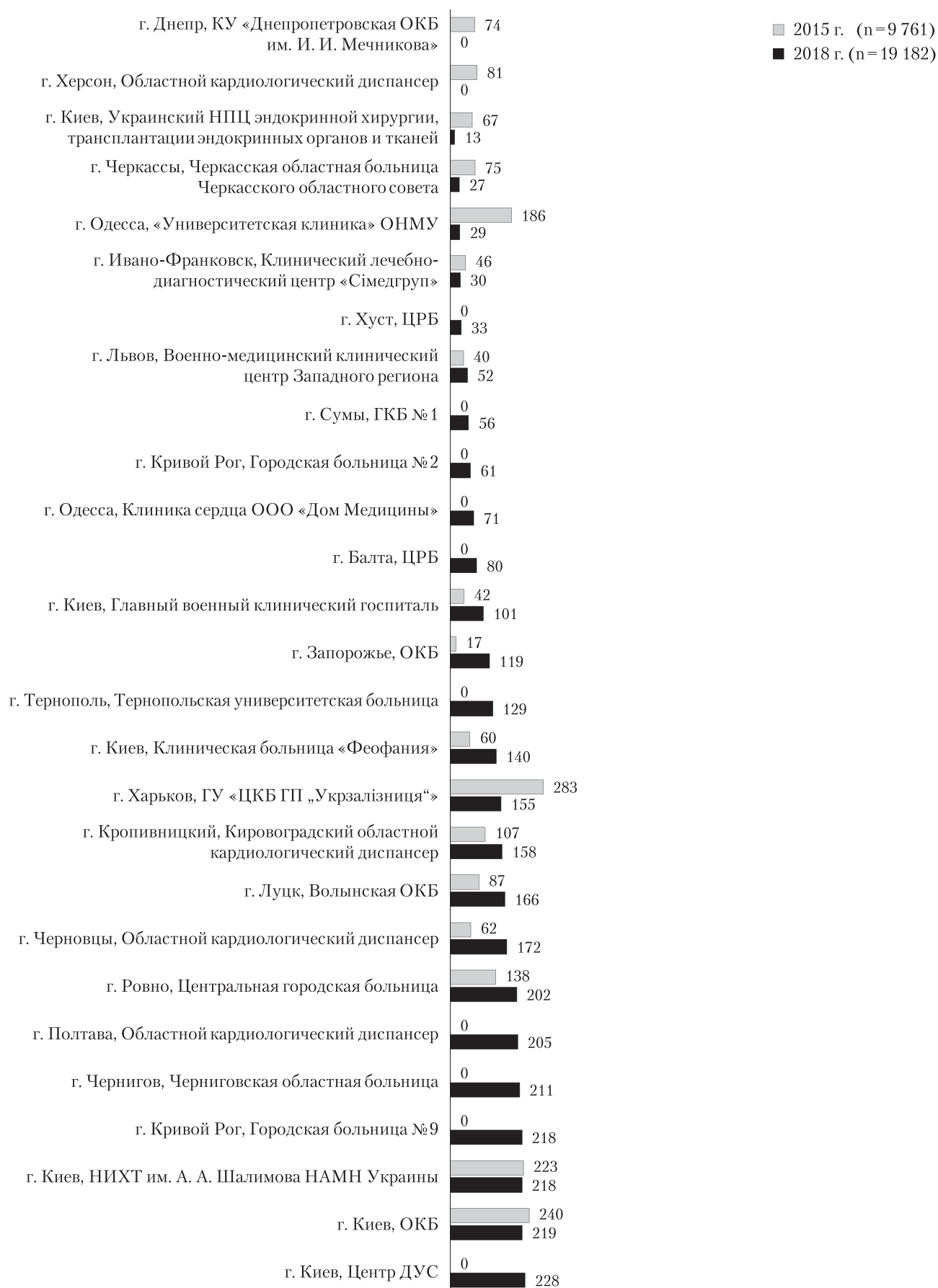


Рис. 2. Количество пациентов, которым проведены коронарные стентирования в клиниках Украины в 2015 и 2018 г.



Рис. 2. Продолжение

АСС и др.) механическая реперфузия с использованием первичного коронарного стентирования у пациентов со STEMI признана наиболее эффективным методом восстановления перфузии миокарда, достоверно снижающим летальность таких больных, особенно, если при выполнении в наиболее короткие сроки после первого контакта пациента с медицинским персоналом опытной бригадой специалистов [14, 16–18, 25, 26, 28–32]. Следовательно, оказание помощи пациентам со STEMI должно развиваться в направлении наиболее раннего их выявления и максимально быстрой доставки, с одной стороны, и повышения эффективности работы круглосуточных центров с возможностью проведения перкутанных реперфузионных процедур, с другой. Другими словами, для полноценной работы системы требуются системные изменения.

В современной кардиологии механическое открытие инфаркт-обусловившей артерии в максимально ранние сроки позволяет наиболее эффективно снизить госпитальную летальность и радикально улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с ОИМ. Однако основная проблема заключается не в выборе методики открытия артерии (эта методика уже определена — первич-

ное ПКВ), а в организации системы диагностики и своевременной доставки пациентов с ОИМ в специализированные клиники в максимально ранние сроки от появления симптомов. Важнейшим компонентом системы оказания помощи пациентам с ОКС является специально организованная и отлаженная до мелочей «Региональная реперфузионная сеть» [4, 15, 26, 28], которая должна включать (рис. 3):

- первичное звено: семейный врач, врач поликлиники, врач экстренной медицинской помощи, которые устанавливают диагноз ОКС;
- бригаду экстренной медицинской помощи, которая подтверждает диагноз и транспортирует пациента в специализированный стационар, где возможно проведение экстренной КГ и первичного стентирования (то есть реперфузионный центр (РЦ));
- РЦ с возможностью проведения пПКВ в режиме 24/7/365, в котором проводят реперфузионные вмешательства в первые часы от начала симптомов и осуществляют инвазивную диагностику «поздних» пациентов;
- кардиологический стационар для проведения кардиологической реабилитации после механической реперфузии через 3–4 дня после первичного стенти-

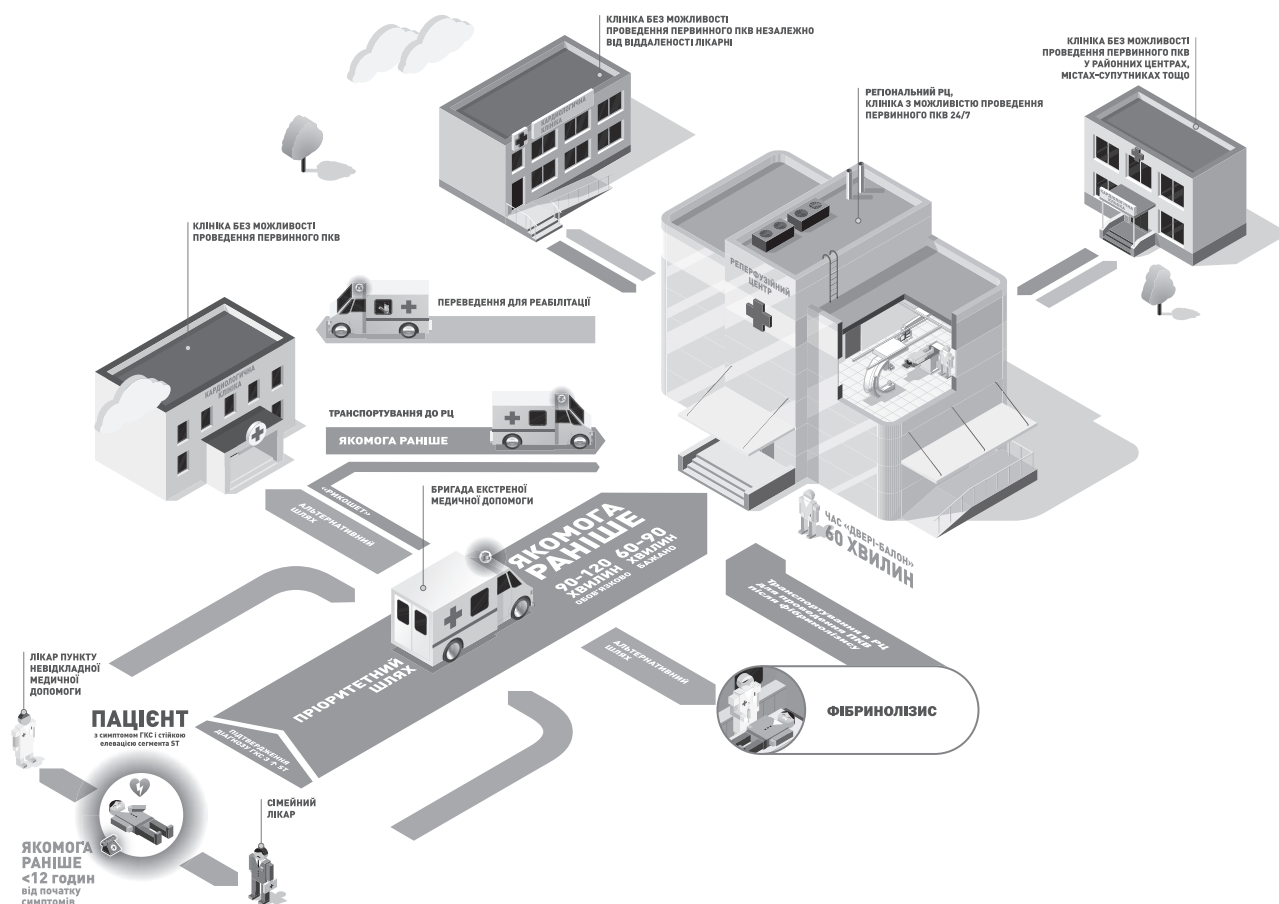


Рис. 3. Принципиальная схема функционирования «Региональной реперфузионной сети» в соответствии с современными стандартами оказания помощи пациентам с симптомами STEMI

рования, так как в РЦ не рационально длительно лечить полностью стабильных пациентов с ОИМ.

В 2018 г. в клиниках Украины было проведено 10774 пПКВ пациентам в первые часы от начала симптомов STEMI, что на 103,3 % больше, чем в 2015 г. до начала системных изменений в отрасли (рис. 4) [3]. Поскольку анализ ситуации в интервенционной кардиологии Украины проводится для предоставления информации для отчетов МЗ Украины и международным организациям, мы учитывали данные о пПКВ, проведенных в «Институте сердца» МЗ Украины, не участвующем в работе Реестра, полученные из официальных статистических отчетов 2015 и 2018 г.

При проведении анализа результатов Реестра не разделяли клиники на группы по количеству пациентов со STEMI, как в прошлые годы (см. рис. 4). За три прошедших года список лидеров пополнился клиниками, которые существенно, а в некоторых случаях — принципиально, изменили количество пПКВ у пациентов со STEMI.

Лидирующую позицию в 2018 г. занимала Харьковская областная больница, практически в пять раз (!) увеличившая объем вмешательств у пациентов со STEMI по сравнению с 2015 г. (812 и 157 пПКВ соответственно; см. рис. 4). Это хороший результат особенно для многопрофильной клиники. Хотелось бы услышать об опыте Харьковской клиники на ближайшем конгрессе кардиологов Украины, в частности об изменениях в системе доставки пациентов и организации лечебного процесса пациентов с ОИМ, позволивших принципиально изменить работу клиники за три года.

Также к числу лидеров относится Одесская областная больница, в которой в 2018 г. проведено 520 перкутанных реперфузий пациентам со STEMI, что на 13,3 % больше, чем в 2015 г. (451 пациент).

Значительно (на 45,8 %) увеличилось количество urgentных вмешательств в КЗ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии» (343 и 500 пПКВ в 2015 и 2018 г. соответственно). В новом отделении Александровской больницы г. Киева в 2018 г. смогли организовать активно действующую urgentную службу, которая позволила провести 465 пПКВ пациентам со STEMI уже в первый год работы. Существенные изменения в отношении количества (увеличение более чем в два раза) и качества реперфузионных перкутанных процедур произошли во Львовском кардиоцентре: 463 пациента со STEMI в 2018 г. по сравнению со 197 в 2015 г. Распределение расходных материалов в зависимости от числа проведенных экстренных стентирований позволило в 7 раз увеличить количество вмешательств у пациентов со STEMI в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины» (Харьков): 389 против 53 в 2015 г.

Для более точного анализа развития интервенционной кардиологической помощи пациентам с ОИМ в регионах Украины мы рассчитали количество первичных вмешательств на 1 млн населения (рис. 5), основываясь на официальных статистических данных [1]. Таким образом, можно сравнить полученные данные с соответствующими показателями стран ЕС [19, 31]. С этой целью использовали среднее количество пПКВ в Украине и недавно опубликованные данные о реперфузионной терапии ОИМ в 37 европейских странах [18].

По данным Реестра, в 2018 г. количество экстренных вмешательств у пациентов со STEMI в Украине достигло 286 на 1 млн населения. Но, на наш взгляд, тут важна не столько абсолютная величина этого показателя, сколько его динамика, характеризующая темп прироста количества пПКВ. С этой целью приводим данные о среднем количестве экстренных вмешательств у пациентов со STEMI по областям и в среднем по Украине за весь период публикации данных Реестра [2–7] по сравнению со «среднеевропейским» показателем, по данным Европейского общества кардиологии [18]. Напомним, что при первом анализе наших результатов количество пациентов, которым было проведено пПКВ, в среднем по Украине составило 75 на 1 млн населения (см. рис. 5А), что в 5 раз меньше «среднеевропейского» [7]. В 2014 г. оно возросло до 100 на 1 млн населения (рис. 5Б) [6], в 2015 г. — до 142 (рис. 5В) [3], в 2016 г. — до 204 (рис. 5Г) [4], в 2017 г. — до 220 (рис. 5Д) [5], в 2018 г. — до 286 (см. рис. 5Е). Для сравнения, в странах-участниках Европейского общества кардиологии в настоящее время в среднем проводят 373 пПКВ на 1 млн населения [18]. Таким образом, количество пациентов, которым провели первичное стентирование в клиниках Украины в первые 24 ч от начала симптомов за последние 3 года увеличилось почти в 3 раза.

Анализ данных Реестра последних лет свидетельствует об увеличении количества пПКВ у пациентов со STEMI, даже в пересчете на население отдельных областей (менее позитивные, но более реальные результаты). В некоторых областях с населением немногим более 1 млн при рациональном использовании достаточно одного РЦ [30, 31], а в многонаселенных областях (2–3 млн населения), даже при хорошо налаженной логистике это не обеспечит эффективного лечения пациентов.

В первую десятку лидирующих областей вошли Харьковская, Киевская (вместе с г. Киевом), Одесская, Черниговская, Волынская, Ровненская, Черкасская, Закарпатская, Винницкая, Хмельницкая и Полтавская. Регионов с системой госпитализации пациентов со STEMI в РЦ стало больше, чем в прошлом году, и их результаты с учетом количества обслуживаемого населения стали более одинаковыми относительно друг друга. Это свиде-

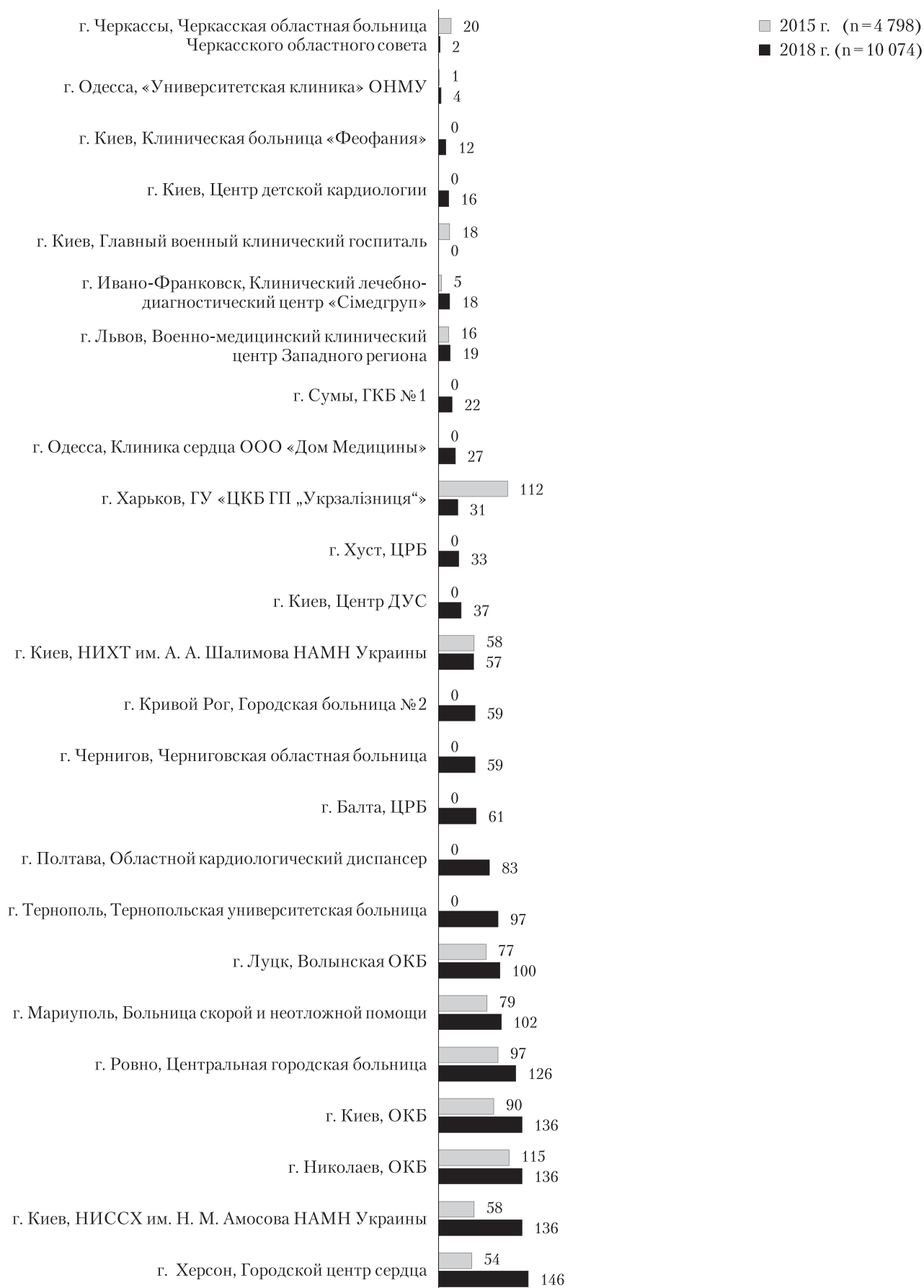


Рис. 4. Количество пациентов со STEMI, которым проведено экстренное коронарное стентирование в целях реперфузии в клиниках Украины в 2015 и 2018 г. К общим показателям Реестра добавлены данные клиники, не вошедшей в Реестр (см. текст)



Рис. 4. Продолжение

тельствует о росте эффективности «Региональных реперфузионных сетей» в регионах Украины (см. рис. 5Е), хотя их работа еще далека от идеальной. На протяжении последних лет в катетеризационных лабораториях Украины в среднем не менее 50 % коронарных стентирований проводят пациентам со STEMI, что полностью соответствует международным тенденциям, поскольку именно перкутанные вмешательства у ургентных пациентов приводят к оптимальному соотношению стоимости и эффективности лечения (рис. 6) [8].

Важным качественным показателем работы реперфузионной сети и системы экстренного оказания помощи пациентам со STEMI, который можно получить только при реестровом анализе результатов лечения и наблюдения за пациентами, считают время от начала симптомов до проведения реперфузионной терапии. Для точной и понятной картины изменений этого показателя мы приняли за основу расчетов 12-часовой интервал, являющийся обязательным «терапевтическим окном» для проведения реперфузионной терапии в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологии [4, 14]. Однако

основное правило доставки пациентов и проведения пПКВ — «чем раньше, тем лучше», поэтому этот 12-часовой интервал мы разбили на четыре временных отрезка.

За последние три года количество пациентов, которым было проведено пПКВ в первые 12 ч после появления симптомов STEMI, практически мало изменилось, и составило 85 % в 2015 г. и 88 % в 2018 г. При этом доля пациентов, поступавших в РЦ в идеальный для реперфузии период, то есть в первые 2 ч после появления симптомов, уменьшилась с 18 % в 2015 г. до 11 % в 2018 г. (рис. 7). На наш взгляд, это связано с тем, что РЦ увеличили охват территории, с которой происходит госпитализация пациентов, что, с одной стороны, уменьшило количество «идеальных» для реперфузии пациентов, с другой — существенно увеличило их общее количество. А как иначе оказать помощь большему количеству больных, если не госпитализировать их из более отдаленных территорий? Наиболее многочисленная группа пациентов со STEMI, поступавших в клинику в течение 2–4 ч после появления симптомов, за последние 3 года практически не изменилась (32 % в 2015 г.

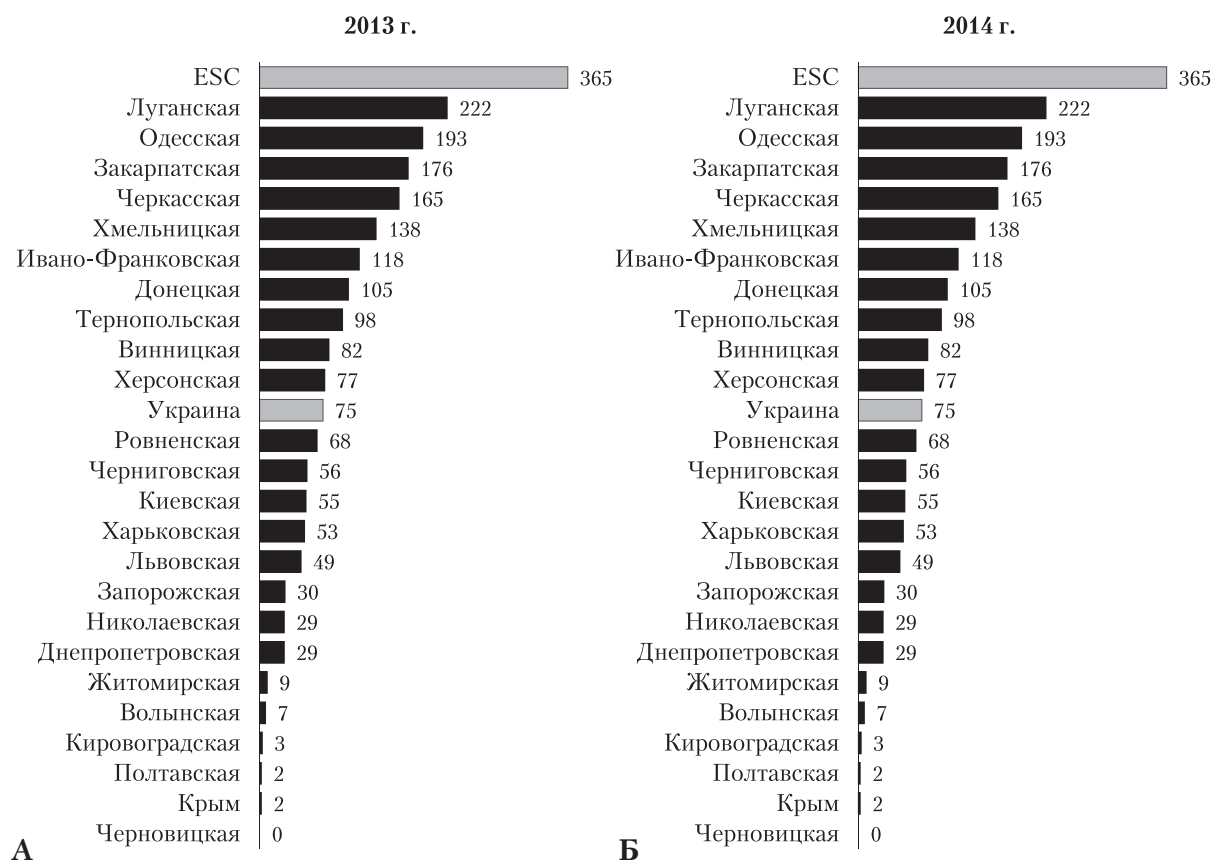


Рис. 5. Количество пациентов со STEMI, которым проводилось первичное стентирование в первые часы после начала симптомов ОКС, в 2016–2018 гг., на 1 млн населения. Использованы данные: Статистичний збірник «Регіони України» [1]; Европейского общества кардиологов (ESC) [18]. Анализ по количеству ПКВ у пациентов со STEMI проводился без учета Донецкой и Луганской областей и Крыма с 2014 года. При анализе данных первичных процедур в 2015–2018 гг. учитывались пациенты, которым проводили первичное стентирование в Институте сердца МЗ Украины (по данным статистических отчетов МЗ Украины)

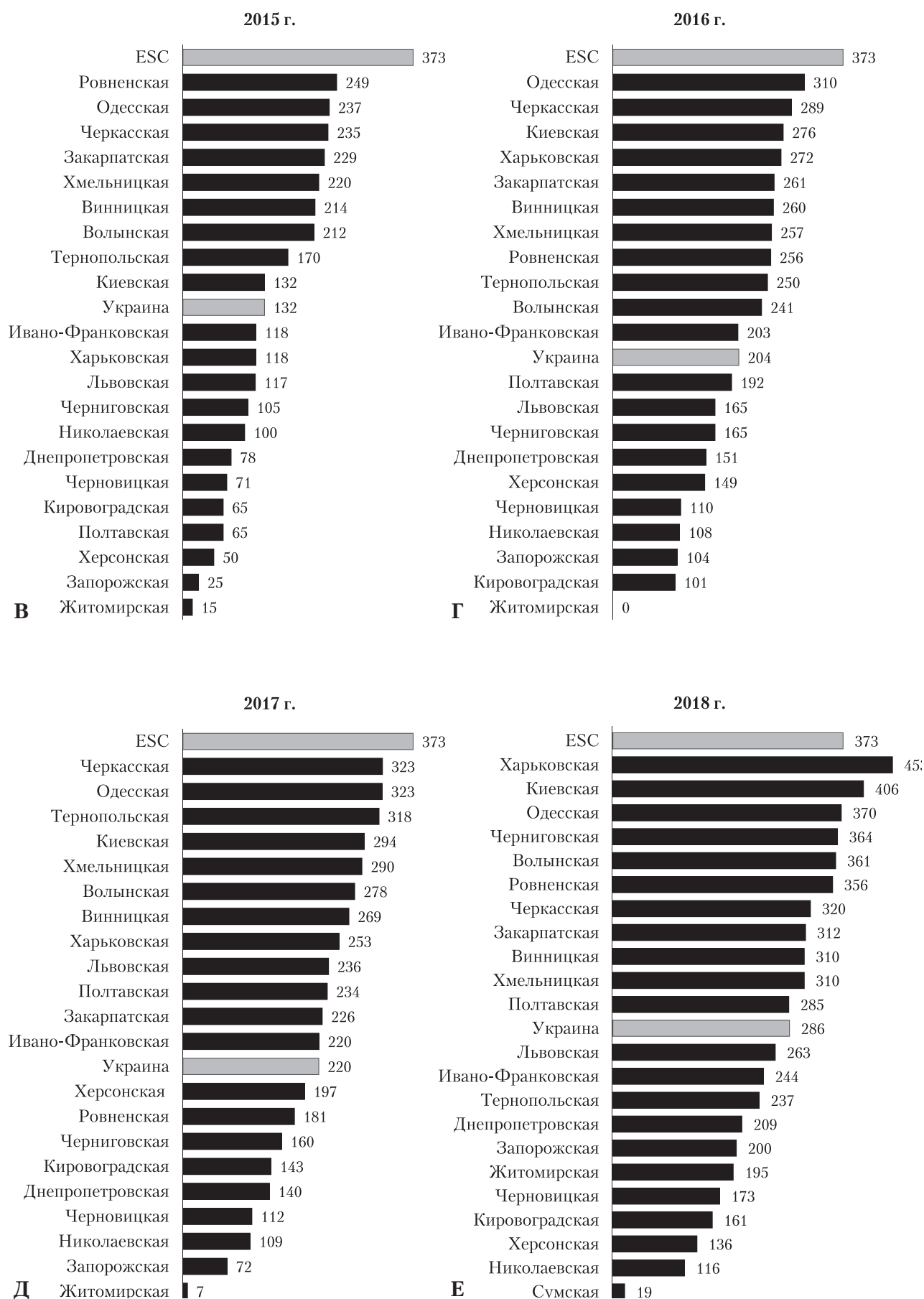
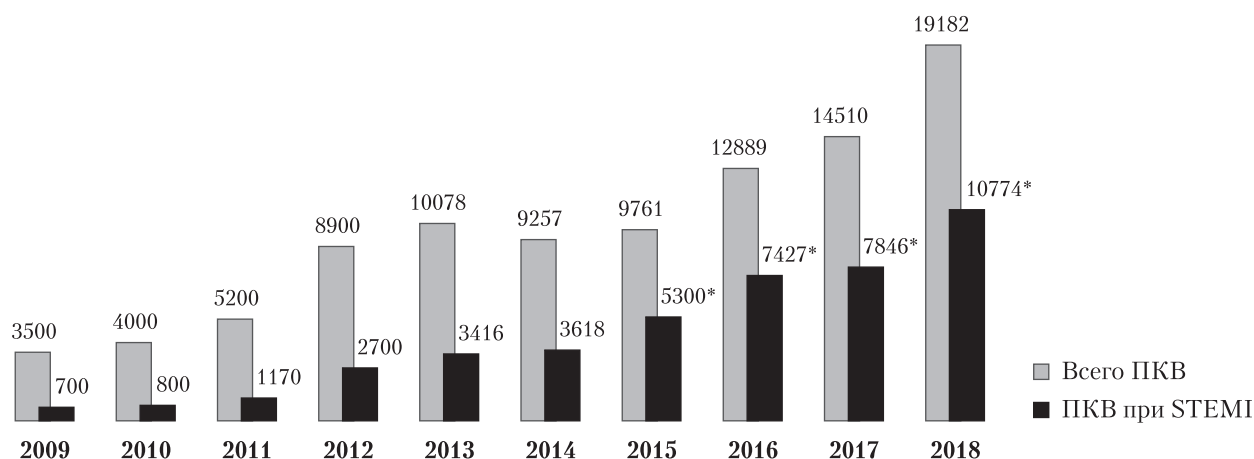


Рис. 5. Продолжение



* При анализе данных первичных процедур учитывались пациенты, которым провели первичное стентирование в Институте сердца МЗ Украины в 2017 г. (по данным статистических отчетов МЗ Украины)

Рис. 6. Общее количество перкутанных коронарных вмешательств и первичных перкутанных коронарных вмешательств, проведенных у пациентов со STEMI в клиниках Украины в первые часы после появления симптомов

и 30 % в 2018 г.; см. рис. 7). В то же время существенно возросло количество пациентов с ОИМ, доставленных в РЦ в течение 4–6 ч после появления симптомов (18 % в 2015 г. и 27 % в 2018 г., см. рис. 7), что соответствует требованиям к проведению реперфузионной терапии и, по нашему мнению, связано с длительностью транспортировки пациентов из отдаленных районов. Таким образом, в 2018 г. большинство пациентов, которым было проведено пПКВ, госпитализированы в период, когда реперфузионная терапия показана, но необходимо стремиться к более ранней реперфузии.

Именно для сокращения периода транспортировки и обеспечения «ранней» реперфузии пациентам со STEMI в настоящее время открываются новые РЦ (в том числе в некоторых центральных районных больницах), которые в ближайшие годы смогут увеличить количество экстренных вмешательств в максимально ранние сроки после появления симптомов ОИМ. Мы провели анализ возможностей

отечественных клиник, оснащенных ангиографическим оборудованием, которые работают в режиме 24/7/365 и проводят перкутанные реперфузионные процедуры пациентам с ОИМ (рис. 8). Программа по организации РЦ для лечения пациентов с ОИМ и закупке ангиографов для них стартовала в начале 2016 г. В течение трех последних лет правительством Украины совместно с местными бюджетами были закуплены и установлены 39 ангиографических установок. В 2015 г. работало 22 РЦ, четыре из которых не обеспечивали полностью круглосуточных дежурств (см. рис. 8А). В настоящий момент количество РЦ возросло до 50 (см. рис. 8Б). Каждый центр может обеспечить госпитализацию всех пациентов со STEMI с территории радиусом 70 км в первые два часа после контакта с медицинским персоналом в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению ОИМ [14]. На сегодняшний день около 90 % территории страны (см. рис. 8Б) находится в зоне действия современных РЦ, обеспечиваемых всем необходимым для проведения реперфузионной терапии при ОИМ.

Реестр ПКВ позволяет проанализировать многие параметры, но основным интегральным показателем усилий врачей, администраторов и организаторов региональной реперфузионной сети является госпитальная летальность. Именно ее снижение — основная задача и важнейший критерий эффективности системы оказания помощи пациентам с ОИМ. При сравнении госпитальной летальности пациентов со STEMI после проведения пПКВ в РЦ с общей статистикой летальности пациентов от ОИМ в клиниках Украины по данным главных областных специалистов (ОИМ — 40 202 пациента, в том числе 26 059 со STEMI) выявили разительное отличие (рис. 9). Летальность в группе пациентов, которым проведено первичное стентирование, ока-

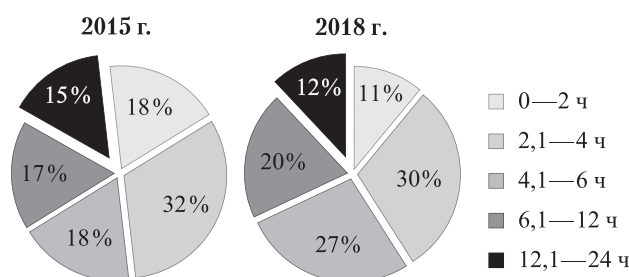


Рис. 7. Период от начала симптомов острого коронарного синдрома до проведения первичного стентирования по данным Реестра ПКВ в 2015 и 2018 г. с разбивкой на ранние (□ 0—12 ч) и поздние (■ 12,1—24 ч) сроки

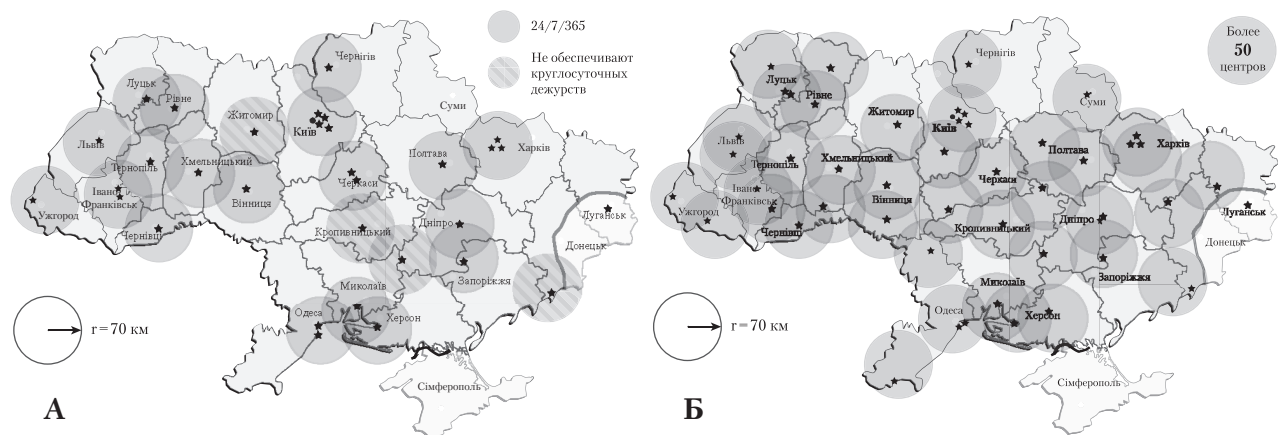


Рис. 8. Схема расположения реперфузионных центров на территории Украины в 2015 г. (А) и 2019 г. (Б). Радиус территории 70 км позволяет в большинстве случаев обеспечить доставку пациента в реперфузионный центр в течение 2 ч после первого контакта с медицинским персоналом (пояснение в тексте)

залась практически в три раза ниже, чем в целом среди пациентов с ОИМ в стационарах Украины – 4,7 и 12,3 % соответственно.

Опыт европейских клиник свидетельствует, что при отсутствии «искусственной селекции» пациентов летальность в стационаре должна составлять не менее 5–6 %, поэтому следует ожидать роста этого показателя в ближайшее время до этого уровня [14, 18]. Общую летальность в группе пациентов с ОИМ в стационарах Украины можно охарактеризовать как неприемлемо высокую, особенно с учетом того, что ее рассчитывают для пациентов с ОКС с элевацией и без элевации сегмента ST вместе. Это приводит к существенному искажению данных статистики и не позволяет реально оценить ситуацию без данных реестровых наблюдений. Кроме того, несомненные преимущества эндоваскулярных реперфузионных технологий нивелируются недостаточно эффективным лечением вне РЦ. Таким образом, чем больше пациентов с ОКС своевременно попадет в РЦ, тем ниже будет общая летальность в области. Для этого необходима система региональных реперфузионных сетей.

От «реперфузионного парадокса» к снижению летальности

Большинство кардиологов в Украине понимают, что оптимальная медикаментозная терапия и методики реваскуляризации не могут существовать изолированно друг от друга. Нельзя игнорировать современные «технологические отрасли» кардиологии и при этом считать себя прогрессивным врачом и, наоборот, представлять коронарное стентирование панацеей, без правильного использования лекарственных программ по вторичной сердечно-сосудистой профилактике или адекватной антиагрегантной терапии. Именно по этой причине уже



Рис. 9. Сравнительный анализ госпитальной летальности пациентов от ОИМ в Украине и пациентов со STEMI после первичных ПКВ в областях (общая статистика) и в реперфузионных центрах области в 2015–2018 гг.

около 10 лет два ключевых кардиологических общества (Европейское общество кардиологов и Европейское общество кардио-торакальных хирургов) совместно с Европейской ассоциацией перкутанных кардиоваскулярных вмешательств третий раз публикуют рекомендации по реваскуляризации миокарда [21]. Именно по этой причине с 2014 г. мы сочли необходимым открыть на базе Реестра дополнительные возможности для сбора данных о работе клиник, которые не участвовали в работе Реестра, при участии главных областных кардиологов.

В настоящее время у нас есть возможность проанализировать изменения, произошедшие в лече-

нии ОИМ за 3 последних года (таблица, рис. 10–12). В 2018 г. в Украине было зарегистрировано 40 202 случая ОИМ, в том числе 26 059 со стойкой элевацией сегмента ST. Сегодня возможен анализ результатов лечения пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST (STEMI) и без такового (NSTEMI). Длительное время эти два urgentных состояния формально объединяли в одну большую группу ОИМ, поскольку в период госпитализации большинству пациентов устанавливали именно такой диагноз. На 1 млн населения Украины в 2018 г. приходилось 1104 пациента с ОИМ (в 2015 г. — 1121). Однако известно, что госпитальная летальность

Т а б л и ц а

Результаты анализа основных показателей по диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST в областях Украины

Область	Население	ОИМ		ОКС с элевацией ST			Фибринолизис		Реперфузия		
		Абсолютное количество	На 1 млн населения	Абсолютное количество	Доля от всех ОИМ, %	На 1 млн населения	Догоспитальный	Госпитальный	Фибринолизис, %	Первичные ПКВ, %	Всех реперфузий, %
1 Винницкая	1 611 200	1 486	922	1 109	74,6	688	42	120	10,8	45,1	55,9
2 Волынская	1 038 600	907	873	681	75,1	656	37	47	6,9	55,1	62
3 Днепропетровская	3 289 100	5 014	1524	2 952	58,9	898	11	396	13,4	23,3	36,7
4 Житомирская	1 263 300	1 076	852	797	74,1	631	29	181	22,7	30,9	53,6
5 Закарпатская	1 254 000	1 052	839	750	71,3	598	15	19	2,5	52,1	54,7
6 Запорожская	1 775 000	2 208	1244	1 529	69,2	861	11	212	13,9	23,2	37,1
7 Ивано-Франковская	1 379 400	1 188	861	815	68,6	591	0	70	8,6	41,3	49,9
8 Киевская и г. Киев	4 632 593	5 002	1087	2 503	50	544	79	256	10,2	74,6	84,8
9 Кировоградская	981 200	1 289	1314	702	54,5	715	24	167	23,8	22,5	46,3
10 Львовская	2 520 100	3 531	1401	2 773	78,5	1100	10	94	3,4	23,9	27,3
11 Николаевская	1 167 600	1 023	876	717	70,1	614	50	164	22,9	19	41,8
12 Одесская	2 385 400	2 561	1074	1 734	67,7	727	0	93	5,4	50,9	56,2
13 Полтавская	1 450 400	1 551	1069	1 122	72,3	774	57	90	8	36,9	44,9
14 Ровненская	1 157 800	1 088	940	675	62	583	8	52	7,7	61	68,7
15 Сумская	1 130 800	1 250	1105	787	63	696	62	137	17,4	2,8	20,2
16 Тернопольская	1 070 100	1 000	934	668	66,8	624	11	29	4,3	38	42,4
17 Харьковская	2 721 600	2 695	990	1 630	60,5	599	193	267	16,4	75,6	92
18 Херсонская	1 071 100	967	903	703	72,7	656	5	161	22,9	20,8	43,7
19 Хмельницкая	1 303 800	1 609	1234	862	53,6	661	20	150	17,4	46,9	64,3
20 Черкасская	1 256 300	1 572	1251	1022	65	813	38	170	16,6	82,4	96,1
21 Черниговская	1 058 300	960	907	649	67,6	613	30	90	13,9	59,3	78,6
22 Черновицкая	905 400	1 173	1296	879	74,9	971	0	163	18,5	17,9	36,4
Итого	36 423 093	40 202	1 104	26 059	66,9	715	732	3 128	12,0	41,3	53,3

Основные показатели не включают данных Донецкой, Луганской областей и Крыма.

Данные были предоставлены главными внештатными кардиологами областных отделов здравоохранения с использованием ресурса Реестра ПКВ в январе-феврале 2019 г. Список главных областных кардиологов, которые участвовали в сборе информации, расположен в разделе «Благодарность».

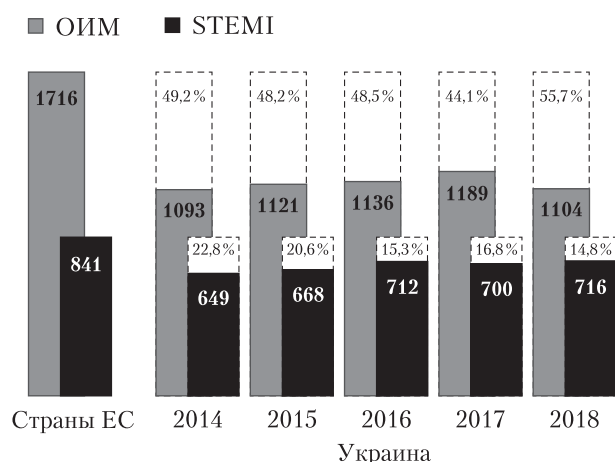


Рис. 10. Сравнительные показатели диагностики ОКС в 30 странах Европейского Союза [29] и в клиниках Украины (использованы показатели, представленные главными областными кардиологами с применением ресурсов Реестра ПКВ [3–7]). Причина различий в недостаточной госпитализации и несвоевременной диагностике

- ОКС с элевацией сегмента ST (без реперфузии)
- Первичное стентирование
- Фибринолизис (госпитальный и догоспитальный)

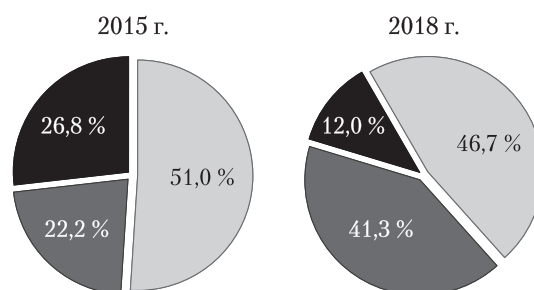


Рис. 11. Соотношение пациентов, которым проведена реперфузионная терапия (первичное стентирование и фибринолитическая терапия), и пациентов, которым реперфузионная терапия не проводилась в 2015 г. [6] и 2018 г. (по данным, представленным главными областными кардиологами с использованием ресурсов Реестра ПКВ)

- Все случаи реперфузии
- Фибринолитическая терапия
- Первичное стентирование

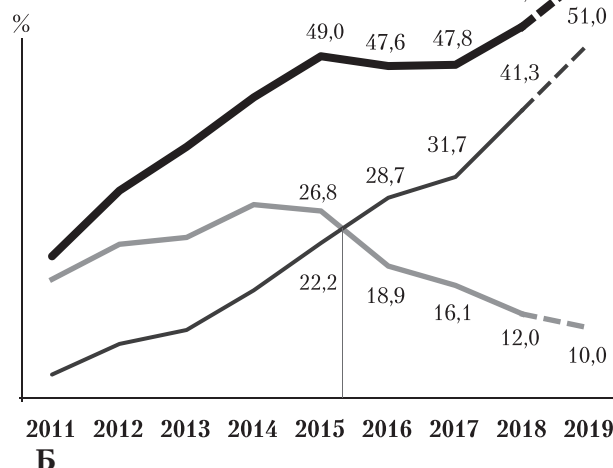
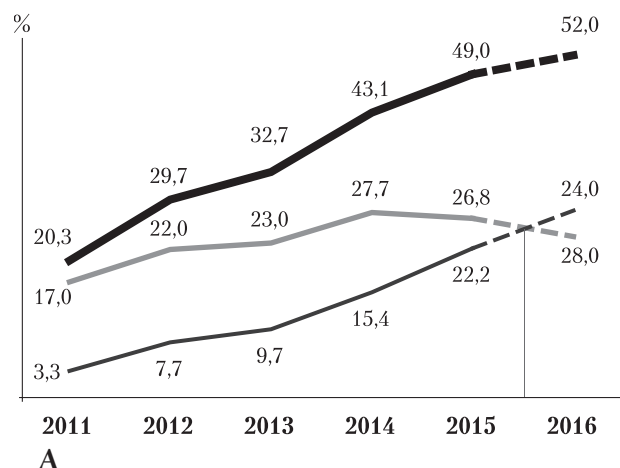


Рис. 12. Анализ использования двух методик реперфузионной терапии в Украине: А — в 2011–2015 гг. [2, 3, 6]; Б — в 2011–2018 гг. [2–7] (пунктиром обозначены ожидаемые показатели)

пациентов с NSTEMI приблизительно в четыре раза ниже, чем больных со STEMI [24, 26]. Таким образом, при совместной оценке результаты лечения NSTEMI «улучшают» результаты часто неадекватного лечения (даже без реперфузионной терапии) более сложных пациентов со STEMI. Если госпитальную летальность определять для каждой из указанных категорий пациентов отдельно, то показатели госпитальной летальности пациентов со STEMI в Украине приближаются к реальным и весьма далеки от европейских.

В сборе информации участвовали главные кардиологи областей Украины (список см. в разделе «Специальная благодарность авторов статьи»), которые в течение января–февраля 2019 г. собирали и вносили онлайн данные в заранее подготовленные разделы Реестра (см. таблицу, рис. 11, 12). В результате сравнительного анализа выявили, что количество пациентов со STEMI в Украине увеличилось с 668 на 1 млн населения в 2015 г. до 716 на 1 млн населения в 2018 г., следовательно, «отставание» в выявлении пациентов со STEMI с европей-

скими странами уменьшилось с 20,8% в 2015 г. до 14,8% в 2018 г. Это позитивная тенденция, свидетельствующая, что благодаря системным изменениям оказания кардиологической помощи удалось увеличить количество госпитализированных пациентов со STEMI. Практически за три года активной работы прирост частоты госпитализаций пациентов со STEMI в клиниках Украины составил 8,8%.

В 2015 г. реперфузионную терапию (как механическую, так и фармакологическую) получило 48,2% пациентов со STEMI, в 2018 г. — 53,3%, то есть на 5,1% больше. Однако наиболее важным достижением последних трех лет нам представляется не столько рост количества пПКВ, сколько качественные изменения реперфузионной терапии ОИМ в Украине. Основным методом реперфузии сейчас является наиболее эффективная жизнеспасающая методика восстановления проходимости инфаркт-зависимой артерии, а именно

первичное стентирование (см. рис. 11), а не фибринолитическая терапия. Этот факт подтверждает важную тенденцию внедрения современных стандартов лечения ОИМ в Украине. Мы надеемся, что после начала полноценной работы новых РЦ (а их количество за последние три года увеличилось практически вдвое!) внедрение современных стандартов лечения STEMI будет происходить еще более быстрыми темпами.

В 2018 г. количество пПКВ увеличилось по сравнению с 2015 г. практически вдвое (44,3 и 22,2% соответственно), что сопровождалось уменьшением количества фибринолитических процедур (см. рис. 11). Можно утверждать, что в Украине в настоящее время наблюдается явление, сопровождавшее реформирование системы оказания помощи пациентам со STEMI в других странах — так называемый реперфузионный парадокс, упомянутый нами в предыдущих публикациях [4–7]. Реперфузионный парадокс является примером практической реализации философского закона перехода количества в качество, а именно перехода от нечастых стентирований в 2011–2013 гг. и незаметных постепенных количественных изменений к изменениям качественным — принципиально другому способу реперфузии. Качественные изменения наступают не случайно, а закономерно вследствие накопления незаметных количественных, не постепенно, а быстро, в виде скачкообразного перехода («реперфузионный парадокс») от одного состояния к другому. В нашем случае — это полное признание преимуществ новой технологии реперфузионной терапии, которая качественно изменяет эффективность лечения.

На рис. 12 реперфузионный парадокс представлен графически. Мы расцениваем парадоксальный момент как перекрест двух графиков. С одной стороны, стагнация, а потом и уменьшение случаев фибринолитической терапии, а с другой — постепенное увеличение, а затем активный рост количества перкутанных реперфузий. Точка перекреста этих графиков представляет нам «точкой невозврата» (см. рис. 12), когда изменения необратимы. Эта точка обусловила выбор нами периода для анализа — 2015–2018 гг. (см. рис. 12А). Но еще важнее, что полностью подтвердились тенденции, предсказанные после прохождения реперфузионного парадокса (см. рис. 12Б), что свидетельствует о правильности выбранной стратегии, как и увеличение количества пациентов, которым проведена реперфузия. Такой же путь прошли все страны, которые меняли систему реперфузионной терапии в кардиологии [4, 12].

Подтверждением правильности изменений в обсуждаемой области кардиологии стало изменение госпитальной летальности пациентов с ОИМ практически во всех областях Украины. Если в 2015 г. этот показатель в среднем по стране состав-



Рис. 13. Сравнительный анализ госпитальной летальности пациентов со STEMI в областях Украины

лял 13,9 % [3], то в 2018 г. — 12,4 % (рис. 13). Учитывая, что ежегодное количество STEMI в 2018 г. по сравнению с 2015 г. увеличилось более чем на 2000, можно утверждать, что в клиниках Украины погибло от ОИМ на 801 пациента меньше.

Выводы

Сравнительный анализ работы клиник Украины, зарегистрированных в Реестре, выявил, что за трехлетний период развития интервенционного сектора кардиологии Украины количество коронарографий, проведенных у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца, увеличилось на 70 % и составило в 2018 г. 40 964 процедуры (в 2015 г. — 24 111). Это положительный шаг в направлении стандартизации подходов к оказанию медицинской помощи и приверженности к выполнению международных протоколов обследования и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Увеличение объема диагностических коронарографий привело к закономерному увеличению количества перкутанных коронарных вмешательств, выполненных в 2018 г. всем категориям пациентов, на 96,5 % по сравнению с 2015 г. (19 182 и 9761 процедура соответственно).

Анализ данных Реестра и информации статистического департамента МЗ Украины свидетельствует об увеличении в 2018 г. общего количества первичных перкутанных коронарных вмешательств, проведенных пациентам со STEMI, до 10 774, что на 103,3 % больше, чем в 2015 г. (5300 процедур) и соответствующем увеличении количества первичных перкутанных коронарных вмешательств на 1 млн населения (286 в 2018 г. и 142 в 2015 г.). Доля пациентов со STEMI от общего количества стентированных больных в Украине составила 56 %.

В целом показатели времени поступления для реперфузионной терапии пациентов со STEMI в Украине соответствуют основным мировым тенденциям в области лечения острого инфаркта миокарда. Однако за три года (с 2015 по 2018 г.) изменилось распределение пациентов по времени поступления в клинику после появления симптомов острого инфаркта миокарда: в первые 0–4 ч — 41 % (50 % — в 2015 г.), 4–6 ч — 27 % (18 % — в 2015 г.), 6–12 ч — 20 % (17 % — в 2015 г.), 12–24 ч — 12 % (15 % — в 2015 г.). Некоторое уменьшение доли «очень ранних» пациентов связано, вероятно, с увеличением территории, обслуживаемой РЦ, и общего количества больных.

По сравнению со странами ЕС уменьшился «дефицит» госпитализаций пациентов с симпто-

мами STEMI. В 2018 г. он составил 14,6 % (всего госпитализировано 26 059 пациентов со STEMI), в 2015 г. — 20,6 % (23 954 пациента).

За трехлетний период наблюдения изменились показатели госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда практически во всех областях Украины, составив в 2018 г. в среднем по стране 12,4 % (в 2015 г. — 13,9 %), что соответствует 801 спасенному пациенту.

Итак, изменения последних трех лет — это не случайный всплеск активности, а следствие системных преобразований, которые стали возможны в результате совместной работы сотен медицинских работников и администраторов. Надеемся, что главные изменения еще впереди.

Благодарность

Авторы статьи выражают специальную благодарность областным кардиологам, принявшим участие в сборе и анализе данных по реперфузионной терапии в Украине в 2018 г. (в алфавитном порядке):

Андриевская С. А. (г. Одесса, областная клиническая больница), Батог И. П. (г. Чернигов, Городская больница № 2), Вакуленко К. Е. (г. Полтава, областная клиническая больница), Васильковский В. В. (г. Хмельницкий, областная клиническая больница), Веришук Л. Л. (г. Ровно, областная клиническая больница), Вивчар Н. М. (г. Тернополь, городская коммунальная больница № 2), Галаган В. Н. (г. Житомир, областная клиническая больница), Гуленко А. М. (г. Днепр, областной диагностический центр), Дубчак А. Г. (г. Киев, областная клиническая больница), Журба С. В. (г. Черкассы, областной кардиологический диспансер), Кизима Л. М. (г. Кропивницкий, Кировоградский областной кардиологический диспансер), Маковейчук И. Е. (г. Черновцы, областной клинический кардиологический диспансер), Малиновский Я. В. (г. Запорожье, областной кардиологический диспансер), Марцovenko И. М. (г. Сумы, областной кардиологический диспансер), Москаленко О. В. (г. Херсон, областной кардиологический диспансер), Павлык С. С. (г. Львов, областной кардиологический центр), Распутин Л. В. (г. Винница, КЗ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии»), Саламатин С. Д. (г. Луцк, Волынская областная клиническая больница), Серик С. А. (г. Харьков, областная клиническая больница), Соскида Р. И. (г. Ужгород, Закарпатский кардиологический диспансер), Шабельянов А. В. (г. Николаев, областная клиническая больница), Якимчук В. М. (г. Ивано-Франковск, областная клиническая больница).

Анализ данных провел и подготовил к печати
М. Ю. Соколов

Литература

- Осауленко О. Статистичний збірник «Регіони України» 2013. — Державна служба статистики України, 2013.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: первые результаты анализа // Серце і судини. — 2013. — № 3. — С. 7—19.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: расширенный сравнительный анализ 2014—2015 гг., Региональные реперфузионные сети в Украине — динамика развития // Серце і судини. — 2016. — № 3. — С. 14—34.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: расширенный сравнительный анализ результатов 2016 года. Реперфузионный парадокс в Украине // Серце і судини. — 2017. — № 3. — С. 14—31.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: расширенный сравнительный анализ результатов 2016 и 2017 годов. От реперфузионного парадокса до снижения летальности // Серце і судини. — 2018. — № 3. — С. 9—27.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: расширенный сравнительный анализ, реперфузионная терапия в Украине, Сервей ПКВ — 2015 // Серце і судини. — 2015. — № 3. — С. 7—29.
- Соколов М. Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2012—2013 гг. // Серце і судини. — 2014. — № 3. — С. 7—20.
- Baz J. A., Pinar E., Albarrán A. et al. Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 17th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990—2007) // Rev. Esp Cardiol. — 2008. — Vol. 61 (12). — P. 1298—314.
- Brocco S., Fedeli U., Schievano E. et al. Effect of the new diagnostic criteria for ST-elevation and non-ST-elevation acute myocardial infarction on 4-year hospitalization: an analysis of hospital discharge records in the Veneto Region // J. Cardiovasc Med. (Hagerstown). — 2006. — Vol. 7 (1). — P. 45—50.
- Chiara A., Fresco C., Savonitto S. et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 393—405.
- Ferreira J., Monteiro P., Mimoso J. National Registry of Acute Coronary Syndromes: results of the hospital phase in 2002 // Rev. Port Cardiol. — 2004. — Vol. 23 (10). — P. 1251—1272.
- Gibson C., Pride Y., Frederick P. et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National 11. Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006 // Am. Heart J. — 2008. — Vol. 156 (6). — P. 1035—1044.
- Goldberg R. J., Spencer F. A., Fox K. A. A. et al. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events) // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 103. — P. 598—603.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2018. — Vol. 39. — P. 119—177.
- Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry) // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2398—2405.
- Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 13—20.
- Knot J., Widimsky P., Wijns W. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries // Euro Intervention. — 2009. — Vol. 5. — P. 299—309.
- Kristensen S. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011. — P. current status in 37 ESC countries // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35 (29). — P. 1957—1970.
- Lenzen M. J., Boersma E., Bertrand M. E. et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 1169—1179.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean 18. Basin in 2004 // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2285—2293.
- Neumann F. J., Miguel Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. — 2019. — Vol. 40. — P. 87—165.
- Pajunen P., Koukkunen H., Ketonen M. et al. The validity of the Finnish Hospital Discharge Register and Causes of Death Register data on coronary heart disease // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2005. — Vol. 12. — P. 132—137.
- Pipilis A., Andrikopoulos G., Lekakis J. et al., on behalf of the HELIOS group. Outcome of patients with acute myocardial infarction admitted in hospitals with or without catheterization laboratory: results from the HELIOS registry // Eur. J. Cardiovasc. Prevention Rehab. — 2009. — Vol. 16. — P. 85—90.
- Roffi M., Patrono C., Collet J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 267—315.
- Silber S., Albertsson P., Aviles F. F. M. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions — the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 804—847.
- Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2569—2619.
- Suessenbacher A., Doerler J., Alber H. et al. Gender-related outcome following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: data from the Asutrian Acute PCI Registry // Euro Interv. — 2008. — Vol. 4. — P. 271—276.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 2909—2945.
- Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial — PRAGUE-2 // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 94—104.
- Widimsky P., Fajadet J., Danchin N. et al. Stent 4 Life. Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care // Euro Interv. — 2009. — Vol. 4. — P. 555—557.
- Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31 (8). — P. 943—957.
- Widimsky P., Zelizko M., Jansky P. et al. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the «reperfusion network» of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 119. — P. 212—219.
- Widimsky P., Zelizko M., Jansky P. et al., on behalf of the Czech investigators. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the «reperfusion network» of different hospital types in the Czech Republic: Results of the CZECH Evaluation of acute Coronary syndromes in Hospitalized patients (CZECH) Registry // Intern. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 119. — P. 212—219.

Реєстр перкутанних коронарних втручань. Зміни за 2015—2018 рр. — випадковий сплеск активності чи системні перетворення?

Реєстр перкутанних коронарних втручань (ПКВ) створено у 2010 р. Всеукраїнською громадською організацією «Асоціація інтервенційних кардіологів України». Станом на 03.08.2019 р. 19 год 48 хв у Реєстрі повністю заповнено 127 498 протоколів пацієнтів, яким проведено коронарографію, ПКВ або обидві процедури одночасно. Порівняльний аналіз роботи клінік виявив, що за трирічний період розвитку інтервенційного сектора кардіології України кількість коронарографій у пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця збільшилася на 70 % і становила у 2018 році 40 964, що на 96,5 % більше порівняно з 2015 р. (9761). Аналіз даних свідчить про збільшення у 2018 р. загальної кількості первинних ПКВ, проведених пацієнтам із симптомами гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (STEMI), — 10 774, що на 103,3 % більше, ніж у 2015 р. (5300). Це призвело до практично дворазового збільшення кількості первинних ПКВ на 1 млн населення (286 у 2018 р. і 142 у 2015 р.). Частка пацієнтів зі STEMI у катетеризаційних лабораторіях від загального числа стентованих пацієнтів в Україні становила 56 %.

Порівняно з країнами-членами Європейського товариства кардіологів «дефіцит» госпіталізацій пацієнтів із симптомами STEMI скоротився і в 2018 р. становив 14,6 % (загальна кількість госпіталізованих зі STEMI — 26 059), у 2015 р. — 20,6 % (23 954). За період спостереження змінилися показники госпітальної летальності від гострого інфаркту міокарда майже в усіх областях України. Середня летальність від гострого інфаркту міокарда у 2018 р. становила 12,4 %, а в 2015 р. — 13,9 % (тобто у 2018 р. у стаціонарі вижило на 801 пацієнта більше, ніж у 2015 р.).

Таким чином, зміни за останні 3 роки — це не випадковий сплеск активності, а системні перетворення, які стали можливими в результаті спільної роботи сотень лікарів і адміністраторів.

Ключові слова: перкутанні коронарні втручання, коронарографія, реперфузійна терапія, гострий інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця.

Register of percutaneous coronary interventions. Are changes for 2015—2018 a casual splash of activities or system transformations?

The Register of Percutaneous Coronary Interventions (PCI) was created in 2010 by the all-Ukrainian non-governmental organization «Association of Interventional Cardiologists of Ukraine». As of 03.08.2019, 19 h 48 min, 127,498 patient protocols, who underwent coronary angiography, PCI or both procedures simultaneously, were completely filled in the Register. Comparative analysis of work of clinics revealed that during the three-year period of development of the cardiology intervention sector of Ukraine, the number of coronary angiography in patients with various forms of coronary heart disease increased by 70 % and amounted to 40,964 in 2018, which was 96.5 % more than in 2015 (9,761). Analysis of the data indicates that in 2018 the total number of primary PCIs performed in patients with symptoms of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI) was 10,774, which was 103.3 % more than in 2015 (5,300). This has led to a nearly twofold increase in the number of primary PCIs per 1 million of population (286 in 2018 and 142 in 2015). The proportion of patients with STEMI in catheterization laboratories was 56 % of the total number of patients with stents in Ukraine.

Compared to the member countries of the European Society of Cardiologists, the deficit of hospitalizations of patients with STEMI symptoms decreased and amounted to 14.6 % in 2018 (total number of hospitalizations with STEMI was 26,059); in 2015 it was 20.6 % (23,954). During the observation period, hospital mortality rates from acute myocardial infarction in almost all regions of Ukraine have changed. The average mortality rate for acute myocardial infarction in 2018 was 12.4 %, and in 2015 — 13.9 % (that is, in the hospital 801 more patients survived in 2018, than in 2015).

Thus, the changes over the last 3 years are not an accidental burst of activity, but systemic transformations made possible by the collaboration of hundreds of doctors and administrators.

Key words: percutaneous coronary intervention, coronary angiography, reperfusion therapy, acute myocardial infarction, coronary heart disease.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Прогностичне значення втрати маси тіла та його тканинних складових у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка



Л. Г. Воронков, К. В. Войцеховська,
С. В. Федьків, В. І. Коваль

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

Мета роботи — визначити прогностичне значення втрати маси тіла (МТ) та його тканинних складових у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Матеріали і методи. Обстежено 77 гемодинамічно стабільних пацієнтів віком 18–75 років із ХСН II–IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) із ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження та оцінку компонентного складу тіла за допомогою подвійно-енергетичної рентгівівської денситометрії.

Результати та обговорення. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від втрати МТ за останні 6 міс: перша група — втрата МТ $\geq 6\%$, друга група — втрата МТ $< 6\%$. Перша група мала статистично значущо гірший прогноз щодо виживання та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) порівняно з другою групою. Установлено прогностичну цінність щодо виживання індексу м'язової маси кінцівок та співвідношення нежирової м'якої тканини і зросту. Індекс жирової тканини та відсоток жирової маси тіла в осіб чоловічої статі статистично значущо впливали на ризик летального наслідку. Не виявлено прогностичної значущості показників мінеральної маси кісткової тканини щодо виживання пацієнтів та настання комбінованої критичної події.

Висновки. У пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 міс, низький індекс м'язової маси кінцівок та менша величина співвідношення нежирової м'якої тканини і зросту асоційовані з гіршим виживанням. Індекс жирової тканини та відсоток жирової тканини корелюють з виживанням у пацієнтів чоловічої статі. Показники кісткового компонента тіла не інформативні для прогнозу тривалого виживання та настання комбінованої критичної події у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, прогноз, склад тіла, денситометрія.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) належить до найбільш прогностично несприятливих патологічних станів та є однією з провідних причин смертності, госпіталізації та стійкої втрати працездатності [1, 15]. Відомо, що прогресування ХСН супроводжується втратою маси тіла (МТ), яка є чинником зниження виживання незалежно від інших важливих показників, таких як вік, функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської

Асоціації серця (NYHA), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [3, 4]. Європейське товариство кардіологів запропонувало такий критерій кахексії, як втрата МТ $\geq 6\%$ за попередні 6–12 міс [19]. Установлено, що смертність пацієнтів із серцевою недостатністю та прогресуючою втратою МТ може становити 50 % протягом 18 міс [25].

Процес зниження МТ у пацієнтів із ХСН супроводжується втратою м'язової, жирової та кісткової тканини [5]. Відомо, що втрата скелетної м'язової маси (саркопенія) призводить до розвитку слабкості, підвищеної втомлюваності й зниження працездатності [9, 23]. Поєднання втрати м'язової, жирової та кісткової тканини має місце у 5–15 % випадків ХСН [28], а смертність таких пацієнтів становить 20–30 % на рік [12].

Стаття надійшла до редакції 2 вересня 2019 р.

Катерина Віталіївна Войцеховська, аспірант
відділу серцевої недостатності
E-mail: e_voitsekhovskaya@ukr.net

© Л. Г. Воронков, К. В. Войцеховська, С. В. Федьків, В. І. Коваль, 2019

Клінічне та прогностичне значення МТ у пацієнтів з ХСН протягом багатьох років є предметом дискусій, особливо після опису так званого парадокса ожиріння. У здорових осіб підвищений індекс маси тіла (ІМТ) асоціюється зі зростанням ризику розвитку серцево-судинних захворювань [10], але величина ІМТ прямо пропорційно корелює з виживанням пацієнтів із серцевою недостатністю [7]. У більшості клінічних досліджень для оцінки складу тіла і визначення надмірної МТ або ожиріння у пацієнтів із ХСН використовують ІМТ. Проте надійність ІМТ як показника ожиріння сумнівна, оскільки він не відображає маси жирової тканини. Для отримання інформації про кількість жирової і м'язової маси найдостовірнішими є рентгеновські методи діагностики [14].

Феномен втрати МТ у пацієнтів із ХСН вивчали окремо для кожного тканинного масиву. Прогностичну роль втрати маси м'язової, жирової або кісткової тканини організму у пацієнтів з ХСН досліджено мало [13, 22].

Мета роботи — визначити прогностичне значення втрати маси тіла та його тканинних складових у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 77 гемодинамічно стабільних пацієнтів віком 18–75 років, з них 63 (81,8 %) чоловіки, із ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA з ФВ ЛШ ≤ 35 % (у середньому — $(26,44 \pm 0,72)$ %), котрих спостерігали на базі відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» у період з 2014 до 2019 р.

Етіологічним чинником розвитку ХСН у 65 (84,4 %) осіб була ішемічна хвороба серця (ІХС), у решти — дилатаційна кардіоміопатія. На супутню артеріальну гіпертензію страждали 62 (80,5 %) хворих, на цукровий діабет (ЦД) 2 типу — 15 (19,5 %), на постійну або персистуючу форму фібриляції передсердь — 45 (58,4 %). Інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі мали 29 (37,7 %) осіб.

Критерії незалучення у дослідження: вік понад 75 років, навмисна втрата МТ, набуті та вроджені вади серця, захворювання шлунково-кишкового тракту в стадії загострення, які обмежують можливість прийому їжі або спричиняють синдром мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреоз, ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу або тромбоемболія гілок легеневої артерії впродовж 3 міс до залучення у дослідження, запальні та рестриктивні ураження серця, інсулінозалежний ЦД, хронічне легеневе серце, хронічна ниркова недостатність V стадії, термінальна стадія печінкової недостатності, бронхіальна астма, хронічне обструктивне

захворювання легень III–IV стадії, онкологічні та гострі інфекційні захворювання.

Основне захворювання і наявність ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [2, 19]. Пацієнтів залучали у дослідження у фазі клінічної компенсації. Протокол дослідження схвалено етичним комітетом ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». В усіх пацієнтів отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам проводили двохфотонну рентгеновську денситометрію (DXA; прилад Hologic, Discovery Wi (S/N 85811) version 13.3) із визначенням жирової та нежирової м'якої тканини, мінеральної маси кісткової тканини. Для об'єктивної оцінки втрати жирової та нежирової м'якої тканини вимірювання були скориговані щодо зросту пацієнта. Розраховано індекси жирової маси та м'язової маси кінцівок, відсоток мінеральної маси кісткової тканини.

Пацієнтів розподілили на групи за величиною втрати МТ за останні 6 міс згідно з Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН [19]. Відомості щодо динаміки МТ за зазначений період отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів. Максимальний період спостереження становив 48 міс, середній час до настання комбінованої критичної події (смерть + госпіталізація) — 11,1 міс, до смерті — 11,6 міс.

Лікування пацієнтів здійснювали за стандартами Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів [2, 15]. Призначали діуретики, β -адреноблокатори (94,8 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або сартани (67,5 %), а також антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (90,9 %).

Для оцінки виживання стан хворих визначали методом телефонного опитування.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версія 23.0). Застосовували такі методи описової статистики, як точний критерій Фішера. Гіпотезу про статистичну значущість різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерія Манна—Уїтні. При нормальному розподілі даних визначали середнє арифметичне значення та середнє квадратичне відхилення, при розподілі, відмінному від нормального, — медіану, нижній та верхній квартилі. Для виявлення та оцінки сили зв'язків між параметрами використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для оцінки та порівняння двох кривих виживання, госпіталізації та настання комбінованої події — логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана—Мейера.

Т а б л и ц я

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від втрати маси тіла за останні 6 міс

Показник	Усі пацієнти (n = 77)	Втрата маси тіла ≥ 6 % (n = 34)	Втрата маси тіла < 6 % (n = 43)
Вік, роки	59,0 (53,0–67,5)	64 (56–69)	57 (51–66,0)*
Чоловіки	63 (81,8 %)	28 (82,4 %)	35 (81,4 %)
ІХС	65 (85,5 %)	29 (87,9 %)	36 (83,7 %)
ІХС у поєднанні з артеріальною гіпертензією	61 (80,3 %)	28 (84,8 %)	33 (76,7 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	11 (14,3 %)	5 (14,7 %)	6 (14,0 %)
Фібриляція передсердь	45 (58,4 %)	18 (52,9 %)	27 (62,8 %)
ІМ в анамнезі	29 (37,7 %)	14 (41,2 %)	15 (34,9 %)
ЦД	15 (19,5 %)	8 (23,5 %)	7 (16,3 %)
ХСН II класу за NYHA	31 (40,3 %)	2 (5,9 %)	42 (67,4 %)**
ХСН III–IV класу за NYHA	46 (59,7 %)	32 (94,1 %)	14 (32,6 %)**
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	80 (71–90)	78 (70–93)	82 (72–90)
САТ, мм рт. ст.	115 (110–120)	118 (105–120)	115 (110–120)
ФВ ЛШ, %	26 (23–31)	26 (21–31)	28 (23–33)
β-Адреноблокатори	73 (94,8 %)	32 (94,1 %)	41 (95,3 %)
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/сартани	52 (67,5 %)	24 (70,6 %)	28 (65,1 %)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	70 (90,9 %)	32 (94,1 %)	38 (88,4 %)

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні як медіана та нижній та верхній квартилі. Різниця щодо показників пацієнтів з втратою маси тіла ≥ 6 % статистично значуща: * p = 0,01; ** p < 0,001.

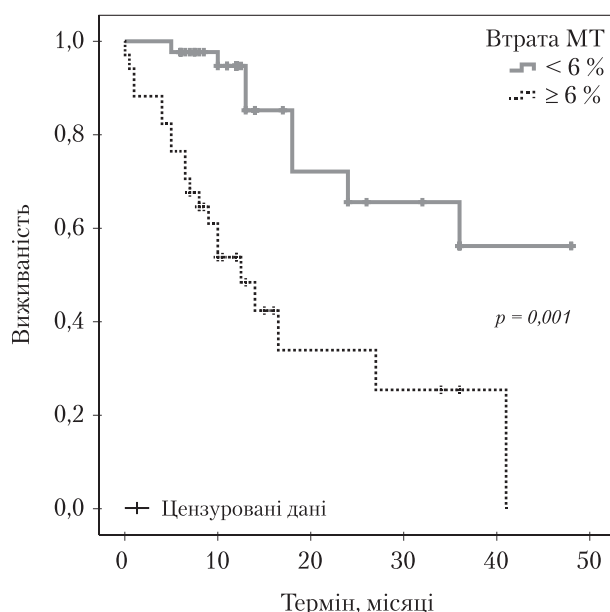


Рис. 1. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 35 % залежно від втрати маси тіла

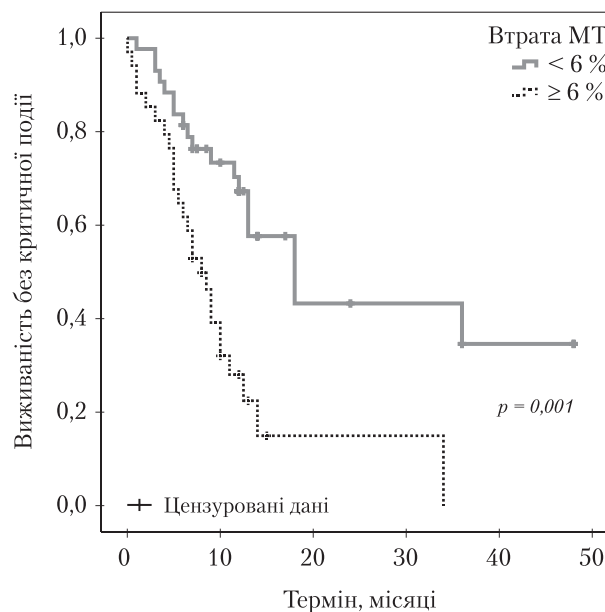


Рис. 2. Функції настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 35 % залежно від втрати маси тіла

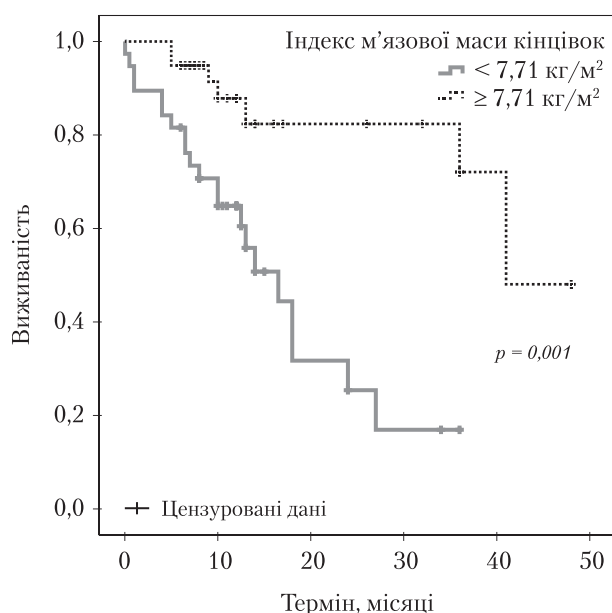


Рис. 3. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від індексу м'язової маси кінцівок

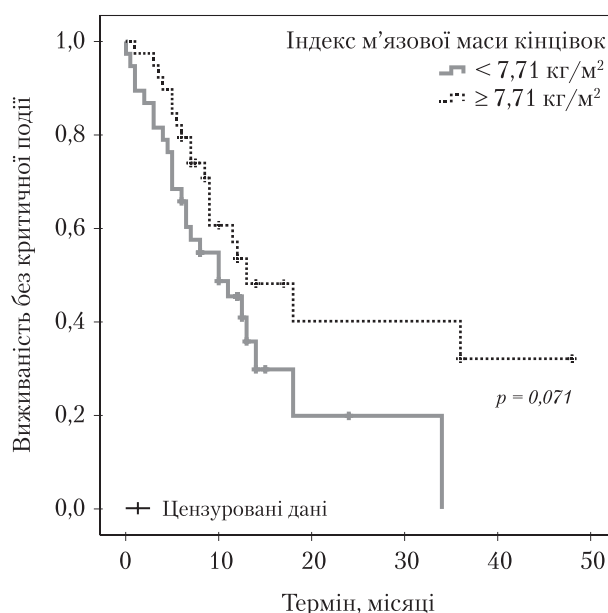


Рис. 4. Функції настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від індексу м'язової маси кінцівок

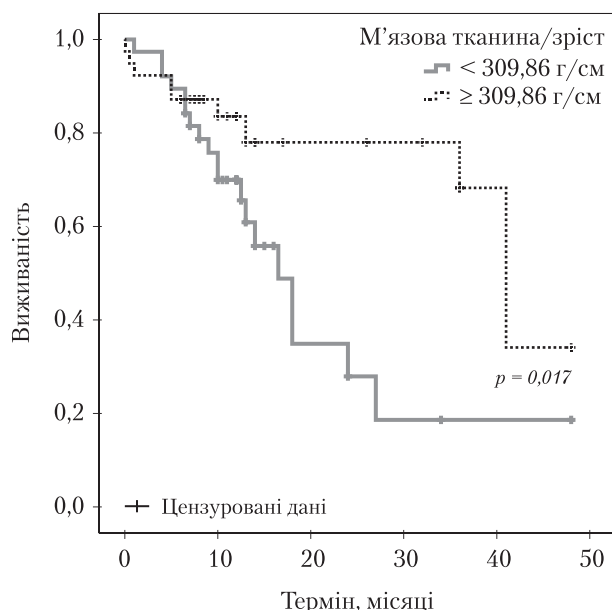


Рис. 5. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від співвідношення нежирової м'якої тканини і зросту

Результати

За результатами обстеження до 1-ї групи ввійшли 34 (44,2%) пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 міс, до 2-ї — 43 (55,8%) особи з втратою МТ $< 6\%$. Пацієнти обох груп були порівнянні за

віком, ФК за NYHA, ФВ ЛШ, етіологічними чинниками ХСН (ІХС або дилатаційна кардіоміопатія), наявністю фібриляції передсердь, ЦД, частотою ІМ, частотою серцевих скорочень, величиною систолічного артеріального тиску, ФВ ЛШ і схемою лікування. Пацієнти 1-ї групи були старшими і в них частіше виявляли III–IV ФК за NYHA (таблиця).

Пацієнти 1-ї групи мали статистично значущо гірший прогноз щодо виживання та настання комбінованої критичної події, ніж хворі 2-ї групи (рис. 1, 2). Після вирівнювання груп за віком різниці зберігалась.

За даними двохфотонної рентгенівської денситометрії в загальній вибірці пацієнтів медіана індексу м'язової маси кінцівок становила 7,71 кг/м², відношення нежирової м'якої тканини до зросту — 309,86 г/см, індексу жирової маси — 8,84 кг/м², індексу жирової маси у чоловіків — 8,15 кг/м², відсотка жирової маси тіла у чоловіків — 28,8%, мінеральної маси кісткової тканини — 3085 г, відсотка кісткової тканини — 3,68%, відношення мінеральної маси кісткової тканини до зросту — 17,47 г/см.

Вивчення прогностичної інформативності показників денситометрії проводили шляхом порівняння відповідних актуарних кривих у групах пацієнтів, сформованих за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи» ($n = 77$).

У пацієнтів з нижчим індексом м'язової маси кінцівок виявлено статистично значущо вищий ризик летального наслідку за відсутності різниці щодо настання комбінованої критичної події (рис. 3, 4).

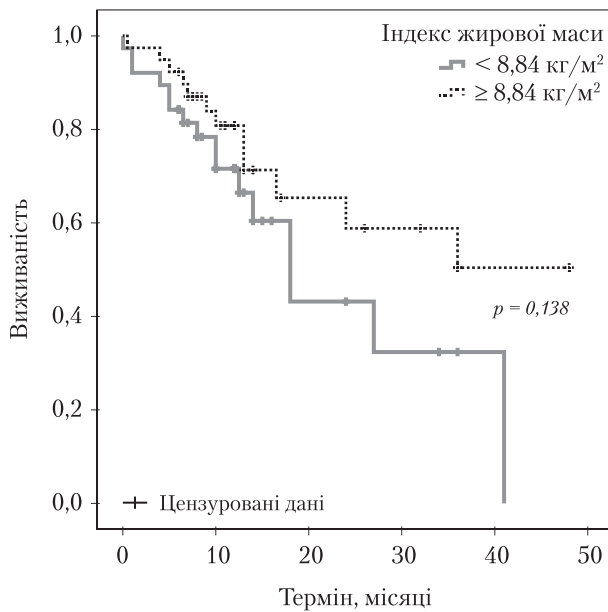


Рис. 6. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси

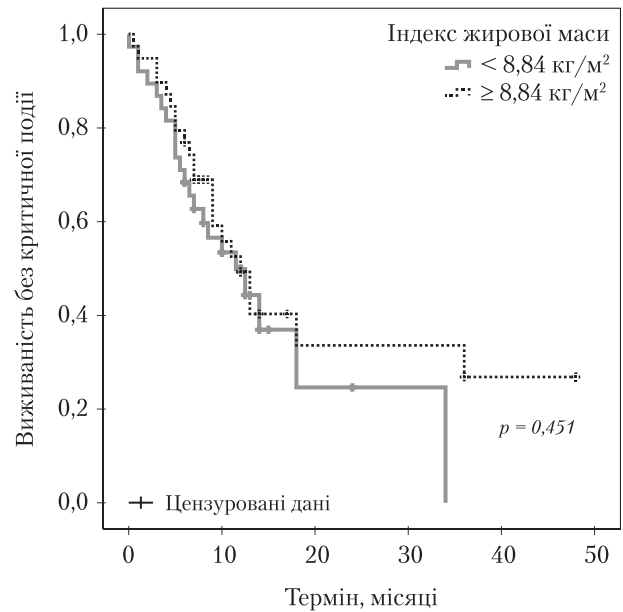


Рис. 7. Функції настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси

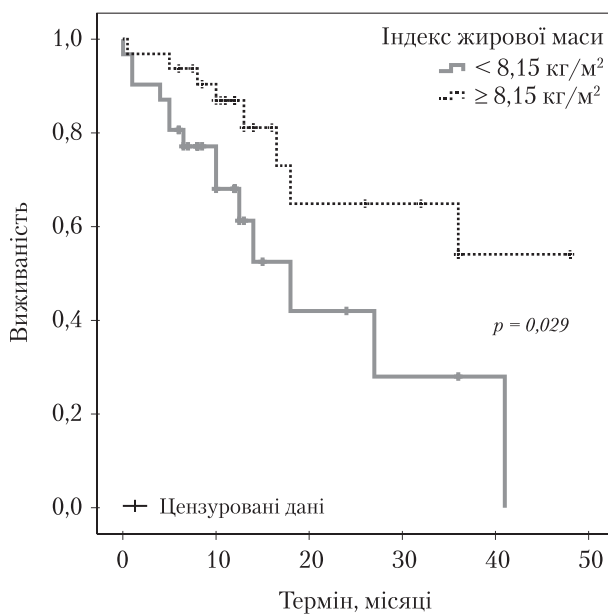


Рис. 8. Функції виживання осіб чоловічої статі із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси

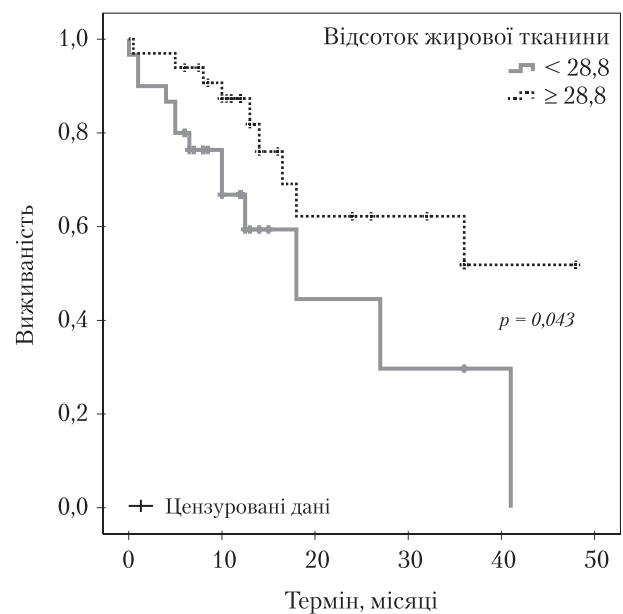


Рис. 9. Функції виживання осіб чоловічої статі із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від відсотка жирової маси тіла

Зменшення величини співвідношення нежирової м'якої тканини і зросту нижче за значення медіани продемонструвало прогностичну цінність щодо виживання (рис. 5).

Величина індексу жирової маси не впливала на прогноз щодо виживання та настання комбінованої критичної події в пацієнтів із ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ (рис. 6, 7). Однак у чоловіків ($n = 63$) виявили ста-

тистично значущо вищий ризик летального наслідку в групі осіб з нижчим індексом жирової тканини (рис. 8) і відсотком жирової маси тіла (рис. 9).

Не виявлено прогностичної значущості мінеральної маси кісткової тканини (рис. 10, 11), відсотка кісткової тканини (рис. 12, 13), співвідношення кісткової маси і зросту (рис. 14, 15) щодо виживання та настання комбінованої критичної події.

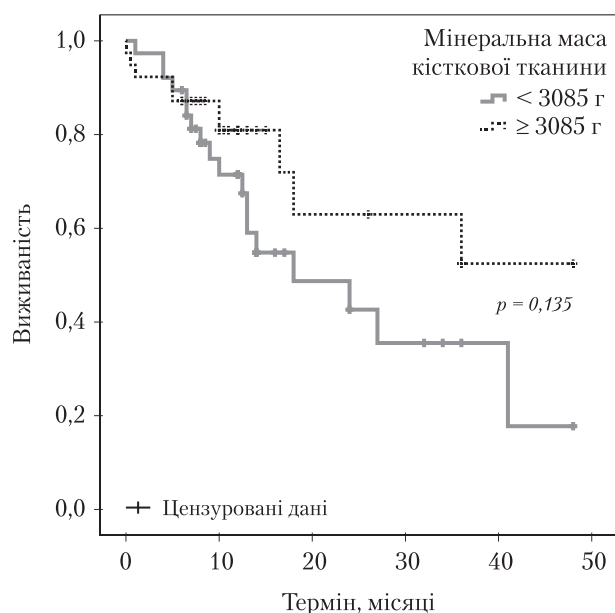


Рис. 10. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від мінеральної маси кісткової тканини

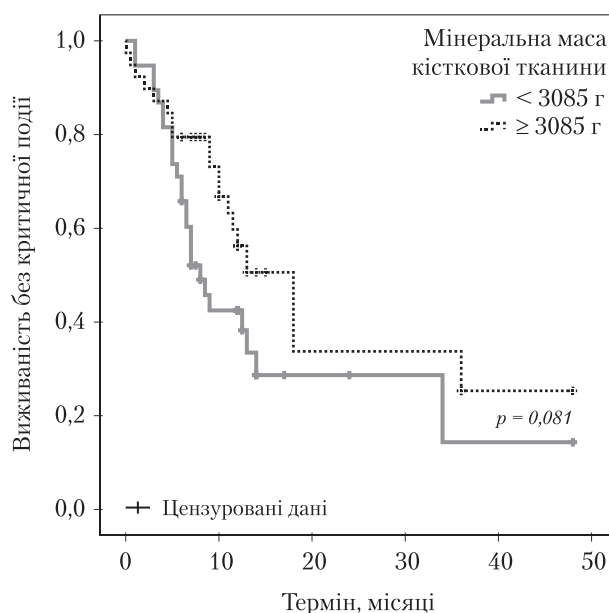


Рис. 11. Функції настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від мінеральної маси кісткової тканини

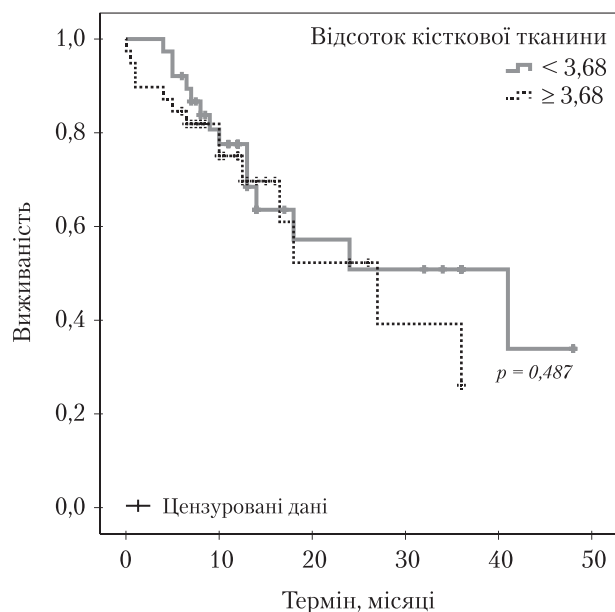


Рис. 12. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від частки кісткової тканини

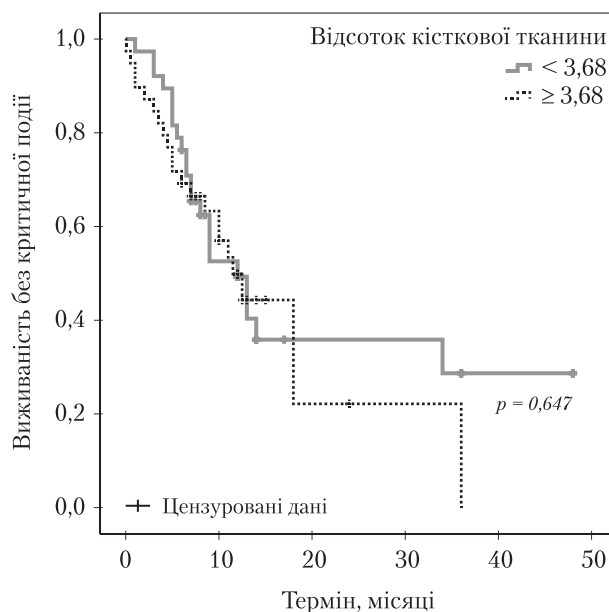


Рис. 13. Функції настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від частки кісткової тканини

Обговорення

Проведене дослідження підтвердило значну поширеність феномену втрати МТ серед пацієнтів із ХСН та низькою ФВ ЛШ, а також прогностичну значущість кахексії в таких пацієнтів [3], котра асоціюється як із гіршою виживаністю, так і з вищим показником госпіталізації. З огляду на

складність для лікарів оцінки динаміки маси тіла у пацієнтів із ХСН, провели аналіз показників денситометрії, які відображують процес кахексії та можуть бути об'єктивнішими його критеріями.

Установлено, що нижчі показники м'язової маси (індекс м'язової маси кінцівок, співвідношення нежирової м'якої тканини і зросту) у таких пацієн-

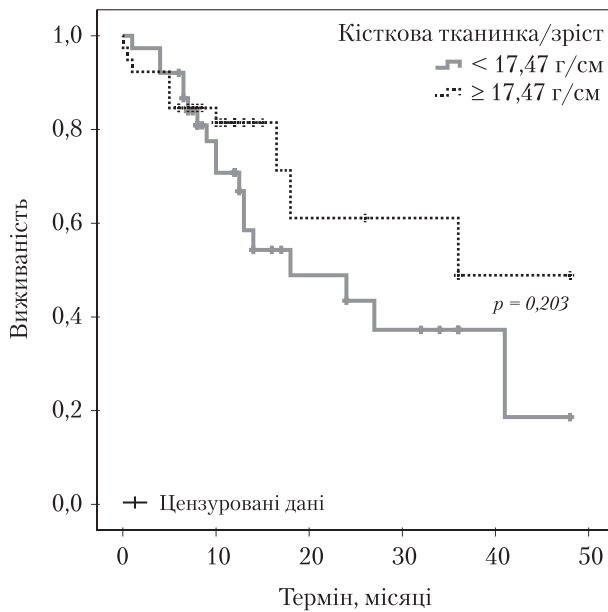


Рис. 14. Функції виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від співвідношення мінеральної маси кісткової тканини і зросту

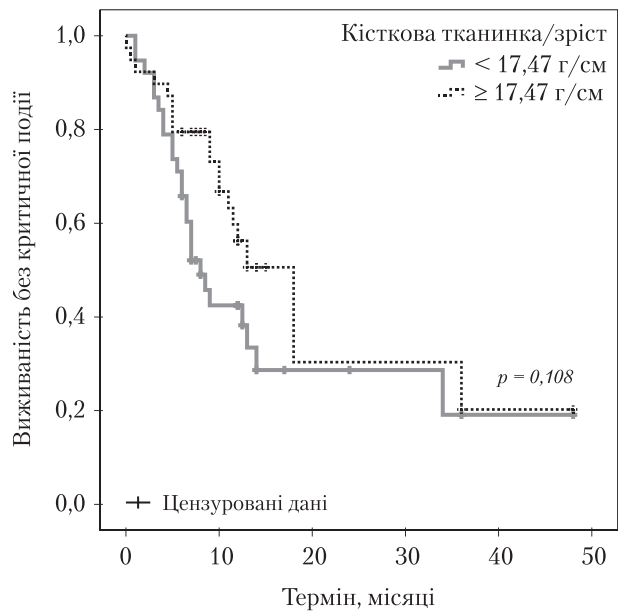


Рис. 15. Функції настання комбінованої критичної події у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ залежно від співвідношення мінеральної маси кісткової тканини і зросту

тів чітко асоційовані з гіршим прогнозом. Доведено зв'язок саркопенії з підвищеним ризиком смертності від усіх причин серед пацієнтів із ХСН [17, 24]. Патогенез саркопенії у хворих із ХСН є багатфакторним. Посилена нейрогуморальна активація, притаманна ХСН, призводить до втрати м'язової маси, оскільки ангіотензин II ініціює розпад білка за рахунок зниження активності інсуліноподібного фактора росту-1 [6], спричиняє посилення оксидантного стресу через активацію NADPH-оксидази [26], зниження апетиту через зміну експресії нейропептиду Y у гіпоталамусі [27] та підвищення синтезу цитокінів [29]. Збільшення вмісту маркерів запалення, таких як фактор некрозу пухлини α , С-реактивний білок та інтерлейкін-6, корелює зі зниженням м'язової маси та сили, що свідчить про важливу роль цього механізму у розвитку саркопенії [21]. Втрату м'язової маси у хворих із ХСН також спричиняють ендотеліальна дисфункція [8], зниження кровотоку в скелетних м'язах через зменшення серцевого викиду [11], зниження рівня анаболічних та збільшення рівня катаболічних гормонів [16]. Зниження м'язової маси може значною мірою зумовлювати зниження функціональних можливостей пацієнтів із ХСН.

Прогностична роль втрати жирової тканини у пацієнтів із ХСН є предметом дискусій, зокрема спричинена існуванням «парадоксу ожиріння». Дані метааналізу 9 обсерваційних досліджень ($n = 28\,209$) свідчать про зниження кардіоваскулярної смертності (на 19 та 40 % відповідно)

та смертності від усіх причин (на 16 і 33 %) протягом періоду спостереження 2,7 року в пацієнтів із ХСН, поєднаною з надмірною МТ або ожирінням, порівняно з особами з нормальним і низьким ІМТ [18].

ІМТ є найпоширенішим показником визначення надмірної МТ та ожиріння як в епідеміологічних дослідженнях, так і в клінічних випробуваннях. Його використовували для класифікації ожиріння у більшості досліджень, в яких виявлено парадокс ожиріння. Проте ІМТ не відображає фактичної кількості жирової маси, оскільки його точність обмежена в осіб з надлишковою МТ, а також у чоловіків та літніх осіб [14]. У нашому дослідженні використано показники жирової маси тіла, визначені за допомогою денситометрії, для вірогіднішої оцінки впливу ожиріння на прогноз.

Отримані результати підтвердили зв'язок більших показників жирової маси тіла (відсотка жирової маси тіла, індексу жирової маси) з кращим прогнозом виживання у чоловіків. Причини «парадоксу ожиріння» в пацієнтів із ХСН не з'ясовано. Деякі дослідники припускають захисний вплив збільшеного метаболічного резерву [13], нижчого рівня натрійуретичних пептидів, підвищеного вмісту ліпопротеїнів [20], здатних до зв'язування ліпополісахаридів, котрі стимулюють вивільнення запальних цитокінів.

Відсутність прогностичної цінності показників, які характеризують стан кісткової тканини, свідчить про те, що найчутливішими до прогресування ХСН є м'язова та жирова тканина.

Виявлена вірогідна прогностична інформативність показників денситометрії дає підставу рекомендувати її проведення у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ для стратифікації їх клінічного ризику в клінічній практиці.

Висновки

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ втрату маси тіла $\geq 6\%$ упродовж 6 міс, асоційовану з гіршим виживанням, виявлено у 44,2 % випадків.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — Л. В., С. Ф.;

збір та обробка матеріалу — К. В., В. К.; статистичне опрацювання даних, написання тексту — К. В.

Література

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 1. — С. 4–7.
2. Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 3. — С. 11–59.
3. Anker S., Negassa A., Coats A. et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // Lancet. — 2003. — Vol. 361 (9363). — P. 1077–1083.
4. Anker S., Ponikowski P., Varney S. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1050–1053. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
5. Anker S. D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia // International Journal of Cardiology. — 2002. — Vol. 85 (1). — P. 51–66. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00233-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00233-4).
6. Brink M., Price S., Chrast J. et al. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142 (4). — P. 1489–1496.
7. Curtis J. P., Selter J. G., Wang Y. et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165 (1). — P. 55–61.
8. Dos Santos M. R., Saitoh M., Ebner N. et al. Sarcopenia and endothelial function in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF) // J. Am. Med. Dir. Asso. — 2017. — Vol. 18. — P. 240–245. DOI:10.1016/j.jamda.2016.09.006.
9. Kato A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure // Future Cardiol. — 2013. — Vol. 9 (6). — P. 767–770. doi: 10.2217/fca.13.74.
10. Kenchaiah S., Evans J. C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347 (5). — P. 305–313.
11. Kim J., Lang J. A., Pilania N., Franke W. D. Effects of blood flow restricted exercise training on muscular strength and blood flow in older adults // Exp. Gerontol. — 2017. — Vol. 99. — P. 127–132. DOI:10.1016/j.exger.2017.09.016.
12. Konishi M., Ishida J., Springer J. et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers // ESC Heart Fail. — 2016. — Vol. 3 (3). — P. 145–151. doi: 10.1002/ehf2.12103.
13. Lavie C. J., Mehra M. R., Milani R. V. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 5–7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi055.
14. Lavie C. J., Milani R. V., Ventura H. O., Romero-Corral A. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the «obesity paradox» // Mayo Clin. Proc. — 2010. — Vol. 85 (7). — P. 605–608. doi: 10.4065/mcp.2010.0333.
15. Mosterd A., Cost B., Hoes A. W. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1318–1327. DOI: 10.1053/ehhj.2000.2533.
16. Onder G., Liperoti R., Russo A. et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iLSIRENTE study // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 291. — P. E829–E834.
17. Onoue Y., Izumiya Y., Hanatani S. et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure // Int. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 215. — P. 301–306.
18. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // Am. Heart J. — 2008. — Vol. 156 (1). — P. 13–22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
19. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 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. — 2016. — Vol. 37 (27). — P. 2129–2200.
20. Rauchhaus M., Coats A. J. S., Anker S. D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis // Lancet. — 2000. — Vol. 356 (9233). — P. 930–933.
21. Schaap L. A., Pluijm S. M., Deeg D. J. et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2009. — Vol. 64. — P. 1183–1189.
22. Springer J., Anker S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017 // ESC Heart Failure. — 2017. — Vol. 4. — P. 492–498. DOI: 10.1002/ehf2.12237.
23. Szulc P., Feyt C., Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture—the STRAMBO study // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. — 2016. — Vol. 7 (3). — P. 299–311. doi: 10.1002/jcsm.12066.
24. Von Haehling S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature // ESC Heart Fail. — 2018. — Vol. 5 (6). — P. 1074–1082. doi: 10.1002/ehf2.12388.
25. Von Haehling S., Anker S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2010. — Vol. 1. — P. 1–5.
26. Wei Y., Sowers J., Nistala R. et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281 (46). — P. 35137–35146.
27. Yoshida T., Semprun-Prieto L., Wainford R. et al. Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus // Endocrinology. — 2012. — Vol. 153 (3). — P. 1411–1420. DOI:10.1210/en.2011-1764.
28. Zamboni M., Rossi A., Corzato F. et al. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly // Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets. — 2013. — Vol. 13 (1). — P. 58–67.
29. Zhang L., Du J., Hu Z. et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20 (3). — P. 604–612. DOI:10.1681/ASN.2008060628.

Прогностическое значение потери массы тела и его тканевых составляющих у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Л. Г. Воронков, Е. В. Войцеховская, С. В. Федькив, В. И. Коваль

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

Цель работы — определить прогностическое значение потери массы тела (МТ) и его тканевых составляющих у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Обследованы 77 гемодинамически стабильных пациентов в возрасте 18–75 лет с ХСН II–IV функционального класса по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Всем пациентам проводили общеклинические обследования и оценку компонентного состава тела с помощью двойной энергетической рентгеновской денситометрии.

Результаты и обсуждение. Пациентов разделили на две группы в зависимости от потери МТ за последние 6 мес: первая группа — потеря МТ $\geq 6\%$, вторая группа — потеря МТ $< 6\%$. Первая группа имела статистически худший прогноз относительно выживания и наступления комбинированного критического события (смерть или госпитализация) по сравнению со второй группой. Установлена прогностическая ценность относительно выживания индекса мышечной массы конечностей и соотношения нежировой мягкой ткани и роста. Индекс жировой ткани и процент жировой массы тела у лиц мужского пола статистически значимо влияли на риск летального исхода. Не выявлено прогностической значимости минеральной массы костной ткани относительно выживаемости и наступления комбинированного критического события.

Выводы. У пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ потеря масса тела $\geq 6\%$ за последние 6 мес, низкий индекс мышечной массы конечности и меньшая величина соотношения нежировой мягкой ткани и роста ассоциированы с худшим выживанием. Индекс жировой ткани и процент жировой ткани коррелируют с выживанием у пациентов мужского пола. Показатели костного компонента тела не информативны для прогноза длительного выживания и наступления комбинированного критического события у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогноз, состав тела, денситометрия.

Prognostic value of body weight loss and tissue components in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

L. G. Voronkov, K. V. Voitsekhovska, S. V. Fedkiv, V. I. Koval

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

The aim — to determine the prognostic value of weight loss (WL) and body tissue components in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF).

Materials and methods. We examined 77 patients with stable CHF aged 18–75 years, II–IV NYHA class, with LVEF $\leq 35\%$. All patients underwent general clinical examinations and assessment of the component composition of the body using dual energy X-ray densitometry.

Results and discussion. The patients were divided into two groups depending on the WL for the last 6 months: the first group — patients with WL $\geq 6\%$, and the second group — WL $< 6\%$. The first group had a significantly worse prognosis for the survival and onset of a combined critical event (death or hospitalization) compared to the second group. The prognostic value has been established regarding the survival of the muscle mass index of the extremities and the ratio of non-adipose soft tissue and growth. The adipose tissue index and the percentage of body fat in males had a statistically significant effect on the risk of death. No prognostic significance of bone mineral mass relative to survival and the onset of a combined critical event was revealed.

Conclusions. In patients with CHF and reduced LVEF, a loss of body mass $\geq 6\%$ over the past 6 months, a low index of extremity muscle mass and a lower ratio of non-adipose soft tissue and growth are associated with poorer survival. The adipose tissue index and percentage of adipose tissue correlate to survival in male patients. The indicators of the bone component did not demonstrate informativeness regarding the long-term survival and the onset of the combined critical event in patients with CHF and reduced LVEF.

Key words: chronic heart failure, prognosis, body composition, densitometry.

ПРЕДУКТАЛ® MR

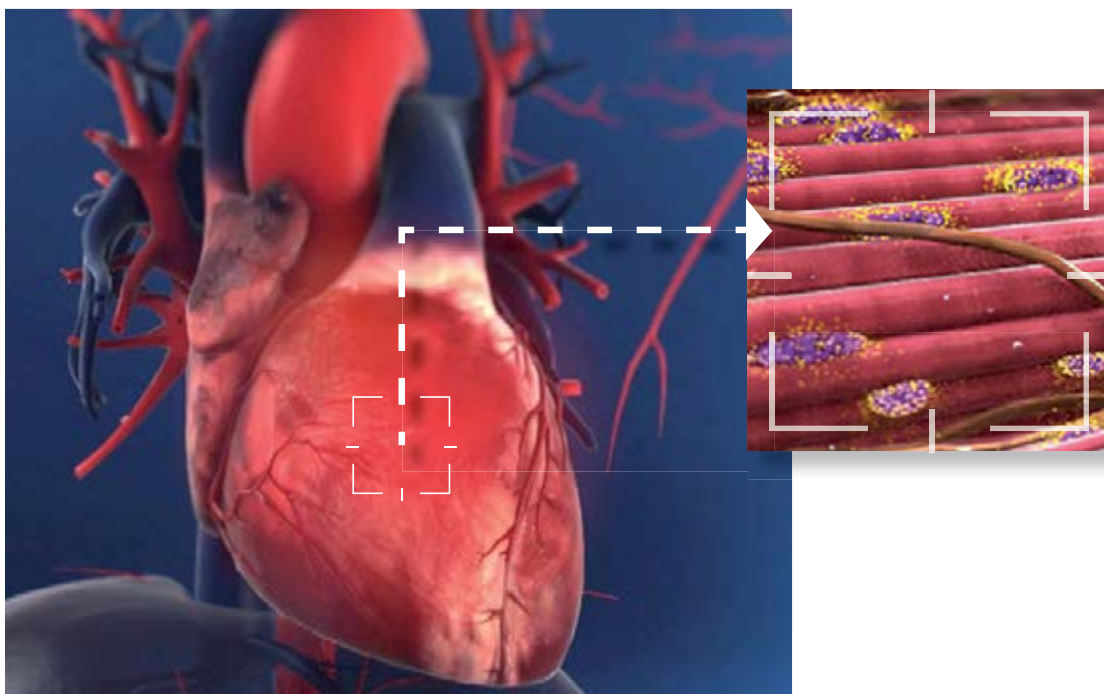
Триметазидин 35 мг

Таблетки з модифікованим вивільненням

1 таблетка вранці[#]
1 таблетка ввечері[#]



Лікування стенокардії НА РІВНІ КАРДІОМІОЦИТУ¹



- ▶ Зменшення нападів стенокардії²
- ▶ Підвищення переносимості фізичного навантаження²

[#]Триметазидин рекомендований Українськими та Європейськими рекомендаціями для лікування стабільної ІХС. Вдосконалена і єдина зареєстрована сьогодні в Україні форма оригінального триметазидину, Предуктал® MR. Біоеквівалентність Предукталу і Предукталу MR доведено, представлено і підтверджено у процесі реєстрації.

¹ Особливі групи пацієнтів дивіться у повній інструкції до препарату Предуктал® MR (Р/п МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 651 від 12.06.2017).

1. Пархоменко О.М. Здоров'я України. Кардіологія. До обговорення. 2012 «Острые и хронические проявления ИБС: от клинического симптомокомплекса - к патофизиологическим основам». 2. Glezer M. CHOICE-2 Study Investigators // Adv Ther. 2017; 34 (4): P. 915-924. 3. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця, Київ, 2016. 4. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur Heart J. 2013.

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR). Склад: 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 35 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакотерапевтична група:** кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТС C01E B15. **Показання:** дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «непокоїлих ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка 35 мг триметазидину два рази на добу, вранці та ввечері, під час їди. Препарат застосовують перорально вранці та ввечері. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності ефекту триметазидин необхідно відмінити. Для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку на добу вранці під час сніданку. У пацієнтів літнього віку концентрація триметазидину в крові може бути підвищеною через збільшене зниження функції нирок. Пацієнтам із помірно нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку 35 мг вранці під час сніданку. Для пацієнтів літнього віку необхідно уважно титрувати дозу. **Побічні реакції.** Часті: запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висип, свербіж, кропив'янка, астенія. **Рідкісні:** палітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, попереховні обличчя. **Частота невідома:** симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів, нестійкість ходи, синдром «непокоїлих ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування; розлади сну (безсоння, сонливість), запор, гострий генералізований екзантематозний пустульозний висип, ангіоневротичний набряк, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит, вертиго. **Передозування.*** **Фертильність.*** **Вагітність.*** Не рекомендується. **Годування груддю.*** Не рекомендується. **Особливості застосування:** цей лікарський засіб не слід застосовувати для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації. У випадку виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути стан хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. Можуть бути падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами*:** зафіксовані випадки запаморочення і сонливості, які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. **Фармакологічні властивості*:** завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-кальцієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. **Категорія відпуску:** за рецептом.

* Детальну інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування Предукталу MR (Р/п МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 651 від 12.06.2017, зміни внесені 21.03.2018, наказ МОЗ України № 521).

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Copyright © 2019 ТОВ «Сервіс Україна». Всі права захищені

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна».
04070 м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua



Периндоприлу аргінін / Індапамід / Амлодипін

«Copyright © 2019. ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені»

Ризик виникнення порушень серцевого ритму у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, поєднаним з ішемічною хворобою серця, під час виконання комп'ютерної спірографії



Л. В. Распутіна, Д. В. Діденко

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Мета роботи — оцінити безпечність спірографії із бронходилатаційним тестом у пацієнтів із поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріали і методи. Обстежено 148 пацієнтів, з них 53 із поєднанням стабільної ІХС та ХОЗЛ, 53 із ІХС без супутнього ХОЗЛ та 42 із ХОЗЛ. Пацієнтам виконано загальноклінічне обстеження, добовий моніторинг електрокардіограми, ехокардіографію, спірографію.

Результати та обговорення. Виявлено збільшення кількості екстрасистол за 1 год після виконання спірографії, найбільший приріст кількості суправентрикулярних екстрасистол встановлено у пацієнтів із поєднаною патологією — в середньому $12,6 \pm 6,8$ ($p = 0,23$). Кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) протягом 1 год після спірографії у пацієнтів із поєднаною патологією збільшилася на $27,8 \pm 12,6$ ($p = 0,0064$), в осіб із ІХС — на $3,4 \pm 2,2$ ($p = 0,19$), у пацієнтів із ХОЗЛ — на $15,7 \pm 12,5$ ($p = 0,076$). Збільшення кількості або виникнення політропних ШЕ зареєстровано у 4 (7,5 %) осіб із поєднаною патологією, у 2 (3,8 %) пацієнтів із ІХС та у 3 (7,1 %) осіб із ХОЗЛ. Виникнення ШЕ високих градацій під час спірографії відзначено в 11 (20,7 %, $p = 0,008$) осіб із поєднанням ІХС та ХОЗЛ, у 5 (9,4 %, $p = 0,06$) пацієнтів з ІХС та у 3 (7,1 %, $p = 0,23$) осіб із ХОЗЛ. Встановлено предиктори приросту кількості ШЕ протягом 1 год після виконання спірографії для пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ.

Висновки. Виконання спірографії асоційоване з виникненням порушень ритму в пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ. До проведення спірографії пацієнтам із ІХС необхідно провести ехокардіографію та добовий моніторинг електрокардіограми.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, діагностика, спірографія, порушення ритму.

Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) серед пацієнтів з різними клінічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) становить від 10 до 37 % [3, 9, 17]. За даними досліджень, ХОЗЛ обтяжує перебіг ІХС, підвищує

ризик смерті від інфаркту міокарда (ІМ), ускладнень після перкутанного коронарного втручання та аортокоронарного шунтування [11, 14, 20, 21].

Протягом останніх років активно розробляють та впроваджують у клінічну практику скринінгові опитувальники для ранньої діагностики ХОЗЛ у загальній популяції, але вони не є специфічними для осіб із клінічними симптомами, котрі можуть бути виявами інших патологічних станів, зокрема ІХС чи серцевої недостатності [7, 18].

Для своєчасної діагностики ХОЗЛ у пацієнтів із ІХС рекомендують рутинне застосування спірографії [1, 12]. Однак за спільними рекомендаціями американського торакального та європейського

Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2019 р.

Распутіна Леся Вікторівна, д. мед. н., проф. кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: l.v.rasputina@gmail.com

© Л. В. Распутіна, Д. В. Діденко, 2019

респіраторного товариств спірографію не слід застосовувати для скринінгу обструктивних розладів у пацієнтів без респіраторних симптомів [10].

Згідно із сучасними європейськими рекомендаціями з проведення спірографії (іспанське товариство пульмонологів і торакальних хірургів), абсолютними протипоказаннями до її виконання є гемодинамічна нестабільність, тромбоемболія легеневої артерії, пневмоторакс упродовж 2 тиж до обстеження, кровохаркання, активні респіраторні інфекції (туберкульоз, грип), ІМ упродовж 7 діб до обстеження, нестабільна стенокардія, аневризма грудної аорти, внутрішньочерепна гіпертензія, гостре відшарування сітківки [4].

Вплив спірографії та інгаляції бронхолітиків короткої дії на параметри серцево-судинної системи висвітлено лише в окремих публікаціях. За деякими даними, під впливом салбутамолу в дозі 400 мкг зростає активність симпатичної нервової системи та жорсткість стінки артерії у здорових осіб [15]. Дослідження ефектів салбутамолу у здорових осіб за допомогою імпульсно-хвильового аналізу демонструє зменшення судинного опору, підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) з 75 до 93 за 1 хв, зростання серцевого індексу [8, 13]. Аналогічних досліджень в осіб із ІХС не проведено.

Відомо, що застосування 500 мкг салбутамолу в пацієнтів із бронхіальною астмою чи ХОЗЛ без стенокардії, порушень ритму та ІМ в анамнезі, спричиняє зменшення рефрактерності міокарда, значне збільшення атріовентрикулярної вузлової провідності без впливу на провідність по пучках Гіса та волокнах Пуркінє [8]. На думку авторів дослідження, це має важливе значення для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та схильністю до передсердних та шлуночкових аритмій [8]. Проблема діагностики ХОЗЛ у пацієнтів зі стабільною ІХС є актуальною через спільні клінічні ознаки та патофізіологічні механізми захворювань. Безпечність діагностики ХОЗЛ у пацієнтів із ІХС не вивчено.

Мета роботи — оцінити безпечність спірографії із бронходилатаційним тестом у пацієнтів із поєднанням стабільної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріали і методи

У дослідження було залучено 148 пацієнтів, котрі перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні КЗ «Вінницький регіональний центр серцевої патології» з приводу ІХС та у пульмонологічному відділенні клінічної лікарні № 1 м. Вінниці з приводу ХОЗЛ протягом 2017 р.

Критерії залучення у дослідження: ІХС (з наявністю атеросклеротичного ураження коронарних артерій за результатами коронароангіографії, реваскуляризації міокарда (стенування коро-

нарних артерій, аортокоронарне шунтування)), ІМ із зубцем Q в анамнезі (відповідно до наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. [2]) та/або ХОЗЛ, діагностоване згідно із наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., у стадії ремісії [1]; вік понад 40 років; синусовий ритм на момент залучення в дослідження; підписана інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, оперативні втручання, реваскуляризація міокарда впродовж 6 міс до залучення в дослідження, серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадії, ІV функціональний клас за NYHA, неконтрольована артеріальна гіпертензія, загострення ХОЗЛ, хронічні захворювання в стадії декомпенсації, клапанні вади, котрі потребують оперативного лікування, протезування клапанів серця в минулому, імплантовані штучні водії ритму, анемія, злоякісні новоутворення в стадії ремісії менше ніж 5 років, бронхіальна астма, вік понад 80 років.

Усім пацієнтам виконували загальноклінічне обстеження, електрокардіографію (ЕКГ) у стандартних 12 відведеннях («Юкард-200», «ЮАС», Україна), добове моніторування ЕКГ з оцінкою варіабельності серцевого ритму (BCP) (DiaCard 03500, Солвейг, Україна), ехокардіографію (Logiq-500, GE, США), комп'ютерну спірографію (MasterScope CT, Угорщина). Під час аналізу BCP визначали такі показники: rMSSD (корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів R-R, мс; норма — (27 ± 12) мс), pNN50 (відсоток сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більше ніж на 50 мс, %), SDNN (стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів RR, мс; норма — (141 ± 39) мс), SDANN (стандартне відхилення середніх тривалостей інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів, мс; норма — (127 ± 35) мс), триангулярний індекс норма — (37 ± 15) од. Спектральний аналіз BCP передбачав оцінку височастотного компонента (HF), який відображає активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, низькочастотного компонента (LF), котрий відображає активність обох відділів вегетативної нервової системи, хвилі ультранизької частоти (VLF), а також співвідношення показників низьких та високих частот (LF/HF).

Добовий моніторинг електрокардіограми пацієнтам виконували в два етапи. Першим етапом проводили моніторинг за стандартною методикою упродовж 24 год. На другому етапі моніторингу електрокардіограми розпочинали за 1 год до комп'ютерної спірографії з бронходилатаційним тестом, після перебування упродовж 1 год у стані спокою, і закінчували через 1 год після дослідження.

Для аналізу серцевого ритму, його порушень і варіабельності оцінювали дані моніторингу електрокардіограми протягом 1 год до виконання спі-

рографії та протягом 1 год після її виконання (також під час проведення проб із форсованим видихом). Зокрема визначали кількість суправентрикулярних (СВЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол протягом 1 год після виконання спірографії порівняно із кількістю екстрасистол протягом 1 год до виконання спірографії, появу пароксизмальних порушень серцевого ритму протягом 1 год після виконання спірографії, частку пацієнтів, у котрих статистично значущо збільшилася кількість екстрасистол або виникли порушення протягом 1 год після виконання спірографії, та показники об'єктивних досліджень, котрі їм проводили. Пароксизмальними порушеннями серцевого ритму вважали пароксизми фібриляції передсердь і шлуночкової тахікардії (ШТ), пробіжки ШТ (пробіжками ШТ або серіями ШЕ вважали 3–5 шлуночкових комплексів за даними добового моніторингу електрокардіограми).

Спірографію виконували за загальноприйнятою методикою: за допомогою форсованого видиху вимірювали форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та показники об'ємної швидкості повітряного потоку — об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Виконували послідовно 3 проби, котрі вважали прийнятними за тривалості видиху не менше ніж 6 с та за умови варіабельності показників ОФВ₁ та ФЖЄЛ різних проб не більше ніж 150 мл. Під час проведення кожної проби фіксували точний час і тривалість форсованого видиху. Для бронходилатаційного тесту пацієнту застосовували інгаляцію 400 мкг салбутамолу (4 вдихи по 100 мкг з інтервалом 30 с) із фіксацією часу інгаляції, через 20 хв повторювали спірографію.

Статистичну обробку даних виконано з використанням пакета статистичних програм Statistica10.0 та Microsoft Excel. Показники наведено як «середнє значення ± стандартна похибка середньої величини» ($M \pm m$), медіану та міжквартильний інтервал

між 25-м та 75-м перцентилями. Статистичну значущість різниці між групами порівняння розраховували за критерієм χ^2 , тестом Крускала–Уолліса, U-тестом Манна–Уїтні та t-критерієм Стьюдента, у межах однієї групи — за тестом Вількоксона. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Залежно від наявності ІХС, ХОЗЛ або їх поєднання пацієнтів розподілили на три групи. До 1-ї групи увійшли 53 (35,8 %) пацієнти з поєднанням ІХС та ХОЗЛ, до 2-ї — 53 (35,8 %) пацієнти з ІХС без супутнього ХОЗЛ, до 3-ї — 42 (28,4 %) пацієнти з ХОЗЛ без супутньої ІХС. Групи були порівняними за віком, співвідношенням статей, індексом маси тіла, частотою супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту та сечової системи, цукрового діабету 2 типу (табл. 1).

За нашими даними, у пацієнтів усіх груп під час спірографії відзначено приріст ЧСС порівняно із показником до виконання проби: у 1-й групі — на $(13,5 \pm 1,6)$ за 1 хв ($p < 0,001$), у 2-й — на $(11,3 \pm 1,3)$ за 1 хв ($p < 0,001$), у 3-й — на $(14,6 \pm 1,8)$ за 1 хв ($p < 0,001$). Статистично значущої різниці за цим показником між групами не виявлено.

Частота виникнення порушень ритму чи збільшення кількості СВЕ та ШЕ на 50 % та більше після виконання проб із форсованим видихом була порівнянною в пацієнтів усіх груп (табл. 2).

Проаналізували приріст кількості екстрасистол у пацієнтів через 1 год після проб із форсованим видихом. Найбільший приріст кількості СВЕ відзначено у пацієнтів із поєднаною патологією — в середньому $+12,6 \pm 6,8$ ($p = 0,23$) СВЕ за 1 год, в осіб з ІХС — $+1,6 \pm 1,0$ ($p = 0,136$), у пацієнтів з ХОЗЛ — $+3,4 \pm 4,9$ ($p = 0,61$), статистично значущої різниці між групами не встановлено.

Найбільший приріст кількості ШЕ виявлено в осіб 1-ї групи — в середньому з 19,7 до 43,2 ШЕ за

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	1-ша група (n = 53)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 48)
Чоловіки	42 (79,2 %)	39 (73,6 %)	36 (75,0 %)
Жінки	11 (20,7 %)	14 (26,4 %)	12 (25,0 %)
Середній вік, роки	$62,4 \pm 0,6$ (53–75)	$59,1 \pm 0,7$ (52–67)	$58,7 \pm 0,8$ (54–64)
Чоловіки	$60,2 \pm 0,8$ (56–72)	$57,9 \pm 0,8$ (51–64)	$58,5 \pm 1,6$ (53–63)
Жінки	$70,1 \pm 2,9$ (63–74)	$67,5 \pm 2,5$ (58–69)	$64,7 \pm 2,8$ (54–65)
Індекс маси тіла, кг/м ²	$30,5 \pm 0,6$ (26,7–33)	$29,3 \pm 0,5$ (26–32,6)	$29,2 \pm 0,8$ (24–33,9)
Артеріальна гіпертензія	49 (92,4 %)	46 (86,8 %)	41 (85,4 %)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	9 (16,9 %)	11 (20,7 %)	7 (14,6 %)
Цукровий діабет	13 (24,5 %)	9 (16,9 %)	7 (14,6 %)
Захворювання сечової системи	3 (5,6 %)	5 (9,4 %)	3 (6,2 %)

Різниця за усіма показниками між групами статистично незначуща.

Т а б л и ц я 2

Частота збільшення кількості порушень ритму на 50 % та більше від вихідних значень чи їх виникнення після проведення спірографії

Показник	1-ша група (n = 53)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 48)
Збільшення кількості СВЕ	15 (28,3 %)	11 (20,7 %)	5 (11,9 %)
Збільшення кількості парних СВЕ	1 (1,9 %)	0	0
СВЕ бігемінія, збільшення кількості	0	0	2 (4,8 %)
СВЕ тригемінія, збільшення кількості	2 (3,8 %)	1 (1,9 %)	0 (0 %)
Збільшення кількості ШЕ	15 (28,3 %)	8 (15,1 %)	8 (19,0 %)
Збільшення кількості політропних ШЕ	4 (7,5 %)	2 (3,8 %)	3 (7,1 %)
Збільшення кількості парних ШЕ	5 (9,4 %)	2 (3,8 %)	3 (7,1 %)
Збільшення кількості шлуночкових бігеміній	4 (7,5 %)	4 (7,5 %)	1 (2,4 %)
Збільшення кількості шлуночкових тригеміній	3 (5,7 %)	1 (1,9 %)	1 (2,4 %)
Поява ШЕ високих градацій	11 (20,7 %)	5 (9,4 %)	3 (7,1 %)
Поява пароксизму фібриляції передсердь	2 (2,8 %)	0	0
Поява пароксизму ШТ	2 (3,8 %) (+3,8 %)	0	0

Різниця за усіма показниками між групами статистично незначуща.

1 год $+27,8 \pm 12,6$ ($p = 0,0064$), тоді як у 2-й групі приріст становив $+3,4 \pm 2,2$ ($p = 0,19$), у 3-й групі — $+15,7 \pm 12,5$ ($p = 0,076$) (рисунок).

У пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ діагностовано збільшення кількості парних ШЕ за 1 год у середньому на $1,9 \pm 1,0$ ($p = 0,028$). Тенденцію до більшого зростання кількості ШЕ за типом бігемінії виявлено у пацієнтів із ХОЗЛ — приріст за годину становив у середньому $+7,2 \pm 3,2$ ($p = 0,32$) ШЕ, в осіб із поєднаною патологією — $+2,9 \pm 1,2$ ($p = 0,079$), у пацієнтів з ІХС — $+0,5 \pm 0,2$ ($p = 0,177$).

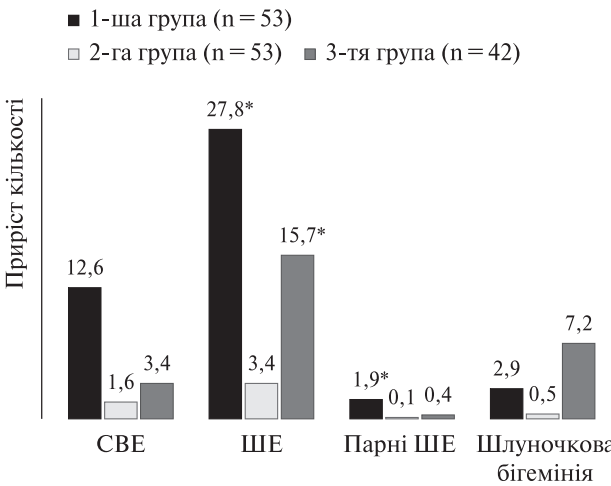
У пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ кількість ШЕ протягом 1 год після виконання проб із форсованим видихом статистично значущо збіль-

Т а б л и ц я 3

Кореляційні зв'язки між приростом кількості шлуночкових екстрасистол після спірографії та клініко-функціональними параметрами у пацієнтів із поєднанням ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень

Показник	r_s	t	p
Тютюнокуріння	0,38	2,70	0,009
Індекс куріння	0,31	2,09	0,041
Фракція викиду ЛПШ	-0,52	-3,31	0,002
Понад 50 %	-0,50	-3,17	0,003
40–50 %	0,44	2,62	0,014
Розмір лівого передсердя	0,52	3,34	0,002
Кінцевий систолічний об'єм ЛПШ	0,41	2,39	0,023
Кінцевий діастолічний об'єм ЛПШ	0,35	2,05	0,049
Середня ЧСС за добу*	0,33	2,36	0,023
ШЕ за добу*	0,68	6,25	<0,001
Ранні ШЕ за добу*	0,64	5,35	<0,001
Парні ШЕ за добу*	0,58	4,74	<0,001
Шлуночкова бігемінія*	0,48	3,66	<0,001
Шлуночкова тригемінія*	0,63	5,34	<0,001
Серії ШЕ*	0,33	2,32	0,025
Депресія ST*	0,29	2,06	0,045
NN за добу	-0,36	-2,52	0,015
RMSSD за добу	0,3	2,06	0,04
NN в активний період	-0,33	-2,31	0,025
RMSSD у денний період	0,32	2,27	0,028

ЛПШ — лівий шлуночок.
* За даними добового моніторингу електрокардіограми.



*Статистично значущий ($p < 0,05$) приріст.

Рисунок. Зміни кількості порушень ритму після виконання спірографії

шилась на $27,8 \pm 12,6$ ($p = 0,0064$). У цій групі встановлено статистично значущий приріст кількості парних ШЕ у середньому на $1,85 \pm 1,0$ ($p = 0,028$).

Для визначення чинників, котрі асоціюються з виникненням шлуночкових порушень ритму під час проб із форсованим видихом у пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ, провели кореляційний аналіз Спірмена (табл. 3). Установлено, що зі збільшенням кількості ШЕ прямо пропорційно корелює кількість ШЕ за добу, визначена при моніторингу ЕКГ до виконання спірографії ($r_s = 0,68$, $p < 0,001$), кількість ранніх ШЕ ($r_s = 0,64$, $p < 0,001$), парних ШЕ ($r_s = 0,58$, $p < 0,001$), шлуночкової тригемінії ($r_s = 0,63$, $p < 0,001$).

Кореляційний зв'язок середньої сили виявлено із показниками ехокардіографії: обернено пропорційний із фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,52$, $p = 0,002$), із фракцією викиду понад 50 % ($r = -0,50$, $p = 0,003$), прямо пропорційний із проміжною фракцією викиду лівого шлуночка ($r = 0,44$, $p = 0,014$), розміром лівого передсердя ($r = 0,52$, $p = 0,002$), кінцевим систолічним об'ємом ($r = 0,41$, $p = 0,023$) та кінцевим діастолічним об'ємом ($r = 0,35$, $p = 0,049$). Прямо пропорційну кореляцію середньої сили встановлено із тютюнокурінням ($r = 0,38$, $p = 0,009$) та індексом куріння ($r = 0,31$, $p = 0,041$). Показники ВСР (NN за добу, NN у денний період) обернено пропорційно корелювали із приростом кількості ШЕ ($r = -0,36$, $p = 0,015$ та $r = -0,33$, $p = 0,025$), що свідчить про можливе зростання кількості ШЕ в осіб з порушеною вегетативною регуляцією серцевого ритму.

Для визначення предикторів приросту кількості ШЕ після виконання спірографії проведено регресійний аналіз із залученням клініко-функціональних показників, з якими встановлено кореляційний зв'язок (табл. 4). За його даними, такими предикторами для пацієнтів із поєднанням ІХС та

ХОЗЛ є: наявність серій ШЕ понад 1,35 за добу ($p < 0,001$), кількість ШЕ понад 2274 за добу ($p = 0,0002$), шлуночкова тригемінія протягом доби загальною кількістю понад 9,6 шлуночкових комплексів ($p < 0,001$), індекс куріння понад 35,9 пачки на рік, NN за добу менше ніж 844,5 ($p = 0,006$), NN в активний період менше ніж 809,5 ($p = 0,048$), RMSSD за добу менше ніж 68,2 ($p = 0,018$), RMSSD в активний період менше ніж 71,9 ($p = 0,04$).

Для встановлення діагнозу ХОЗЛ згідно із наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. та настановами GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017 наявність бронхіальної обструкції має бути підтверджена постбронходиляційною спірометрією. Спірометрію також використовують для оцінки динаміки стану пацієнта та ефективності лікування.

Протипоказання до виконання спірографії недостатньо чіткі. Згідно з рекомендаціями зі стандартизації виконання спірографії протипоказано виконувати дослідження пацієнтам із гострим інфарктом міокарда та нестабільною стенокардією. Рекомендації у більшості випадків ґрунтуються на невеликій кількості доказів, а рандомізовані клінічні дослідження відсутні. Описані в літературних джерелах ефекти β_2 -агоністів короткої дії, зокрема сальбутамолу, щодо розвитку аритмії та ішемічних змін міокарда суперечливі. Дослідження J. Rossinen та співавт., у якому пацієнти із ІХС та ХОЗЛ або бронхіальною астмою отримували сальбутамол у дозі від 200 до 500 мкг, продемонструвало зростання ЧСС і не виявило ознак ішемії міокарда, шлуночкових аритмій та змін показників ВСР. Відомо, що у здорових осіб інгаляція сальбутамолу спричиняє збільшення серцевого викиду, зниження загального периферичного опору, збільшення варіабельності ЧСС, підвищення рівня норадреналіну в плазмі крові [13, 15].

Т а б л и ц я 4

Предиктори приросту кількості шлуночкових екстрасистол у пацієнтів із поєднанням ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень під час проведення спірографії

Показник	β	t	p	Критичні значення
Серії ШЕ за добу	0,490	7,33	0,000004	1,35
Кількість ШЕ за добу	0,260	4,92	0,000225	2274
Шлуночкова тригемінія за добу	0,390	8,25	0,000001	9,6
Парні ШЕ за добу	-0,067	-1,38	0,189	55
Ранні ШЕ за добу	0,092	1,23	0,239	58,6
Індекс куріння (пачок на рік)	0,107	3,09	0,007	35,9
RMSSD за добу	0,434	2,66	0,018	68,2
RMSSD у денний період	-0,350	-2,26	0,040	71,9
NN за добу	0,759	3,21	0,0063	844,5
NN у денний період	-0,594	-2,16	0,0481	809,5

Для отриманої множинної регресійної моделі $RI = 0,97$ критерій Фішера $F = 102,19$ (при належному 9,19) і $p < 0,00001$ стандартна похибка моделі — 7,18.

Наше дослідження, метою якого було визначити можливі електрокардіографічні зміни у пацієнтів із стабільною ІХС, ХОЗЛ та при їх поєднаному перебігу під час дослідження функції зовнішнього дихання, не має аналогів у вітчизняних та закордонних публікаціях. Отримані результати демонструють можливість появи порушень серцевого ритму в пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС та ХОЗЛ після виконання спірографії, зокрема збільшення кількості СВЕ, ШЕ, появу пароксизмів ШТ. Виявлені предиктори приросту кількості ШЕ дають змогу врахувати потенційну небезпеку виникнення порушень серцевого ритму перед виконанням спірографії.

Необхідно провести додаткові дослідження з більшою кількістю пацієнтів та порівнянням отриманих результатів із показниками здорових осіб для розробки протипоказань для виконання спірографії пацієнтам із ІХС.

Висновки

У пацієнтів із поєднанням ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень протягом 1 год після виконання проб із

форсованим видихом під час спірографії статистично значущо зростала кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол, парних шлуночкових екстрасистол. У 20,7% спостережень відзначено появу шлуночкових екстрасистол високих градацій на відміну від осіб лише з ішемічною хворобою серця або хронічним обструктивним захворюванням легень.

За даними регресійного аналізу предикторами приросту кількості шлуночкових екстрасистол після виконання проб із форсованим видихом під час спірографії в осіб із поєднанням ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень є наявність серій шлуночкових екстрасистол понад 1,35 за добу за даними добового моніторингу ЕКГ ($p < 0,001$), кількість шлуночкових екстрасистол понад 2274 за добу ($p = 0,0002$), шлуночкова тригемінія протягом доби понад 9,6 шлуночкової екстрасистол ($p < 0,001$), індекс куріння понад 35,9 пачки на рік, показники варіабельності серцевого ритму (NN за добу менше ніж 844,5 ($p = 0,006$), NN в активний період менше ніж 809,5 ($p = 0,048$), RMSSD за добу менше ніж 68,2 ($p = 0,018$), RMSSD в активний період менше ніж 71,9 ($p = 0,04$) за даними добового моніторингу ЕКГ).

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, статистичне опрацювання даних, редагування — Л. Р.; збір і обробка матеріалу — Д. Д.; написання тексту — Л. Р., Д. Д.

Література

1. Наказ МОЗ України № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» від 27.06.2013 [Електронний ресурс]. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
2. Наказ МОЗ України № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 02.03.2016 [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html.
3. Almargo P, Lapuente A., Pareja J. et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention a prospective study // International Journal of COPD. — 2015. — Vol. 10. — P. 1353–1361.
4. García-Río F. et al. Recommendations of SEPAR Spirometry // Arch. Bronconeumol. — 2013. — Vol. 49 (9). — P. 388–401.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2017) // URL: www.goldcopd.com.
6. Gunay S., Sariaydin M., Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices // Respiratory Care. — 2016. — Vol. 61 (11). — P. 1481–1487.
7. Haroon S. et al. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the Target COPD score // European Respiratory Journal. — 2017. — Vol. 49 (6). URL: <http://erj.ersjournals.com/content/49/6/1602191.long>.
8. Kallergis E. M. et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans // Chest. — 2005. — Vol. 127 (6). — P. 2057–2063.
9. Ko F. W. et al. Undiagnosed airflow limitation is common in patients with coronary artery disease and associated with cardiac stress // Respiriology. — 2016. — Vol. 21 (1). — P. 137–142.
10. Miller M. R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing» // Eur Respir J. — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 153–161. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>.
11. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery // Eur J. Cardiothorac Surg. — 2013. — Vol. 43 (4). — P. 697–703. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs454>.
12. Patil V. C. et al. Prevalence of obstructive airway disease by spirometric indices in non-smoker subjects with IHD and HTN // Lung (India). — 2012. — Vol. 29 (3). — P. 241–247.
13. Rossinen J. et al. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease // J. Intern Med. — 1998. — Vol. 243 (5). — P. 361–366. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00291.x>.
14. Saleh H. Z., Mohan K., Shaw M. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting // Eur J. Cardiothorac Surg. — 2012. — Vol. 42 (1). — P. 108–113. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr271>.
15. Snyder E. M. et al. Effects of an inhaled β_2 -agonist on cardiovascular function and sympathetic activity in healthy subjects // Pharmacotherapy. — 2011. — Vol. 31 (8). — P. 748–756.
16. Tuleta I. et al. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients // Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis. — 2017. — Vol. 12. — P. 3047–3053. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s141988>.
17. Ullah R. et al. Frequency of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary artery disease // J. Ayub Med. Coll Abbottabad. — 2017. — Vol. 29 (2). — P. 285–288.

18. Weiss G. et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study // NPJ. Prim Care Respir Med. — 2017. — Vol. 1 (4). — P. 150–258.
19. Williams M. C., Murchison J. T., Edwards L. D. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality // Thorax. — 2014. — Vol. 69 (8). — P. 718–723.
20. Zhang M. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // Biomed. Res. Int. — 2016. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8212459>.
21. Zhang J. W. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on outcomes and hospital days after percutaneous coronary intervention // Angiology. — 2012. — Vol. 64 (6). — P. 430–434. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319712458145>.

Риск возникновения нарушений сердечного ритма у пациентов с коморбидной сердечно-легочной патологией при выполнении компьютерной спирографии

Л. В. Распутіна, Д. В. Діденко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Цель — оценить безопасность спирографии с бронходилатационным тестом у пациентов с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 148 пациентов, из них 53 с сочетанием стабильной ИБС и ХОБЛ, 53 с ИБС без сопутствующего ХОБЛ и 42 с ХОБЛ. Пациентам выполнили общеклиническое обследование, мониторинг электрокардиограммы, эхокардиографию, спирографию.

Результаты и обсуждение. Выявлено увеличение количества экстрасистол за 1 ч после выполнения спирографии, наибольший прирост количества суправентрикулярных экстрасистол установлен у пациентов с сочетанной патологией — в среднем $12,6 \pm 6,8$ ($p = 0,23$). Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в течение 1 ч после спирографии у пациентов с сочетанной патологией увеличилось на $27,8 \pm 12,6$ ($p = 0,0064$), тогда как у лиц с ИБС — на $3,4 \pm 2,2$ ($p = 0,19$), у пациентов с ХОБЛ — на $15,7 \pm 12,5$ ($p = 0,076$). Увеличение количества или возникновение политропных ЖЭ зарегистрировано у 4 (7,5%) пациентов с сочетанной патологией, у 2 (3,8%) лиц с ИБС и у 3 (7,1%) пациентов с ХОБЛ. Возникновение ЖЭ высоких градаций при спирографии отмечено у 11 (20,7%, $p = 0,008$) лиц с сочетанием ИБС и ХОБЛ, у 5 (9,4%, $p = 0,06$) пациентов с изолированным течением ИБС и у 3 (7,1%, $p = 0,23$) лиц с ХОБЛ. Установлены предикторы прироста количества ЖЭ в течение 1 ч после выполнения спирографии для пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ.

Выводы. Выполнение спирографии ассоциировано с возникновением нарушений ритма у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ. До проведения спирографии пациентам с ИБС необходимо выполнить эхокардиографию и суточный мониторинг электрокардиограммы.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная заболелание легких, диагностика, спирография, нарушения ритма.

Risk of heart rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with ischemic heart disease during computer spirometry

L. V. Rasputina, D. V. Didenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The aim — to evaluate the safety of spirometry with bronchodilation test in patients with a combination of stable ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. 148 patients were examined including 53 patients with a combination of stable IHD and COPD, 53 IHD patients without concomitant COPD and 42 patients with COPD. Patients underwent general clinical examination, monitoring of an electrocardiogram, echocardiography, spirometry.

Results and discussion. An increase in the number of extrasystoles within 1 hour after performing spirometry was noted, the greatest increase in the number of supraventricular extrasystoles (SVE) was observed in patients with combined pathology — on average (12.6 ± 6.8 , $p = 0.23$). The number of ventricular extrasystoles (VE) within 1 hour after spirometry in patients with combined pathology increased by (27.8 ± 12.6 , $p = 0.0064$), whereas in patients with IHD — by (3.4 ± 2.2 , $p = 0.19$), in patients with COPD — by (15.7 ± 12.5 , $p = 0.076$). An increase in the number or occurrence of polytropic VE was reported in 4 (7.5%) persons with combined pathology, in 2 (3.8%) patients with IHD and in 3 (7.1%) patients with COPD. The occurrence of high-grade VE during spirometry was established in 11 (20.7%, $p = 0.008$) patients with a combination of IHD and COPD, in 5 (9.4%, $p = 0.06$) patients with isolated course of IHD and in 3 (7.1%, $p = 0.23$) patients with COPD. The predictors of an increase in the number of VE within 1 hour after performing spirometry for patients with IHD and COPD were identified.

Conclusions. Spirometry is associated with the occurrence of rhythm disorders in patients with a combination of IHD and COPD. Prior to spirometry, patients with IHD should undergo echocardiography and daily monitoring of the electrocardiogram.

Key words: stable ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, spirometry, rhythm disorders.

Досвід застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії стабільної стенокардії



Н. Д. Оришин^{1, 2}, С. С. Павлик², О. Я. Сорока²,
М. В. Черкавська², Р. Й. Романик²

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

² Комунальне некомерційне підприємство
Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний
лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

Мета роботи — оцінити ефективність та переносність застосування різних доз (200 та 500 мг/добу) 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату («Венокор», «Лекхім», Україна) у комплексній терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 60 пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця та стабільну стенокардію напруження II—III функціонального класу віком від 48 до 76 років. Пацієнтів розподілили на три групи. Хворим 1-ї (n = 20) і 2-ї (n = 20) груп, окрім медикаментозного лікування ішемічної хвороби серця згідно з рекомендаціями, призначали відповідно 200 та 500 мг/добу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату парентерально. Пацієнти контрольної групи отримували лише стандартне лікування (β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, ацетилсаліцилову кислоту, статини). Ефект лікування оцінювали на 14-ту добу від початку терапії.

Результати та обговорення. Кількість нападів стенокардії на тиждень зменшилася при застосуванні 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 200 і 500 мг/добу порівняно з пацієнтами, котрим призначали стандартну терапію стенокардії (p < 0,05 та p < 0,01 відповідно). Потреба в таблетках нітрогліцерину знизилася статистично значуще в обох основних групах порівняно з контрольною (p < 0,01 та p < 0,001 відповідно). Це зниження було статистично значуще (p < 0,001) більшим у пацієнтів 2-ї групи порівняно з особами 1-ї групи. У пацієнтів двох основних груп поліпшилися показники якості життя за шкалами інтенсивності болю (p < 0,01), фізичного функціонування, загального психічного здоров'я (p < 0,01), сумарним показником фізичного здоров'я опитувальника SF-36 (p = 0,005).

Висновки. Додавання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату до стандартної схеми лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу дає змогу знизити потребу в нітрогліцерині та поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, якість життя, «Венокор».

Стабільна стенокардія напруження є клінічним виявом ішемії міокарда, котра у більшості випадків спричинена ураженням коронарних артерій. Її медикаментозне лікування передбачає призначення препаратів, які поліпшують прогноз (статини і антитромбоцитарні препарати), та засобів, котрі зменшують частоту та інтенсивність нападів

ангінозного болю, а отже, поліпшують якість життя пацієнта [7, 8, 14]. Механізм дії основних антиангінальних препаратів ґрунтується на зменшенні потреби міокарда в кисні шляхом зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), скоротливості міокарда, впливу на тонус судин і периферичний опір [12]. Нітрати короткої дії є препаратами для швидкого усунення нападів стенокардії [14].

Дані досліджень ефективності реваскуляризації для полегшення симптомів стенокардії в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами суперечливі. Так, результати дослідження FAME 2 засвідчили поліпшення якості життя та зменшення прийому антиангінальних препаратів у пацієнтів після реваскуляризації, тоді як дослідження ORBITA не

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2019 р.

Оришин Неля Дмитрівна, д. мед. н., доцент
кафедри променевої діагностики, лікар
E-mail: oryshchyn@org.lviv.net

© Н. Д. Оришин, С. С. Павлик, О. Я. Сорока, М. В. Черкавська,
Р. Й. Романик, 2019

виявило значущого поліпшення симптомів стенокардії напруження у пацієнтів після реваскуляризації порівняно з контрольною групою [10, 18]. Крім того, у частини пацієнтів ця процедура не може бути застосована з анатомічних причин, через наявність мікроваскулярної дисфункції як причини стенокардії за відсутності обструктивного ураження епікардіальних вінцевих артерій [17]. Вимірювання фракційного резерву коронарного кровотоку засвідчило, що не всі субепікардіальні атеросклеротичні стенози спричиняють рівень міокардіальної ішемії, достатній для обґрунтування ендоваскулярного втручання [14].

Лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, зокрема зі стабільною стенокардією напруження, має бути індивідуально адаптоване [14]. У частини пацієнтів неможливо досягти цільової дози антиангінальних препаратів 1 ряду з різних причин (низький артеріальний тиск (АТ), низька ЧСС, особливості індивідуальної переносності) [5].

Ангінозний біль є комплексним за природою і за інтенсивністю не завжди відповідає ступеню атеросклеротичного звуження вінцевих судин. До патологічних механізмів ішемії належать порушення метаболізму в кардіоміоцитах, підвищене окиснення жирних кислот, що збільшує потребу в АТФ і кисні, призводить до накопичення молочної кислоти та лактатацидозу [13]. Біохімічні зміни є тимчасовими, випереджають зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) та виникнення ішемічного болю. Одним із елементів лікування ішемії та стенокардії є вплив на метаболізм, який знижує окиснення жирних кислот [13].

Триває пошук шляхів оптимізації лікування стенокардії напруження із застосуванням нових препаратів метаболічної терапії, мембранопротекторів та антиоксидантів [16]. У сучасних європейських рекомендаціях з лікування стенокардії з препаратів метаболічної терапії згадано триметазидин і ранолазин [14]. Заслужують на увагу препарати вітчизняного виробництва [6, 9]. Окрім порушеного метаболізму, для пацієнтів зі стенокардією напруження характерний стан підвищеної тривожності, що спричиняє підвищений викид катехоламінів, вазоспазм і тахікардію [15]. Перспективним є застосування венокору (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату), який, окрім антиоксидантних і мембранопротекторних властивостей, має ансіолітичну дію через вплив на активність рецепторних комплексів (бензодіазепінових та γ -оксимасляної кислоти) та протиішемічну дію при гострих судинних мозкових і серцевих подіях [1, 2]. Показанням до застосування цього препарату є ішемічні та гіпоксичні зміни різних органів і систем, зокрема при черепномозкових травмах, дисциркуляторній енцефалопатії, гострих інтоксикаціях, гострих запальних процесах у черевній порожнині з курсовим введенням протягом 14

днів завдяки його антиоксидантним властивостям, здатності посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь окисного процесу в циклі Кребса в умовах гіпоксії та стабілізувати клітинні мембрани [4]. Хімічну формулу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату під назвою «Мексиприм» зареєстровано із показаннями до використання в комплексній терапії хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) та випробувано у вітчизняному дослідженні при комплексному лікуванні під час гострого періоду інфаркту міокарда та впродовж наступних 2 міс. Виявлено позитивний вплив на ЕКГ-ознаки ішемії за даними голтерівського моніторингу ЕКГ та поліпшення самопочуття пацієнтів [2].

З огляду на це доцільно провести оцінку ефективності застосування різних доз 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії хворих зі стабільною стенокардією напруження.

Мета роботи — оцінити ефективність та переносність застосування різних доз 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 60 пацієнтів віком від 48 до 76 років, хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу (ФК), котрих госпіталізували до 1-го кардіологічного відділення Львівського обласного кардіологічного центру. В усіх пацієнтів на тлі застосування максимально толерантних доз антиангінальних препаратів зберігалися напади за груднинного болю, спровоковані фізичним та емоційним навантаженням. Діагностику захворювання та медикаментозне лікування пацієнтів здійснювали згідно з рекомендаціями Українського кардіологічного товариства [7, 8]. Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження затверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 19 лютого 2019 р.). До критеріїв незалучення у дослідження належали гострий коронарний синдром упродовж попередніх 6 міс, неконтрольована артеріальна гіпертензія, гемодинамічно значущі вади клапанів серця, хронічна серцева недостатність IIБ стадії, гострі запальні захворювання, значне порушення функції нирок (хронічна ниркова недостатність II ступеня і більше), виражена дихальна недостатність (хронічна дихальна недостатність II ступеня.), значуща анемія (гемоглобін < 90 г/л), захворювання щитоподібної залози з порушенням її функції.

Пацієнти були розділені на три групи. Хворим 1-ї ($n = 20$) та 2-ї ($n = 20$) груп, окрім медикаментозного лікування ІХС згідно з рекомендаціями, призначали 200 та 500 мг/добу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (Венокор, ПАТ «Лекхім-Харків», Україна) відповідно. До контрольної групи залучено 20 пацієнтів, які отримували терапію ІХС, зокрема β -адреноблокатори (бісопролол у дозі 2,5; 5,0 або 10,0 мг), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін у дозі 5 або 10 мг), статини (аторвастатин у дозі 20 або 40 мг залежно від показників ліпідогрामी), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл у дозі 5 або 10 мг), ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг («Магнєкор»), за наявності супутньої фібриляції передсердь — варфарин (4 осіб) або ривароксабан (20 мг; 3 особи). Нітрогліцерин пацієнти приймали за потребою під час нападів ангінозного болю.

Обстеження пацієнтів передбачало: збір анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторну діагностику, ЕКГ у стані спокою, ехокардіографію (ЕхоКГ), оцінку якості життя за опитувальником якості життя SF-36 [11]. Оцінювали кількість нападів стенокардії на тиждень та нітрогліцериновий поріг (тижневу потребу прийому таблеток нітрогліцерину) до початку лікування та через 14 днів. За опитувальником якості життя SF-36 оцінювали фізичний і психологічний компоненти здоров'я та їх складові: фізичне функціонування (HF), рольове фізичне функціонування (RP), рольове емоційне функціонування (RE), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), повноцінність відчуття життя (VT), соціальне функціонування (SF) та загальний рівень психічного здоров'я (MH). Пацієнти фіксували у щоденнику кількість нападів стенокардії і частоту перорального вживання нітратів короткої дії.

Оцінку клінічної ефективності терапії здійснювали на 14–17-ту добу від початку лікування відповідно до дизайну дослідження та інструкції із застосування препарату, згідно з якою тривалість комплексного лікування при гострих ішемічних

порушеннях мозкового кровообігу, черепно мозковій травмі, дисциркуляторній енцефалопатії, гострому інфаркті міокарда становить 14 днів [4].

Ефективність лікування оцінювали за зменшенням кількості нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині (на підставі даних щоденника пацієнта). Переносність препарату встановлювали на підставі аналізу скарг пацієнтів, результатів огляду, даних ЕКГ та лабораторних показників (загальний аналіз крові, печінкові проби, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина).

Оцінку нормальності розподілу при проведенні статистичного аналізу результатів дослідження виконували за допомогою методу Шапіро — Вілка. Статистичну обробку баз даних проводили за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності, їх наведено як медіану та міжквартильний інтервал. Непараметричні показники наведено у відсотках. Групи пацієнтів порівнювали за допомогою критерію Манна — Уїтні та точного критерію Фішера (альтернативні якісні характеристики). Статистично значущою вважали відмінність при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Групи були порівнянними за віком, співвідношенням статей, величиною систолічного та діастолічного АТ та частотою супутніх захворювань (табл. 1). Двох пацієнтів (по одному із групи 1 і групи 2) вилучено з дослідження через інтеркурентні інфекції (гостре респіраторне захворювання).

За даними ехокардіографії, медіана фракції викиду лівого шлуночка становила 49 (39–57) %.

Упродовж перших днів перебування у стаціонарі пацієнтам збільшували дози β -адреноблокаторів до досягнення терапевтичного антиангінального ефекту, хворим із низькою ЧСС додавали антаго-

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Контрольна група ($n = 20$)	1-ша група ($n = 19$)	2-га група ($n = 19$)
Вік, роки	61,5 (55–68)	62,3 (56–67)	62,8 (58–69)
Чоловіки	14 (70,0 %)	13 (65,0 %)	15 (75,0 %)
Систолічний АТ, мм. рт. ст.	138 (114–148)	135 (122–145)	137 (118–149)
Діастолічний АТ, мм. рт. ст.	80 (65–93)	78 (68–92)	82 (71–90)
Інфаркт міокарда в анамнезі	5 (25,0 %)	4 (21,0 %)	6 (31,6 %)
Реваскуляризація в анамнезі	4 (20,0 %)	3 (15,8 %)	4 (21,0 %)
Гіпертонічна хвороба	15 (75,0 %)	16 (84,0 %)	15 (78,9 %)
Цукровий діабет	5 (25,0 %)	6 (30,0 %)	5 (25,0 %)
Фібриляція передсердь	2 (10,0 %)	3 (15,0 %)	2 (10,0 %)

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща ($p > 0,05$).

ністи кальцію дигідропіридинового ряду. Особам, яким протипоказані β -адреноблокатори, призначали блокатори кальцієвих каналів. Дози препаратів збільшували під контролем рівня АТ, ЧСС та індивідуальної переносності препаратів.

У 16 пацієнтів досягнуто дози бісопрололу 10 мг/добу, у 17 осіб дозу бісопрололу не вдалося підвищити понад 5 мг/добу через низьку ЧСС, у 14 — через зниження АТ, у 3 — через інші побічні дії (загальну слабкість, затерпання кінцівок). У 10 осіб β -адреноблокатори не застосовували через вихідну брадикардію, уповільнення атріовентрикулярної провідності (атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня), хронічне обструктивне захворювання легень. Обмеженнями використання амлодипіну були: почервоніння у 7 пацієнтів, набряки нижніх кінцівок — у 10, низький АТ —

у 13. Попередню реваскуляризацію виконано 11 пацієнтам (див. табл. 1), у 7 з них при попередньо виконаній контрольній шунтографії не виявлено стенозу шунтів, інші пацієнти відмовилися від коронароангіографії з особистих причин.

Як на початку, так і наприкінці лікування групи не відрізнялися за частотою призначення препаратів (табл. 2).

За показниками якості життя, за даними опитувальника SF-36, до лікування групи були порівнянними. Виявлено зниження всіх показників якості життя щодо референтних значень для осіб відповідного віку (табл. 3). Після лікування статистично значуще зростання показників відзначено лише в хворих 1-ї та 2-ї груп. Значення ВР, GH, RE і МН у пацієнтів 2-ї групи після лікування перевищували такі осіб 1-ї групи (див. табл. 3)

Т а б л и ц я 2

Медикаментозна терапія пацієнтів на початку та наприкінці терміну спостереження

Препарат	Контрольна група (n = 20)		1-ша група (n = 19)		2-га група (n = 19)	
	На початку лікування	Наприкінці лікування	На початку лікування	Наприкінці лікування	На початку лікування	Наприкінці лікування
Бісопролол 2,5–10 мг	15 (75,0 %)	17 (85,0 %)	16 (84,2 %)	17 (89,5 %)	14 (73,7 %)	16 (84,2 %)
Амлодипін 5–10 мг	6 (30,0 %)	11 (55,0 %)	5 (26,3 %)	10 (52,6 %)	5 (26,3 %)	9 (47,4 %)
Івабрадин 5 мг	2 (10,0 %)	4 (20,0 %)	2 (10,5 %)	4 (21,0 %)	2 (10,5 %)	4 (21,0 %)
Периндоприл 5–10 мг	5 (25,0 %)	7 (35,0 %)	5 (26,3 %)	6 (31,6 %)	5 (26,3 %)	7 (36,8 %)
Аторвастатин 20–40 мг	16 (80,0 %)	16 (80,0 %)	15 (78,9 %)	15 (78,9 %)	16 (84,2 %)	16 (84,2 %)

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща ($p > 0,05$).

Т а б л и ц я 3

Показники якості життя пацієнтів за опитувальником якості життя SF-36 до та після лікування

Показник	Референтні значення для здорових осіб відповідного віку [9]	Контрольна група (n = 20)		1-ша група (n = 19)		2-га група (n = 19)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF	0,92	0,65 (0,50–0,75)	0,72 (0,55–0,78)	0,66 (0,60–0,72)	0,80 (0,73–0,82) ^{##}	0,63 (0,58–0,68)	0,81 (0,70–0,88) ^{##}
BP	0,90	0,67 (0,52–0,72)	0,79 (0,70–0,84) [#]	0,58 (0,50–0,65)	0,77 (0,68–0,82) [#]	0,62 (0,57–0,68)	0,90 (0,78–0,95) ^{###}
GH	0,78	0,55 (0,40–0,61)	0,59 (0,52–0,63)	0,48 (0,42–0,52)	0,56 (0,51–0,59) [#]	0,52 (0,48–0,55)	0,67 (0,60–0,70) [#]
VT	0,83	0,56 (0,51–0,60)	0,62 (0,53–0,65)	0,53 (0,48–0,56)	0,62 (0,57–0,68) ^{##}	0,50 (0,46–0,55)	0,67 (0,60–0,69) ^{##}
SF	0,85	0,55 (0,50–0,60)	0,62 (0,52–0,65)	0,57 (0,50–0,62)	0,67 (0,62–0,72) [#]	0,55 (0,50–0,62)	0,70 (0,64–0,76) ^{##}
RE	0,85	0,48 (0,45–0,52)	0,54 (0,48–0,56)	0,46 (0,42–0,50)	0,57 (0,50–0,59) [#]	0,48 (0,44–0,54)	0,62 (0,58–0,68) ^{###}
MN	0,88	0,54 (0,50–0,60)	0,57 (0,52–0,62)	0,50 (0,45–0,59)	0,64 (0,58–0,69) [#]	0,52 (0,48–0,60)	0,84 (0,78–0,89) ^{###}

Різниця щодо показників групи 1 після лікування статистично значуща: * $p < 0,05$.

Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Кількість нападів стенокардії на тиждень до початку лікування не відрізнялася статистично значущо у пацієнтів основних груп та контрольної групи і становила 6,0 (4,0–9,0) у пацієнтів контрольної групи, 7,0 (3,0–9,0) – у пацієнтів 1-ї групи, 6,0 (3,0–8,0) – у пацієнтів 2-ї групи. Добова потреба у таблетках нітрогліцерину до початку лікування становила відповідно 4,0 (3,0–6,0), 4,0 (2,0–6,0) і 5,0 (3,0–6,0).

Після лікування частка пацієнтів, у яких знизилася кількість нападів стенокардії на тиждень та потреба в таблетках нітрогліцерину (нітрогліцериновий поріг), в 1-й і 2-й групах була більшою, ніж у контрольній групі. У 2-й групі частка осіб зі зменшенням кількості нападів стенокардії на 50 % та нітрогліцеринового порогу статистично значущо перевищувала таку в 1-й групі (табл. 4; усі $p < 0,01$).

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату не вплинуло на величину лабораторних показників (табл. 5).

У жодного пацієнта на тлі прийому препаратів не зареєстровано алергічних реакцій, бронхообструктивного синдрому, нудоти, висипу чи інших побічних явищ, які б потребували відміни препарату. У 2 випадках (по одному в 1-й та 2-й групах) під час лікування зафіксували гіпертензивний криз (неускладнений), що може бути спричинене перебігом поєднаної гіпертонічної хвороби, а не побічним ефектом препарату.

Ангінозні напади є клінічним симптомом міокардіальної ішемії. У частини пацієнтів з хронічними коронарними синдромами вони зберігаються попри оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ). Так, за даними вітчизняного дослідження CLARIFY у 74 % хворих зі стенокардією після 5 років спостереження зберігалися ангінозні напади, у кожного третього пацієнта стенокардія мала тяжкий характер (III ФК) і лише у 12,5 % пацієнтів впродовж періоду спостереження було усунуто клінічні вияви ангінозного болю [5]. Автори зазначають, що лікарі призначали пацієнтам увесь перелік рекомендованих при стабільній ІХС лікарських засобів (ацетилсаліцилову кислоту, статини, β -адреноблокатори, івабрадин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту). Дослідники зробили висновок, що, окрім призначення ОМТ відповідно до сучасних стандартів, необхідно провести оцінку її ефективності щодо зменшення кількості ангінозних нападів аж до повного їх припинення та зниження ФК стенокардії [5].

Оскільки терапія стенокардії, спрямована на корекцію гемодинаміки та розширення коронарних судин, не завжди дає змогу досягти корекції симптомів, протягом останніх десятиліть розробляють і впроваджують препарати, які забезпечують корекцію біохімічних процесів в ішемізованому міокарді на клітинному рівні та стабілізують мембрану кардіоміоциту [13, 14]. В європейських

Т а б л и ц я 4

Кількість нападів стенокардії та потреби у прийомі нітрогліцерину до лікування

Показник	Контрольна група (n = 20)	Група 1 (n = 19)	Група 2 (n = 19)
Зменшення кількості нападів стенокардії на тиждень на 50 %	3 (15,0 %)	7 (36,8 %)*	11 (57,9 %)**
Зменшення кількості таблеток нітрогліцерину на тиждень на 50 %	4 (20,0 %)	8 (42,1 %)*	14 (74,7 %)**

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща ($p > 0,05$).

Т а б л и ц я 5

Лабораторні показники до та після лікування

Показник	До лікування		Після лікування		
	Контрольна група (n = 20)	Дослідні групи (n = 38)	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (n = 19)	2-га група (n = 19)
Еритроцити, 10^{12} /л	$3,47 \pm 0,38$	$3,25 \pm 0,57$	$3,20 \pm 0,43$	$3,32 \pm 0,38$	$3,25 \pm 0,34$
Гемоглобін, г/л	$142,4 \pm 8,2$	$124,8 \pm 9,3$	$123,2 \pm 8,9$	$134,4 \pm 8,7$	$130,1 \pm 9,3$
Лейкоцити, 10^9 /л	$5,9 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,9$
Білірубін, мкмоль/л	$15,1 \pm 3,1$	$18,3 \pm 4,2$	$15,9 \pm 5,4$	$16,5 \pm 3,2$	$15,4 \pm 4,5$
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	34 ± 4	35 ± 4	31 ± 7	32 ± 5	29 ± 7
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	32 ± 6	33 ± 6	34 ± 7	32 ± 5	30 ± 6
Сечовина	$5,8 \pm 2,1$	$6,8 \pm 1,9$	$6,2 \pm 2,2$	$6,4 \pm 1,7$	$6,5 \pm 1,3$
Креатинін	$115,5 \pm 12,1$	$122,1 \pm 11,9$	$111,6 \pm 9,1$	$121,6 \pm 8,7$	$118,5 \pm 7,9$

Усі $p > 0,05$.

настановах із ведення хворих із хронічною ІХС рекомендують триметазидин і ранолазин [13]. Триває пошук шляхів оптимізації лікування стенокардії напруження із застосуванням нових препаратів метаболічної терапії, мембранопротекторів і антиоксидантів, зокрема вивчення ефективності у різних клінічних ситуаціях препаратів вітчизняного виробництва [4, 6, 9]. Окрім порушеного метаболізму, для пацієнтів зі стенокардією напруження характерний стан підвищеної тривожності, що спричиняє підвищений викид катехоламінів, вазоспазм і тахікардію [9].

Синдром стенокардії має складне походження, і його тяжкість не завжди відповідає ступеню стенозування великих епікардіальних артерій. Порушення метаболізму в кардіоміocyтах при ішемії, підвищене окиснення жирних кислот, накопичення молочної кислоти та лактоацидоз — важливі патологічні механізми при стенокардії. Тому одним зі шляхів лікування стенокардії є вплив на метаболізм, який зменшить окиснення жирних кислот. З огляду на це перспективним є вивчення ефектів 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, котрий має антиоксидантні та мембранопротекторні властивості, а також анксиолітичну дію через вплив на активність рецепторних комплексів (бензодіазепінових та гамма-оксимасляної кислоти ГАМК). Він посилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту аденозинтрифосфату і креатинфосфату, активує синтез енергетичних субстанцій у мітохондріях і стабілізує клітинні мембрани [1, 2]. Активація аеробного гліколізу та поліпшення окисних процесів у циклі Кребса дає змогу зменшити негативний вплив гіпоксії на метаболізм кардіоміocyту як в умовах гострого коронарного синдрому, так і при стенокардії напруження.

Є повідомлення про ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при гострій патології судинного походження — гострому ішемічному ураженні головного мозку та гострому інфаркті міокарда [1, 2]. Термін лікування при гострих ішемічних станах (як мозкових, так і серцевих) становить 14 днів, рекомендований спосіб введення — парентеральний (довенний або дом'язовий). При внутрішньом'язовому введенні препарат визначається в плазмі крові протягом 4 год, швидко переходить із кровоносного русла в органи і тканини.

Нами встановлено зменшення частоти нападів стенокардії більше ніж на 50 % у 57,9 % пацієнтів 2-ї групи і у 39,8 % осіб — 1-ї, тоді як у контрольній групі — лише у 15,0 %. Разом зі зменшенням кількості нападів стенокардії зареєстровано зменшен-

ня потреби в прийомі нітрогліцерину, більше — у пацієнтів 2-ї групи (зменшення тижневої потреби у нітрогліцерині на 50 % досягнуто у 73,6 % хворих). При порівнянні ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в різній добовій дозі щодо впливу на частоту нападів стенокардії напруження встановлено, що частка пацієнтів, у яких частота нападів стенокардії та нітрогліцериновий поріг зменшилися більш ніж на 50 %, була статистично більшою в разі призначення більшої дози препарату. Це свідчить про доцільність подальшого вивчення можливості застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату разом з ОМТ у комплексній терапії в хворих зі стабільною стенокардією напруження.

В останні десятиліття поняття «поліпшення якості життя» широко застосовують у медичних дослідженнях як критерій оцінки здоров'я хворого. Препарати, котрі зазвичай використовують для лікування стенокардії напруження, не завжди дають змогу досягти цього через низку обмежень. Стан підвищеної тривожності, характерний для пацієнтів зі стенокардією, провокує напади ангінозного болю та погіршує якість життя пацієнта. З огляду на це, препарати метаболічної терапії, зокрема 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, одним з механізмів дії котрого є анксиолітичний, мають певний потенціал. Результати проведеного дослідження свідчать про позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі стандартною терапією стенокардії на основні показники якості життя, а саме за шкалами фізичного функціонування, інтенсивності больового синдрому та загального психічного здоров'я.

Висновки

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату разом з оптимальною медикаментозною терапією у дозі 200 і 500 мг/добу порівняно з особами, в яких застосовували лише оптимальну медикаментозну терапію, асоціювалося зі зменшенням кількості нападів стенокардії на тиждень та зниженням нітрогліцеринового порогу.

Додавання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату до стандартної схеми лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стенокардією напруження II—III функціонального класу асоціювалося з поліпшенням якості життя за шкалами інтенсивності болю, фізичного функціонування, загального психічного здоров'я, сумарного показника фізичного здоров'я.

Роботу виконано за підтримки компанії «Лекхім».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Н. О., С. П., О. С.;

збір матеріалу — М. Ч., Р. Р.; обробка матеріалу — Н. О., О. С.; статистичне опрацювання даних, редагування — Н. О.

Література

- Бурчинский С. Г. Ишемия головного мозга и цереброваскулярная патология: возможности нейрометаболической фармакотерапии // Семейная медицина. — 2016. — № 1 (63). — С. 108–111.
- Долженко М. Н., Попова Е. И., Шершнева О. В. и др. Опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении инфаркта миокарда: антиишемический, антидепрессантный, анксиолитический эффекты // Семейная медицина. — 2016. — № 66. — С. 67–72.
- Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальні значення та стратегія розвитку кардіології в Україні // Укр. кардіол. журн. — 2016. — № 3. — С. 5–13.
- Компендіум. Венокор — повна інформація по препарату: офіційна інструкція. Реєстрація № UA/14785/01/01 від 18.12.2015. <https://compendium.com.ua/dec/338393>.
- Лутай М. І., Пархоменко О. М., Лисенко А. Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY // Укр. кардіол. журн. — 2018. — № 4. — С. 19–30.
- Нетьяженко В. З., Нетьяженко Н. В., Мальчевська Т. Й. Цитопroteкція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 3 (41). — С. 1–11.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — К., 2016. — 189 с.
- Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — № 2 (46). — С. 113–126.
- Целуйко В., Лозова Т., Марцovenko І. Вплив кверцетину на динаміку С-реактивного протеїну та віддалений прогноз хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка // ScienceRise. Medical Science. — 2017. — N8 (16). — P. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.109136>
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H. M. et al.; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a doubleblind, randomised controlled trial // Lancet. — 2018. — Vol. 391. — P. 31–40.
- Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming // Journal of Clinical Epidemiology. — 1998. — Vol. 51 (11). — P. 1025–1036.
- Giannopoulos A. A., Giannoglou G. D., Chatzizisis Y. S. Pharmacological approaches of refractory angina // Pharmacol. Ther. — 2016. — Vol. 163. — P. 118–131.
- Husted S. E., Ohman E. M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina // Lancet. — 2015. — Vol. 386. — P. 691–701. Doi:10.1016/S0140-6736(15)61283-1.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2019. [Epub ahead of print].
- Pajak A., Jankowski P., Kotseva K. et al. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study // European Journal of Preventive Cardiology. — 2013. — Vol. 20. — P. 2331–2340.
- Sabbah H. N., Gupta R. C., Kohli S. et al. Chronic therapy with elamipretide (MTP-131), a novel mitochondria-targeting peptide, improves left ventricular and mitochondrial function in dogs with advanced heart failure // Circ. Heart Fail. — 2016. — Vol. 9 (2). — e002206. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002206
- Vermeltfoort I. A. C., Rajmakers P. G. H. M., Riphagen II et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data // Clin. Res. Cardiol. — 2010. — Vol. 99. — P. 475–481.
- Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N. H. J. et al.; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 379. — P. 250–259.

Опыт применения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в комплексной терапии стабильной стенокардии

Н. Д. Орищин^{1,2}, С. С. Павлик², О. Я. Сорока², М. В. Черкавская², Р. И. Романик²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета

«Львовский областной клинический лечебно-диагностический кардиологический центр»

Цель работы — оценить эффективность и переносимость применения разных доз (200 и 500 мг/сут) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината («Венокор», «Лекхим», Украина) в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте от 48 до 76 лет. Пациентов разделили на три группы. Больным 1-й (n = 20) и 2-й (n = 20) групп, кроме медикаментозного лечения ишемической болезни сердца в соответствии с рекомендациями, назначали соответственно 200 и 500 мг/сут 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината парентерально. Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ацетилсалициловую кислоту, статины). Эффект лечения оценивали на 14-е сутки от начала терапии.

Результаты и обсуждение. Количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось при применении 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в дозе 200 и 500 мг/сут по сравнению с пациентами, которым назначали стандартную терапию стенокардии (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно). Потребность в таблетках нитроглицерина снизилась статистически значимо в обеих основных группах по сравнению с контрольной (p < 0,01 и p < 0,001 соответственно). Это снижение было статистически значимо (p < 0,001) больше у пациентов 2-й группы по сравнению с лицами 1-й группы. У пациентов двух основных групп улучшились показатели качества жизни по шкалам интенсивности боли (p < 0,01), физического функционирования, общего психического здоровья (p < 0,01), суммарному показателю физического здоровья опросника SF-36 (p = 0,005).

Выводы. Добавление 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината к стандартной схеме лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса позволяет снизить потребность в нитроглицерине и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, качество жизни, «Венокор».

Experience of use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in complex therapy of stable angina

N. D. Oryshchyn^{1,2}, S. S. Pavlyk¹, O. Y. Soroka¹, M. V. Cherkavska¹, R. Y. Romanyk¹

¹ Danylo Halytskiy Lviv National Medical University

² Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center

The aim — to evaluate the efficacy and tolerability of the use of different doses (200 and 500 mg/day) of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (*Venokor*, *Lekhim*, Ukraine) in the complex therapy of patients with coronary heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class.

Materials and methods. The study involved 60 patients with ischemic heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class aged 48 to 76 years. The patients were divided into three groups. Patients of the 1st (n = 20) and 2nd (n = 20) groups, in addition to the medical treatment of ischemic heart disease according to the recommendations, were prescribed 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate parenterally at a dose of 200 and 500 mg/day, respectively. Patients of the control group received only standard treatment (β -blockers, calcium antagonists, acetylsalicylic acid, statins). The effect of treatment was evaluated on the 14th day from the beginning of therapy.

Results and discussion. The number of angina attacks per week decreased with the use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 200 and 500 mg/day compared to patients who were prescribed standard angina therapy ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). The need for nitroglycerin tablets decreased statistically significantly in the two main groups compared to the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively). This decrease was statistically significantly ($p < 0.001$) greater in patients of the 2nd group compared to the patients of the 1st group. Patients of the two main groups improved their quality of life scores on the scales of pain intensity ($p < 0.01$), physical functioning, overall mental health ($p < 0.01$), total physical health score of the SF-36 questionnaire ($p = 0.005$).

Conclusions. Addition of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate to a standard treatment regimen for patients with coronary heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class helps to reduce the need for nitroglycerin and improves patients' quality of life.

Key words: ischemic heart disease, stable angina pectoris, quality of life, *Venokor*.

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Інфаркт міокарда без обструктивного атеросклеротичного ураження коронарних артерій (MINOCA) — науковий інтерес чи практична необхідність?



Л. О. Ткаченко^{1, 2}, О. А. Єпанчінцева^{1, 2},
М. В. Стан¹, С. М. Сагура¹

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

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

Останніми роками велику увагу приділяють питанням діагностики і лікування інфаркту міокарда (ІМ) без обструктивного атеросклерозу коронарних артерій (MINOCA). За статистичними даними, поширеність MINOCA становить 6–8 % від усіх випадків ІМ. Діагностичні критерії MINOCA: наявність критеріїв ІМ, відсутність обструктивного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії (зокрема ангіографічний стеноз < 50 %) та іншої причини розвитку пошкодження міокарда. Згідно з консенсусом American Heart Association (2019), діагностику MINOCA проводять у три етапи. На першому етапі слід повторно проаналізувати клінічну ситуацію для заперечення альтернативних діагнозів, на другому — оцінити функціональний резерв кровотоку, заперечити неішемічні механізми пошкодження міокарда за допомогою інструментальних методів дослідження. Третій етап передбачає верифікацію етіологічних чинників ІМ у спеціалізованій клініці.

Наведено клінічний випадок ІМ у пацієнта віком 26 років. Діагноз підтверджували підвищений рівень тропоніну, зміни на електрокардіограмі, дані ехокардіографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії. За даними коронароангіографії, виконаної через 12 год від початку захворювання, гемодинамічно значущих звужень коронарних артерій не відзначено. Лабораторний аналіз виявив суттєве збільшення рівня гомоцистеїну — 69 мкмоль/л (норма — < 12,0 мкмоль/л). З урахуванням обтяженої спадковості, виникнення ІМ в молодому віці, відсутності провокуючих чинників (медичні препарати, стрес, надмірне фізичне навантаження, травма тощо) і захворювань (цукровий діабет, системне захворювання сполучної тканини), підвищеного рівня гомоцистеїну роль тромбозу найвірогідніша. Рекомендовано консультацію гематолога з метою виявлення спадкової тромбофілії як причини тромбозу (під час прийому антиагрегантної/антикоагулянтної терапії виконання аналізів та їх інтерпретація некоректні), а також прийом інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, клопидогреля в дозі 75 мг/добу, ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу, β-адреноблокатора, статинів. З огляду на високий рівень гомоцистеїну рекомендовано дієту з вживанням продуктів, багатих на фолієву кислоту.

Ключові слова: інфаркт міокарда, атеросклероз коронарних артерій, тромбоз, спазм, діагностика, лікування.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) — одна з основних причин захворюваності та смертності у світі. Більшість випадків ГІМ зумовлені наявністю атеросклерозу коронарних артерій. Для цієї категорії пацієнтів встановлено переваги застосування реперфузійної стратегії та оптимальної меди-

каментозної терапії. Останніми роками велику увагу приділяють питанням діагностики і лікування інфаркту міокарда (ІМ) без обструктивного атеросклерозу коронарних артерій [5]. Триває пошук його причин, особливо після широкого впровадження коронароангіографії (КА). У 2017 р. з'явився перший погоджувальний документ Європейського товариства кардіологів, присвячений ІМ без обструктивного атеросклерозу коронарних артерій (Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA)) [1]. У серпні 2018 р. опубліковано 4-те універсальне визначення ІМ з уточненням терміна [12].

За статистичними даними, поширеність MINOCA становить у середньому 6–8 % від усіх

Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2019 р.

Ткаченко Лілія Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л.Шупика, ст. наук. співр. Інституту серця МОЗ України
<http://orcid.org/0000-0002-0775-8573>
E-mail: tkachlil2211@gmail.com

© Л. О. Ткаченко, О. А. Єпанчінцева, М. В. Стан, С. М. Сагура, 2019

випадків ІМ. Порівняно з пацієнтами з «типовим» ІМ MINOCA частіше трапляється в жінок та молодших осіб [5]. Його причиною можуть бути тромбоз коронарної артерії, зумовлений нестабільністю атеросклеротичної бляшки (ІМ 1-го типу), спазм і спонтанна дисекція коронарної артерії (ІМ 2-го типу) [4]. Попри гетерогенність причин, клінічна картина MINOCA не відрізняється від такої ІМ з обструктивним атеросклерозом коронарних артерій. Однак для встановлення механізму ішемії необхідно провести додаткові дослідження коронарних судин із візуалізацією, а також функціональні проби.

Діагноз MINOCA, згідно з 4-м універсальним визначенням ІМ і погоджувальним документом робочої групи з MINOCA, установлюють у разі поєднання критеріїв ІМ і незначного ураження коронарного русла за даними КА за відсутності іншої причини підвищення рівня кардіального тропоніну [12].

Діагностичні критерії MINOCA [9]

I. Наявність критеріїв ІМ

1. Підвищення і/або зниження рівня маркерів ушкодження міокарда (тропоніну) в серії вимірів при хоча б одному значенні, що перевищує 99-й перцентиль.

2. Наявність принаймні однієї додаткової ознаки ІМ:

- симптоми ішемії;
- зміни на електрокардіограмі (ЕКГ): «нові» значущі зміни сегмента ST або повна блокада ніжок пучка Гіса, поява патологічного зубця Q;
- поява нової зони порушення локальної скоротливості міокарда або ознаки зменшення об'єму життєздатного міокарда за даними методів візуалізації;
- коронарний тромбоз за даними КА або автопсії.

II. Відсутність обструктивного ураження коронарних артерій за даними КА (зокрема ангіографічний стеноз < 50 %).

III. Відсутність іншої причини розвитку пошкодження міокарда.

Стеноз КА < 50 % за даними ангіографії запропоновано умовно вважати тотожним відсутності обструктивного враження коронарних артерій, оскільки ступінь обструкції є лише патофізіологічною концепцією, яка потребує фізіологічної оцінки. Функціональна оцінка коронарного кровотоку під час проведення КА не є рутинною практикою. Зазвичай клінічні рішення приймають за даними візуальної оцінки діаметра судини, але в деяких хворих із ІМ з пограничним ступенем стенозу доцільно розглянути потребу у визначенні фракційного резерву кровотоку (ФРК) [8]. За даними клінічних досліджень, у близько 25 % гемодинамічно стабільних пацієнтів стеноз коронарних артерій 30–50 %

є функціонально значущим. Експерти рекомендують встановлювати діагноз MINOCA лише в разі ФРК > 0,80 з урахуванням впливу на оцінку ступеня враження коронарних артерій, зміни коронарного тонуусу і спонтанного тромболізу [10].

До основних причин MINOCA (частоту кожної з яких не встановлено) належать спазм коронарних артерій, мікроеваскулярна дисфункція, спонтанний внутрішньокоронарний тромбоз при тромбофіліях, емболія, дисекція, розрив необструктивної атеросклеротичної бляшки, оклюзія коронарних артерій, спричинена розшаруванням аорти із залученням коронарного синуса [11].

MINOCA, пов'язані з розривом необструктивної атеросклеротичної бляшки з подальшим тромбозом судини, є ІМ 1-го типу, але в більшості випадків за патогенетичним механізмом належать до ІМ 2-го типу. В таких пацієнтів немає потреби в ревазкуляризації на відміну від осіб з обструктивним ураженням коронарних артерій [1, 9].

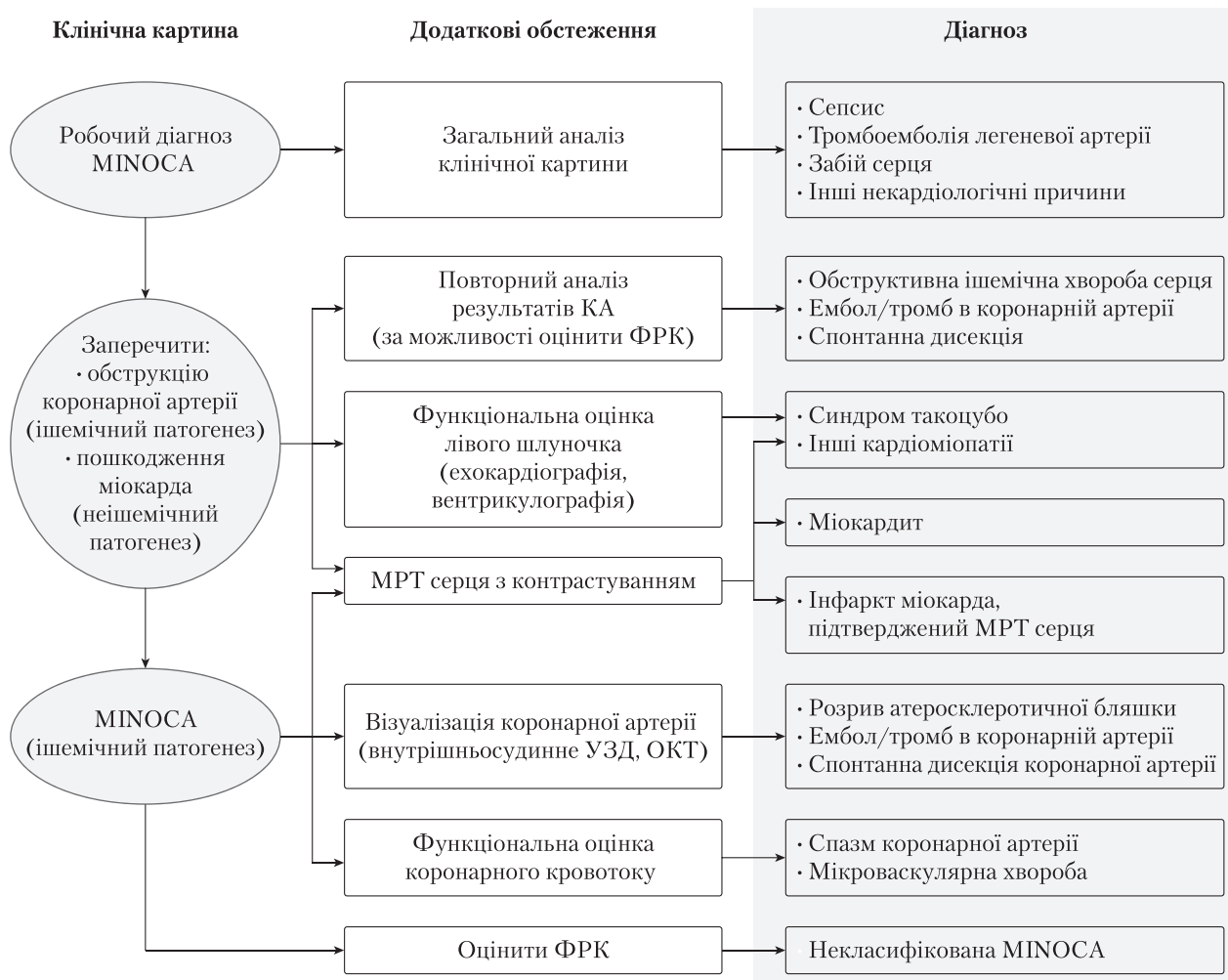
Зміни на ЕКГ у хворих з MINOCA подібні до таких при ІМ з обструктивним ураженням коронарних артерій: значущі зміщення сегмента ST-T (у 1/3 випадків — елевация, в 2/3 — депресія сегмента ST), поява порушень внутрішньощуночкової провідності, утворення патологічного зубця Q [6].

Для оцінки стану коронарних судин у пацієнтів з MINOCA застосовують також додаткові методи внутрішньосудинної візуалізації (оптичну когерентну томографію, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження), які дають змогу визначити наявність внутрішньокоронарного тромбозу, розриву чи ерозії атеросклеротичної бляшки [9].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) дає змогу не лише діагностувати стани, котрі спричиняють підвищення рівня маркерів пошкодження міокарда, а й виявити причину емболічного ІМ. Додаткову інформацію можна отримати під час кризьстравохідної ЕхоКГ, котра дає змогу чітко візуалізувати внутрішньосерцеві структури, патологічне шунтування крові та тромбоутворення в порожнинах серця [5, 9].

Закономірним наслідком широкого впровадження в клінічну практику визначення високочутливого серцевого тропоніну буде збільшення частоти встановлення діагнозу MINOCA. Також може зрости частота випадків псевдоMINOCA. Тому це поняття слід розглядати не лише як патофізіологічний варіант ІМ, а і як механізм пошуку для уточнення діагнозу (ІМ 1-го чи 2-го типу з верифікацією причини) [2, 8]. За відсутності обструктивного атеросклеротичного ураження коронарних артерій слід установлювати попередній діагноз MINOCA і продовжувати обстеження хворого для верифікації його причини, що дасть змогу уникнути застосування недоцільних методів лікування.

На рис. 1 наведено алгоритм діагностики MINOCA, запропонований American Heart Association (АНА) (2019), який складається з 3 етапів [9]. На



КА — коронароангіографія; УЗД — ультразвукове дослідження; МРТ — магнітно-резонансна томографія; ОКТ — оптична когерентна томографія; ФРК — фракційний резерв кровотоку

Рис. 1. Алгоритм діагностики MINOCA

першому етапі слід провести повторний аналіз клінічної ситуації для заперечення альтернативних діагнозів, на другому — оцінити ФРК, заперечити неішемічні механізми пошкодження міокарда за допомогою інструментальних методів дослідження. Третій етап передбачає верифікацію етіологічних чинників ІМ у спеціалізованій клініці.

Оскільки одним з критеріїв діагнозу є відсутність іншої причини пошкодження міокарда, необхідно провести додаткові дослідження для уточнення причини підвищення рівня тропоніну, тобто діагноз MINOCA може бути етапом діагностичного пошуку.

Велике значення для диференційної діагностики MINOCA має магнітно-резонансна томографія (МРТ) міокарда з внутрішньовенним контрастуванням гадолінієм, котра дає змогу візуалізувати зону ІМ і заперечити міокардит, кардіоміопатію з високою чутливістю та специфічністю. За даними A. R. Chapman та співавт., результати обстеження 1801 пацієнта з діагнозом MINOCA у 24 % випад-

ках підтвердили наявність ІМ, у 33 % — міокардиту, в 18 % — синдром такоцубо, у 3 % — гіпертрофічної кардіоміопатії, у 2 % — дилатаційної кардіоміопатії, у 7 % — верифіковано інші захворювання, зокрема амілоїдоз, перикардит. У 26 % пацієнтів не було патологічних змін [3].

Роль мультиспіральної комп'ютерної томографії в діагностиці MINOCA не визначена [9], але, за даними літератури, ця методика має деякі переваги над КА щодо візуалізації міокардальних містків як можливої причини транзиторної ішемії міокарда.

Одним із механізмів розвитку ІМ вважають вазоспазм, для верифікації котрого проводять проби з ацетилхоліном або ергоновіном. За даними клінічних досліджень, результат цієї проби позитивний у 28 % пацієнтів з діагнозом MINOCA [3, 8, 9].

Одним із незалежних чинників ризику розвитку ІМ є спадкова тромбофілія. Мутації генів, які спричиняють тромбофілію, виявлено у 14 % пацієнтів з MINOCA, тому її скринінг є важливим етапом у діагностиці MINOCA [8, 11].

Доказова база щодо надання невідкладної допомоги, етіологічного (якщо причина відома) лікування, терапії супутньої патології, поліпшення прогнозу пацієнтів з ІМ 2-го типу обмежена. Етіологічне лікування може бути спрямоване на усунення коронарного спазму (блокатори кальцієвих каналів, активатор калієвих каналів (нікорандил), інгібітор фосфодіестерази 3 (цилостазол)), тромбозу (антикоагулянти), корекцію мікросудинної дисфункції (препарати з доведеною ефективністю відсутні), поліпшення ендотеліальної функції (L-аргінін, статини, еналаприл, ринолазин) [7]. Відомо, що сублінгвальний прийом нітратів короткої дії швидко усуває коронарний спазм, однак доцільність призначення нітратів тривалої дії не визначена [7, 9]. Залишається дискусійним питання щодо тривалості антикоагулянтної і антиагрегантної терапії в таких хворих. У разі спонтанної дисекції коронарної артерії рекомендовано утриматися від виконання КА і стентування, якщо пацієнт гемодинамічно стабільний. У більшості випадків спонтанна дисекція заживає самостійно, а ендоваскулярні втручання та дослідження можуть спричинити серйозні ускладнення [4].

Методи вторинної профілактики серцево-судинних подій слід визначати індивідуально, оскільки роль атеротромбозу не є головною. Пацієнтам з коронарним спазмом протипоказані β -адреноблокатори. За даними дослідження SWEDENHEART із залученням 9138 пацієнтів з MINOCA, призначення статинів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/сартанів асоціювалось зі зниженням частоти комбінованої кінцевої точки (смертність від усіх причин або госпіталізації з приводу повторного ІМ, серцевої недостатності або інсульту) на відміну від подвійної антиагрегантної терапії [7]. У цієї категорії пацієнтів важливе значення має модифікація чинників серцево-судинного ризику: відмова від тютюнокуріння, нормалізація артеріального тиску, лікування цукрового діабету та дисліпідемії [1, 7].

Причини підвищення рівня кардіального тропоніну в разі пошкодження міокарда

Пошкодження міокарда на тлі ішемії

- Зниження перфузії міокарда
 - розрив атеросклеротичної бляшки з формуванням тромбозу
 - спазм коронарної артерії, дисфункція дрібних судин
 - емболія коронарної артерії
 - дисекція коронарної артерії
 - стійка брадиаритмія
 - гіпотензія/шок
 - дихальна недостатність
 - тяжка анемія
- Збільшення потреби міокарда в кисні
 - стійка тахіаритмія

- виражена гіпертензія
- виражена гіпертрофія міокарда (зокрема, гіпертрофічна кардіоміопатія і аортальний стеноз)

Інші причини пошкодження міокарда

- Серцево-судинні захворювання
 - серцева недостатність
 - міокардит
 - кардіоміопатія
 - синдром такоцубо
 - коронарна реваскуляризація
 - втручання на серці
 - катетерна абляція, дефібриляція
 - забій серця
 - тромбоемболія легеневої артерії, легенева гіпертензія
 - інсульт, субарахноїдальний крововилив
- Тяжкі коморбідні стани
 - сепсис, інфекційне захворювання
 - хронічна хвороба нирок
 - інфільтративні захворювання (амілоїдоз, саркоїдоз)
 - хіміотерапія
 - термінальний стан
 - надмірні фізичні навантаження

Клінічний випадок

Пацієнт К., 26 років, звернувся за консультацією в Інститут серця МОЗ України за направленням обласного кардіологічного центру. На момент огляду скарг немає. З анамнезу відомо, що 2 міс тому раптово виникли інтенсивні болі за грудниною пекучого характеру, короткочасна втрата свідомості. Машиною невідкладної допомоги був госпіталізований в обласний кардіологічний центр, де після обстеження, зокрема КА, встановлено діагноз «гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST», проведено лікування та реабілітацію. За даними медичної документації, діагноз було встановлено за клінічною картиною захворювання, змінами на ЕКГ, лабораторними показниками (тропонін I — 46,2 нг/мл (норма < 10 нг/мл), показниками ЕхоКГ (гіпокінез передньо-бічної стінки лівого шлуночка (ЛШ), зменшення скоротливої здатності міокарда до 45 %). Через 12 год після початку захворювання проведено КА, за даними котрої гемодинамічно значущих звужень коронарних артерій не виявлено (рис. 2). Після лікування пацієнта виписано в стабільному стані.

Під час амбулаторного огляду загальний стан пацієнта задовільний. Нормальної тілобудови (зріст — 176 см, маса тіла — 75 кг, індекс маси тіла — 24,2 кг/м²). Температура тіла — 36,6 °С. Артеріальний тиск — 126/82 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 68 за 1 хв, ритмічний, дефіцит пульсу відсутній. Шкіряні покриви без особливостей, щитоподібна залоза не збільшена, периферичні лімфатичні вузли пальпаторно не змінені.



Рис. 2. Ангіографія лівої коронарної артерії

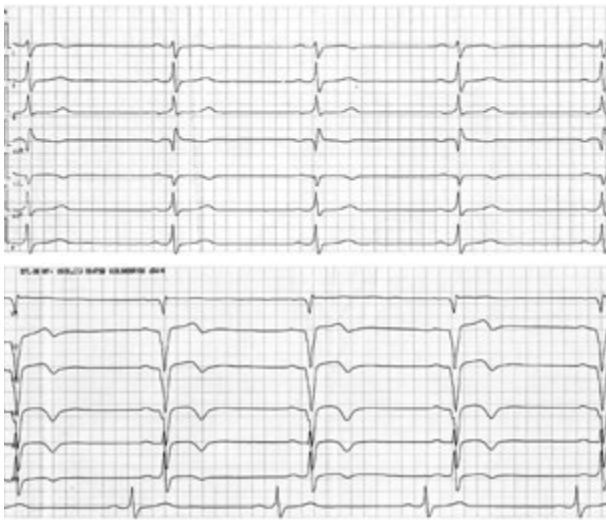


Рис. 3. Електрокардіограма пацієнта на момент огляду

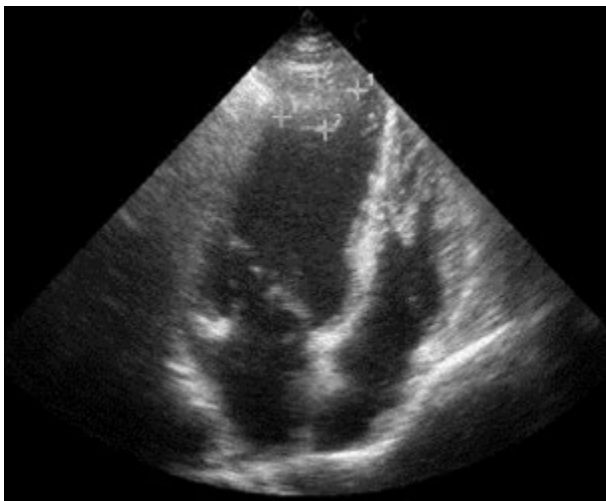


Рис. 4. Апікальна чотирикамерна позиція. Аневризма верхівки лівого шлуночка з пристінковим тромбом

При аускультатії серця серцеві тони ослаблені, ритмічні, слабкий систолічний шум над верхівкою серця. Над легеньми ясний перкуторний звук, при аускультатії дихання везикулярне, хрипи відсутні. Живіт без особливостей, печінка не збільшена. Набряків нижніх кінцівок немає.

Опитування щодо наявності інших захворювань (зокрема інфекційних, котрі супроводжувалися підвищенням температури, ендокринних, хвороб крові тощо) не виявило. Вживання наркотичних чи інших медичних препаратів, травми грудної клітки, незвичайні стресові ситуації напередодні ІМ пацієнт заперечував. Смерть батька від ІМ у 42 роки свідчила про обтяжений сімейний анамнез.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень

Загальний аналіз крові: еритроцити — $5,56 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін — 157 г/л, лейкоцити — $6,4 \cdot 10^9$ /л (еозинофіли — 2,4 %, паличкоядерні — 2 %, сегментоядерні — 63,2 %, моноцити — 8,4 %, лімфоцити — 24,5 %), ШОЕ — 3 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 21,2 мкмоль/л, загальний білок — 73,3 г/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л, аланінова трансаміназа — 23 ОД/л, аспарагінова трансаміназа — 31 ОД/л, сечовина — 5,7 ммоль/л, креатинін — 63,7 ммоль/л, загальний холестерин — 3,19 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності — 0,76 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності — 1,96 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності — 3,2, тиреотропний гормон — 1,2 мкОД/мл, тироксин вільний — 19,2 пмоль/л, антитіла до тиреопероксидази — 2,5 МО/мл, фібриноген — 4,8 г/л, протромбіновий час — 11 с, активований частковий тромбопластиновий час — 25 с, тромбіновий час — 9 с, D-димер — 0,3 мг/мл.

Загальний аналіз сечі: відносна щільність — 1026, білок не виявлено, лейкоцити — 0–2 у полі зору, еритроцити — 0–1 у полі зору.

ЕКГ (рис. 3): ритм синусовий, регулярний; частота серцевих скорочень — 55 за 1 хв. Нормальне положення електричної осі серця. Патологічний зубець Q та елевація сегмента ST до 2 мм у відведеннях V1–V4, негативний зубець T у відведеннях V2–V5.

ЕхоКГ (рис. 4): акінез верхівки ЛШ з переходом на міжшлуночкову перегородку. Аневризма верхівки ЛШ з пристінковим гіперехогенним тромбом розміром $2,9 \times 1,4$ см. Скоротлива функція ЛШ помірно знижена (фракція викиду — 44 %). Незначна дилатація ЛШ (кінцеводіастолічний об'єм — 156 мл, кінцевосистолічний об'єм — 95 мл). Стінки ЛШ не потовщені. Незначна відносна мітральна недостатність. Кровотік у черевній аорті магістральний.

Дуплексне сканування брахіоцефальних судин: патології не виявлено; швидкісні та спектральні параметри кровотоку в межах норми.

Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок: даних щодо наявності тромбів не виявлено.

МРТ: ознаки аневризми ЛШ ішемічного походження.

Для виявлення інших причин ішемічного пошкодження міокарда (спадкові тромбофілії, системні захворювання сполучної тканини, які супроводжуються гіперкоагуляцією, антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія) проведено додаткові лабораторні аналізи: ревматоїдний фактор — 10,6 МОД/мл, антистрептолізин-О — 98 ОД/мл, С-реактивний білок — 3 мг/л, вовчаковий антикоагулянт — 0,99 ОД, антитіла до нативної ДНК — 2,5 ОД, антитіла IgM до кардіоліпіну — 0,8 ОД, антитіла IgG до кардіоліпіну — 2,1 ОД, антитіла IgG до В2-глікопротеїну — 1,3 ОД, гомоцистеїн — 69 мкмоль/л (норма < 12,0 мкмоль/л).

Пацієнта оглянув ревматолог, котрий не виявив захворювання сполучної тканини.

Відомо, що важливу роль у розвитку тромбофілій, окрім спадкових дефектів (дефіцит протеїнів С і S, антитромбіну, мутація фактора V Лейдена, мутація протромбінового гена G20210A тощо), відіграє гомоцистеїн, який є проміжним продуктом метаболізму сірковмісних амінокислот метіоніну та цистеїну і не міститься у продуктах харчування. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями підвищений рівень гомоцистеїну виявляють у 13–47% випадків, у загальній популяції — у 5–7% [5, 11]. Гіпергомоцистеїнемія може бути спадковою або набутою. М. den Heijer у 1996 р. вперше виявив підвищення ризику первинного тромбозу в 2,5 разу в пацієнтів з рівнем гомоцистеїну > 18,5 мкмоль/л [8].

У даному випадку з урахуванням обтяженої спадковості, виникнення ІМ у молодому віці, відсутності провокуючих чинників (медичні препарати, стрес, надмірне фізичне навантаження, травми

тощо) і захворювань (цукровий діабет, системне захворювання сполучної тканини) роль тромбозу була високоюмовірною. Для визначення ролі ангіоспазму бажано було б провести проби з ацетилхоліном або ергоновіном.

За даними обстеження пацієнту встановлено *діагноз*: ІХС. Післяінфарктний (17.03.2019) кардіосклероз. КА (17.03.2019, коронарні артерії без обструктивних змін). Аневризма ЛШ з пристінковим тромбом. Серцева недостатність І стадії, функціональна недостатність І ступеня. Гіпергомоцистеїнемія.

Рекомендовано консультацію гематолога з метою виявлення спадкової тромбофілії як причини тромбозу, оскільки під час прийому антиагрегантної/антикоагулянтної терапії виконання аналізів та їх інтерпретація некоректні. Рекомендовано прийом іАПФ, клопідогреля в дозі 75 мг/добу, рівароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу; β-адреноблокатора, статинів. З урахуванням високого рівня гомоцистеїну рекомендовано дієту з вживанням продуктів, багатих на фолієву кислоту.

Визначення причини підвищення рівня кардіального тропоніну, зокрема MINOCA, має важливе значення для вибору тактики ведення пацієнта і оцінки його прогнозу. Необхідно визначити потребу в призначенні антитромбоцитарних препаратів з огляду на ризик спричинених ними геморагічних ускладнень та збільшення витрат на лікування. Діагностичні можливості є обмеженими через складність та високу вартість рутинного застосування методів внутрішньосудинної візуалізації та МРТ серця з контрастуванням у більшості вітчизняних медичних закладів на етапі стаціонарної допомоги. Існує нагальна потреба в оптимізації та стандартизації алгоритмів ведення таких хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. Т., О. Є.; збір і обробка матеріалу — Л. Т., М. С., С. С.; написання тексту, редактування — Л. Т.

Література

- Agewall S., Beltrame J. F., Reynolds H. R. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 38 (3). — P. 143–153.
- Arora S., Strassle P. D., Qamar A. et al. Impact of type 2 myocardial infarction on hospital-level mi outcomes: implications for quality and public reporting // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7. — e008661.
- Chapman A. R., Shah A. S. V., Lee K. K. et al. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury // *Circulation.* — 2018. — Vol. 137. — P. 1236–1245.
- Eleid M. F., Tweet M. S., Young P. M. et al. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* — 2017. — Vol. 7 (7). — P. 609–613.
- Gupta S., Vaidya S. R., Arora S. et al. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies // *Cardiovasc Diagn Ther.* — 2017. — Vol. 7. — P. 348–358.
- Jolly S. S., James S., Dzavik V. et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis // *Circulation.* — 2017. — Vol. 135 (2). — P. 143–152.
- Lindahl B., Baron T., Erlinge D. et al. Medical therapy for secondary prevention and longterm outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease // *Circulation.* — 2017. — Vol. 135. — P. 1481–1489.
- Raphael C. E., Heit J. A., Reeder G. S. et al. Coronary embolus an underappreciated cause of acute coronary syndromes // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2018. — Vol. 11 (2). — P. 172–180.
- Scalone G., Niccoli G., Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* — 2019. — Vol. 8 (1). — P. 54–62.
- Tamis-Holland J. E., Jneid H., Reynolds H. R. et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* — 2019. — Vol. 139. — doi:10.1161/CIR.0000000000000670.

11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 2525–2538.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 40, Iss. 3. — P. 237–269 URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.

Инфаркт миокарда без атеросклероза коронарных артерий (MINOCA) — научный интерес или практическая необходимость?

Л. А. Ткаченко ^{1,2}, О. А. Епанчинцева ^{1,2}, Н. В. Стан ¹, С. Н. Сагура ¹

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

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

В последние годы большое внимание уделяют вопросам диагностики и лечения инфаркта миокарда (ИМ) без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (MINOCA). По статистическим данным, распространенность MINOCA составляет 6–8% от всех случаев ИМ. Диагностические критерии MINOCA: наличие критериев ИМ, отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии (в том числе ангиографический стеноз < 50%) и других причин развития поражения миокарда. Согласно консенсусу American Heart Association (2019), диагностику MINOCA проводят в три этапа. На первом этапе необходимо повторно проанализировать клиническую ситуацию для исключения альтернативных диагнозов. На втором этапе — оценить функциональный резерв кровотока, исключить неишемические механизмы повреждения с помощью инструментальных методов исследования. Третий этап предусматривает верификацию этиологических причин ИМ в специализированной клинике.

Приведен клинический случай ИМ у пациента в возрасте 26 лет. Диагноз подтверждали повышенный уровень тропонина, изменения на электрокардиограмме, данные эхокардиографического исследования и магнитно-резонансной томографии. По данным коронароангиографии, выполненной через 12 ч от начала заболевания, гемодинамически значимых сужений коронарных артерий не отмечено. Лабораторный анализ выявил существенное повышение уровня гомоцистеина — 69 мкмоль/л (норма < 12,0 мкмоль/л). С учетом отягощенной наследственности, возникновения ИМ в молодом возрасте, отсутствия провоцирующих факторов (медицинские препараты, стресс, чрезмерная физическая нагрузка, травма и др.) и заболеваний (сахарный диабет, системное заболевание соединительной ткани), повышенного уровня гомоцистеина роль тромбоза наиболее вероятна. Рекомендована консультация гематолога в целях выявления наследственной тромбофилии как причины тромбоза (во время приема антиагрегантной/антикоагулянтной терапии выполнение анализов и их интерпретация некорректны), а также прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, клопидогреля в дозе 75 мг/сут, ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, β-адреноблокатора, статинов. С учетом высокого уровня гомоцистеина рекомендована диета с употреблением продуктов, богатых фолиевой кислотой.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз коронарных артерий, тромбоз, спазм, диагностика, лечение.

Myocardial infarction without coronary artery atherosclerosis (MINOCA) — scientific interest or practical need?

L. O. Tkachenko ^{1,2}, O. A. Epantschintseva ^{1,2}, M. V. Stan ¹, S. M. Sagura ¹

¹ Heart Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

In recent years, much attention has been paid to the diagnosis and treatment of myocardial infarction (MI) without obstructive coronary artery atherosclerosis (MINOCA). According to statistics, the average prevalence of MINOCA is 6–8% of all cases of MI. The diagnostic criteria for MINOCA are: presence of criteria for MI, absence of obstructive coronary artery disease according to data of coronary angiography (including angiographic stenosis < 50%); no other cause of myocardial damage. According to the consensus of the American Heart Association (AHA) (2019), the diagnosis of MINOCA includes 3 stages. In the first stage, reanalysis of the clinical situation should be performed to rule out alternative diagnoses. In the second stage, it is necessary to evaluate the functional reserve of blood flow, to exclude non-ischemic mechanisms of damage with the help of instrumental methods of research. The third stage is carried out in a specialized clinic, where the etiological factors of MI are verified.

The article presents a clinical case of MI in a patient of 26 years of age. The diagnosis was confirmed by an increased level of troponin, changes in the electrocardiogram, echocardiographic examination and magnetic resonance imaging. With CA performed within 12 hours from the onset of the disease, hemodynamically significant coronary artery constrictions were not detected. During the laboratory examination, a significant increase in the level of homocysteine was found — 69 μmol/l (norm < 12.0 μmol/l). Given the weighted heredity, the emergence of MI at a young age, the absence of triggering factors (medications, stress, excessive physical activity, trauma, etc.) and diseases (diabetes, systemic connective tissue disease), an increased level of homocysteine, the role of thrombosis is highly probable. The patient is advised to consult a hematologist to identify hereditary thrombophilia as the cause of thrombosis (while taking antiplatelet/anticoagulant therapy performance of the tests and their interpretation are incorrect). It is recommended to take an angiotensin-converting enzyme inhibitor, clopidogrel 75 mg/day, rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day; β-blocker, statins. Given the high level of homocysteine, the patient should follow a diet rich in folic acid-rich foods.

Key words: myocardial infarction, coronary artery atherosclerosis, thrombosis, spasm, diagnosis, treatment.

ОГЛЯДИ

Видеокапилляроскопия ногтевого ложа у больных с системной склеродермией: прогностическое и диагностическое значение



И. Ю. Головач¹, Е. Д. Егудина²

¹ Клиническая больница «Феодания»
Государственного управления делами, Киев

² Клиника современной ревматологии, Киев

Видеокапилляроскопия (ВКС) — это уникальный метод морфологической оценки капилляров ногтевого ложа, отличающийся легкостью и быстротой выполнения, который играет решающую роль в ранней диагностике системной склеродермии (ССД). Первое описание патологических капилляроскопических изменений при ССД было сделано в 1925 г. Несколько десятилетий спустя они были валидизированы и приняты в качестве одного из диагностических критериев в классификациях ССД EULAR/ACR 2013 г. Приведены данные об использовании ВКС ногтевого ложа при ССД. Определены три склеродермических паттерна: ранний, активный и поздний, которые отражают эволюцию капилляроскопических изменений, предполагают их связь с длительностью заболевания. Современные знания о микрососудистых аномалиях при ССД подтверждают связь изменений сосудов при ВКС не только с продолжительностью, но и с активностью заболевания. Эксперты не единодушны относительно связи результатов ВКС с клинической картиной и вовлечением органов и систем. Скорость прогрессирования микрососудистых изменений может быть решающим критерием для диагностики, а в случае быстрой динамики капилляроскопических ССД-ассоциированных паттернов их можно рассматривать как показатель активности заболевания. Нормализацию капилляроскопических изменений сосудов ногтевого ложа наблюдали после лечения иммунодепрессантами, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и применения антагониста рецепторов эндотелина — бозентана. Дальнейшее развитие знаний о ВКС ногтевого ложа при ССД будет способствовать более широкому использованию этого информативного, неинвазивного и диагностического инструмента как надежного метода оценки активности заболевания, прогноза и терапевтического ответа.

Ключевые слова: системная склеродермия, видеокапилляроскопия ногтевого ложа, сосуды, капилляры, склеродермический капилляроскопический паттерн, микроангиопатия, диагностика, лечение.

В области ногтевого ложа капиллярные петли расположены параллельно поверхности кожи, а не перпендикулярно, что позволяет визуализировать их полностью по всей длине. Одним из немногих неинвазивных методов морфологической оценки капилляров, особенно важным для дифференциальной диагностики феномена Рейно и системной склеродермии (ССД), является капилляроскопия ногтевого ложа [54].

Системная склеродермия — аутоиммунное заболевание, которое сопровождается микроангиопатией, фиброзом кожи и внутренних органов. Повышенный интерес к капилляроскопическому исследованию при ССД обусловлен ранним, предшествующим другим патологическим событиям, появлением специфических патогномонических микрососудистых нарушений, которые легко визуализируются, имеют определенную специфичность и обнаруживаются у большинства пациентов (гигантские капилляры, микрогеморрагии, бессосудистые зоны, дезорганизация капиллярной сети и формирование новых аномальных извилистых (ветвящихся/кустовидных) капилляров) [53]. В 2013 г. Европейская противоревматическая лига и Американская коллегия ревматологов (EULAR/ACR) включили упомянутые изменения капилля-

Стаття надійшла до редакції 16 серпня 2019 р.

Егудина Єлизавета Давидівна, д. мед. н., проф.,
керівник учбового центру, лікар-ревматолог
<http://orcid.org/0000-0001-8702-5638>
E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

© И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, 2019

ров ногтевого ложа в перечень диагностических критериев ССД [74].

Изменения капилляров ногтевого ложа также наблюдаются при ряде других аутоиммунных заболеваний соединительной ткани: дерматомиозите, смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ), недифференцированном заболевании соединительной ткани, системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите и перекрестных синдромах [46]. Кроме того, определенные микрососудистые изменения встречаются у здоровых субъектов и пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также у лиц с профессиональной патологией, связанной с продолжительным воздействием вибрации, химических агентов и ионизирующего излучения [14].

Капилляроскопические изменения при ССД не только имеют диагностическую ценность, но и являются предиктором необратимых сосудистых изменений (дигитальные язвы и некрозы) и поражений внутренних органов (легочная артериальная гипертензия, интерстициальное заболевание легких), а также позволяют определить тактику лечения пациента с ССД и оценить эффективность проводимой терапии.

Техника капилляроскопии

Первоначально капилляроскопию проводили с помощью микроскопов, офтальмоскопов или дерматоскопов, в том числе непосредственно у постели больного, но качество изображения, полученное с помощью этих аппаратов, было низким [63]. В настоящее время для оценки микрососудистого русла предпочтение отдают видеокapилляроскопам, а видеокapилляроскопию (ВКС) считают золотым стандартом морфологической оценки капилляров ногтевого ложа.

При ВКС капилляры исследуют на всех пальцах, но четче они видны на четвертом и пятом из-за большей прозрачности кожи этих областей [45]. Принимая во внимание плохую видимость капилляров больших пальцев рук (I палец), необходимо исследовать II–V пальцы с двух сторон (всего восемь пальцев). Микрососудистые изменения, выявленные на больших пальцах рук, часто указывают на вторичную природу феномена Рейно [13]. Дополнительные диагностические данные можно получить также с помощью ВКС пальцев стоп.

Перед проведением исследования обязательно проводят акклиматизацию пациента в течение 15–20 мин в помещении с температурой 20–25 °C. Исследование не проводят на пальцах с недавними травмами. Кроме того, пациентам рекомендуют воздержаться от маникюра в течение 4 нед до исследования [7]. Руку нужно расположить на уровне сердца, без давления на стол, температура которого также должна быть стандартной во избе-

жание какого-либо влияния на кровообращение. Для улучшения прозрачности кожи на ногтевое ложе помещают каплю иммерсионного масла (например, кедрового). При проведении исследования с увеличением 200 в поле зрения находится около 1 мм площади ногтевого ложа, что позволяет оценить как капиллярное распределение и плотность, так и детальную морфологию единичных капиллярных петель.

При исследовании околоногтевой области дистальный ряд капиллярных петель выступает в дермальные сосочки, позволяя продольно видеть три сегмента (афферентные, эфферентные и переходные), расположенные в направлении, параллельном поверхности кожи [65].

Нормальная плотность капилляров, которую оценивают путем подсчета количества петель на 1 мм, в среднем составляет ≥ 9 петель/мм [69]. В норме капилляры упорядочены и имеют гребневидное расположение. Их количество и морфология чаще всего не изменяются с возрастом [49].

При рассмотрении отдельного капилляра можно увидеть, что он имеет форму шпильки. На каждый дермальный сосочек приходится от 1 до 4 капилляров. Каждая «шпилька» состоит из ветви афферентной артериолы длиной 6–19 мкм, в средней оболочке которой имеется 2 слоя мышц, и одной эфферентной вены длиной 8–20 мкм, не содержащей мышечных клеток. Артериола и вена соединяются друг с другом дистально, их соотношение составляет 2:1. Эти ветви симметричны, имеют однородную морфологию и длину от 200 до 250 мкм (рис. 1А) [23, 73].

Ниже нескольких рядов капилляров визуализируются сосуды большего размера, которые представляют собой субкапиллярное венозное сплетение, определяемое у 60 % здоровых субъектов [73]. Видимость этого сплетения обусловлена повышенной прозрачностью кожи. Чаще всего оно хорошо визуализируется у лиц европеоидной расы [17]. Что касается возрастных изменений, то нормальный гребнеобразный капилляроскопический паттерн наблюдается уже с двухлетнего возраста, но у детей плотность капилляров более низкая, с большей их гетерогенностью и наличием капилляров необычной формы (36 %), в том числе гигантских, которые можно обнаружить только у 6 % здоровых взрослых, и лучшей видимостью субкапиллярного венозного сплетения [15, 37, 60].

У пожилых лиц может наблюдаться удлинение капилляров, их повышенная извилистость, а также вторичная апикулярная дилатация. Эти изменения объясняются более длительным анамнезом микро-травм, снижением сердечного выброса и увеличением периферического сосудистого сопротивления. Субкапиллярное венозное сплетение у пожилых пациентов выявляется чаще из-за истончения кожи и скопления венул и капилляров, связанных с уве-

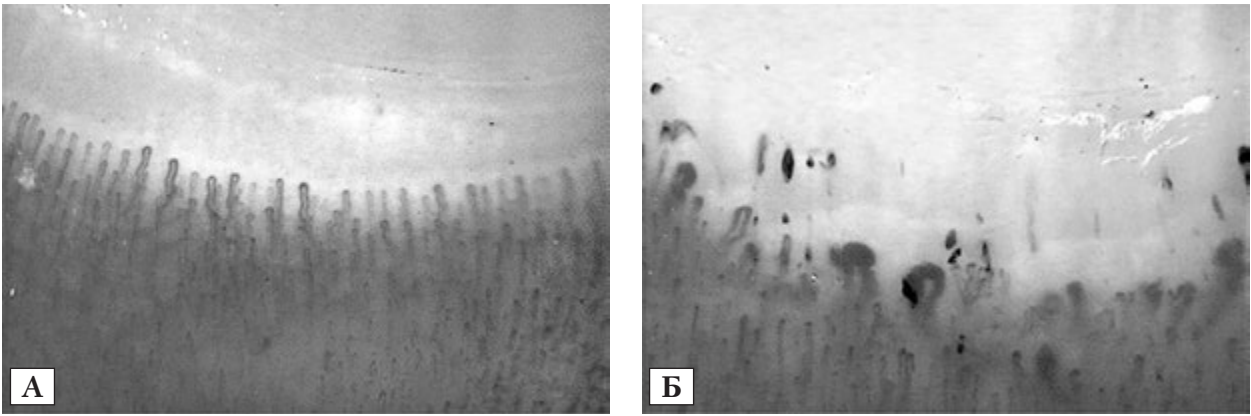


Рис. 1. Видеокapилляроскопия: А — нормальный капилляроскопический паттерн; Б — «активный» склеродермический паттерн: склеродермическая капилляроскопическая картина «активной» фазы у 58-летней пациентки с системной склеродермией с лимитированным поражением кожи. Длительность феномена Рейно — 20 лет, системной склеродермии — 20 лет. Склеродактилия, легкое поражение кожи — модифицированный кожный счет по Rodnan — 3, рецидивирующие дигитальные язвы, телеангиэктазии, положительные антицентрмерные антитела; гомогенные капилляроскопические данные («активный» склеродермический паттерн на всех пальцах: микрокровоизлияния, очаговое отсутствие капилляров, расширенные капилляры и мегакапилляры) × 100 (собственное клиническое наблюдение)

личным раскрытием артериовенозных анастомозов, вторичных по отношению к старческим микроангиопатическим изменениям [30].

При проведении ВКС специалист должен оценить следующие параметры: количество петель на 1 мм, количество расширенных капилляров (с эктазией и/или мегакапилляры), участки деваскуляризации, наличие микрокровоизлияний и извилистых, перекрещенных, извитых, кустовидных или разветвленных капилляров (таблица).

Разнообразие форм капилляров создает трудности при определении нормы. По оценкам экспертов, только у 40 % здоровых лиц во взрослой популяции отсутствуют изменения капилляров, у остальных обнаруживают аномалии, которые только в 5 % случаев имеют клиническое значение [17]. Выделяют как минимум 3 модели нормального паттерна [36]:

• совершенно нормальный: все капилляры имеют адекватную форму и конфигурацию;

• нормальный: допускается до 2 извилистых капиллярных петель;

• необычный нормальный: можно обнаружить как минимум один ветвящийся капилляр и одну микрогеморрагию или менее 4 извилистых капилляров.

Незначительное количество расширенных капилляров, зоны микрокровоизлияний, особенно связанные с ежедневными микротравмами, небольшое количество капиллярных эктазий могут наблюдаться у здоровых лиц, однако мегакапилляры или гигантские капилляры, а также области деваскуляризации практически всегда, за исключением ситуаций, когда эти изменения ассоциированы с механическими повреждениями околоногтевой области, считают патологическим паттерном [21]. Мегакапилляры относят к наиболее важным маркерам микрососудистого повреждения при ССД [23]. Их следует отличать от сегментарной

Таблица
Краткая характеристика измененных форм и размеров капилляров при видеокapилляроскопии [20, 25]

Форма капилляров	Характеристика
Перекрещенные	Приносящее и выносящее колена капилляра перекрещиваются как минимум в двух точках
Разветвленные	Аномальные соединения между артериальным и венозным коленами, сосудистые неоплазии и тому подобное
Кустовидные	Множественные кустистые разветвления капилляров
Извилистые	Наличие более одной капиллярной петли в одном дермальном сосочке
Извитые	Приносящее и выносящее колена извиты, но не перекрещиваются
Удлиненные	Длина петли > 300 мкм
Гигантские или мегакапилляры	Диаметр артериального или венозного колена > 50 мкм
Расширенные	Диаметр венозного колена > 20 мкм или диаметр артериального колена > 15 мкм

дилатации капилляров или дилатации только одной петли, что характерно для артериальной гипертензии и сахарного диабета [23].

Бессосудистые области, то есть отсутствие 2 капилляров в кожном сосочке или их полное отсутствие в зоне шириной 500 мкм, всегда считают патологической находкой. Эти изменения необходимо отличать от генерализованной потери капилляров с однородным уменьшением их количества из-за приложения чрезмерного давления на ногтевое ложе при выполнении ВКС. В таких случаях наблюдают резкий переход из васкуляризированной области в полностью бессосудистую, меняющуюся при изменении положения видеокapилляроскопа и силы нажатия.

Еще одной патологической капилляроскопической находкой следует считать зоны неоваскуляризации. Этот компенсаторный механизм, направленный на восстановление перфузии тканей и нормальной архитектоники, сопровождается формированием неоднородности форм капилляров, в том числе древовидных и разветвленных [23].

Изменения при капилляроскопии могут быть оценены качественным, количественным и полуквантитативным образом. Качественные изменения архитектоники капилляров, их морфологии, плотности и размеров описаны выше [23, 71]. При количественной оценке рассчитывают показатели каждого капилляра на 1 мм [23].

Для оценки патологического паттерна полуквантитативным методом используют баллы, полученные путем расчета процентного соотношения аваскулярных зон по сравнению с обычно ожидаемым количеством капилляров на 1 мм: 0 — без изменений (более 9 капилляров/мм), 1 — менее 33 % отсутствующих капилляров (7–9 капилляров/мм), 2–33–66 % патологического паттерна (4–6 капилляров/мм), 3 — более 66 % (1–3 капилляра/мм). Например, если у пациента визуализируются только 6 капилляров на 1 мм, то потеря капилляров составляет 33 %, что соответствует 2 баллам. При использовании метода, предложенного M. Cutolo и соавт. (2000), капилляроскопические параметры аномалии капилляров оценивают в соответствии с интенсивностью изменений, выраженной в процентах [21]. Градации оценки: 0 баллов — изменения отсутствуют, 1 балл < 33 % изменений в капиллярах, 2 балла — 33–66 %, 3 балла > 66 %. Обнаруженная капилляроскопическая аномалия считается значимой, если она наблюдается как минимум на двух пальцах пациента [71], поэтому при проведении ВКС оценивают 2–4 поля на одном пальце, то есть от 16 до 32 зон у одного пациента. Среднее значение исследованных полей рассчитывают путем деления суммы полученных результатов на количество полей [73]. Попытки упростить исследование путем уменьшения количества полей (оценка только 8 зон, по

одному полю на палец) продемонстрировали низкий индекс информативности (0,64), по сравнению с более детальным анализом (0,96) [32].

Учитывая приведенное выше, для достоверной интерпретации полученных при ВКС данных необходим большой опыт, позволяющий отличить изменения, являющиеся частью «необычного нормального» паттерна, от начинающегося патологического процесса (рис. 1).

Становление уникального склеродермического паттерна в ревматологии и его классификация

В 1925 г. G.E. Brown и P.A. O'Leary впервые описали гигантские капиллярные петли, удлинённые капилляры, уменьшение количества капилляров на 1 мм, а также нечеткость капиллярных границ, обусловленную снижением видимости из-за утолщения кожи и отложения в ней коллагена, при капилляроскопии у больных с ССД [9]. В последующие годы эти наблюдения нашли подтверждение в публикациях ряда авторов [10, 28, 62, 64].

С 1973 по 1983 г. группа исследователей во главе с Н. R. Maricq осуществила крупные исследования капилляроскопических изменений при ССД и впервые для характеристики патогномонических микрососудистых изменений предложила термин «капилляроскопический склеродермический паттерн», подразумевающий наличие гигантских капилляров, кровоизлияний, аваскулярных зон и ветвящихся/кустовидных капиллярных петель [51–53]. Склеродермический капилляроскопический паттерн встречается у 95,0–97,2 % пациентов с ССД, что связано с высокой распространенностью феномена Рейно при этом заболевании [38, 40, 47, 51, 53].

Первоначально Н. R. Maricq и соавт. (1983) предположили наличие двух основных капилляроскопических паттернов: активного и медленного [51]. Они также выдвинули гипотезу об ассоциации капилляроскопических изменений с активностью заболевания и скоростью его прогрессирования. Потеря значительного количества капилляров с формированием обширных аваскулярных участков и образованием новых кровеносных сосудов была названа активным паттерном ССД, предположительно связанным с высокой активностью заболевания, тенденцией к прогрессированию и плохим прогнозом. Медленный склеродермический паттерн с большим количеством гигантских капиллярных петель и умеренной потерей капилляров ассоциировался с более низкой активностью заболевания и скоростью прогрессирования. Несмотря на то, что Н. R. Maricq и соавт. не выделили паттерн «ранней ССД» как отдельный фенотип, они опубликовали капиллярное изображение, которое трактовали как начальные капиллярные дилатации.

Капилляроскопические паттерны при системной склеродермии по Н. R. Maricq и соавт. [51]

- Медленный — большое количество гигантских капиллярных петель с небольшой потерей капилляров.
- Активный — наличие значительной потери капилляров с обширными аваскулярными участками и образованием новых кровеносных сосудов.

В дальнейшем М. Cutolo и соавт. была предложена классификация склеродермических капилляроскопических изменений [21], которую широко используют в настоящее время. Она включает три склеродермических паттерна-этапа: ранний, активный и поздний. Ранний паттерн характеризуется появлением небольшого количества гигантских капилляров и микрогеморрагий при сохранении распределения и плотности капилляров. В активной фазе количество мегакапилляров и микрогеморрагий возрастает, наблюдается умеренная потеря капилляров и нарушение их архитектоники (см. рис. 1Б). В поздней фазе нарастает дезорганизация капиллярной сети, определяются обширные бессосудистые области, а также появляются неоангиогенные/кустовидные капиллярные петли [21]. Эта терминология в классификации склеродермического паттерна, обнаруженного при ВКС, в основном отражает эволюцию и прогрессирование микроангиопатии, связанной с ССД, подчеркивая связь с длительностью заболевания.

Капилляроскопические паттерны при системной склеродермии по М. Cutolo и соавт. [21]

- Ранний — небольшое количество гигантских капилляров и микрогеморрагий, распределение и плотность капилляров не нарушены.
- Активный — количество мегакапилляров и микрогеморрагий больше; наблюдается умеренная потеря капилляров и нарушение микроархитектоники капилляров.
- Поздний — прогрессирующее нарушение микроархитектоники капилляров, обширные бессосудистые области и неоангиогенные/кустовидные капиллярные петли, количество мегакапилляров и микрогеморрагий меньше или их нет.

Неоднородность капилляроскопических изменений ногтевого ложа при системной склеродермии

Основным патогенетическим компонентом патологических процессов при ССД считают микроангиопатию, обнаружение которой в области ногтевого ложа с помощью ВКС облегчает раннюю диагностику ССД и делает возможным мониторинг микрососудистых изменений в процессе заболевания. Ассоциированная с ССД

микроангиопатия, как правило, генерализована и может наблюдаться на пальцах как кистей, так и стоп [38]. Однако результаты, полученные при капилляроскопии, являются противоречивыми. S. N. Lambova и U. Muller-Ladner описали клинический случай пациента, страдающего ССД, с нормальными капиллярами на одном пальце и характерным активным склеродермическим паттерном на другом [44]. Эти данные свидетельствуют о необходимости исследования капилляров на всех пальцах в нескольких зонах у каждого пациента.

Данных о возможной гетерогенности данных ВКС и разных комбинациях микрососудистых изменений на нескольких пальцах у конкретного больного с ССД очень мало. В единичных исследованиях продемонстрирована возможность выявления разных фаз капилляроскопических изменений, а также сочетания склеродермического, нормального и/или неспецифического паттерна на разных пальцах у одного и того же пациента с ССД [47]. Наиболее часто встречаются комбинации раннего-активного и активного-позднего склеродермических капилляроскопических паттернов (рис. 2), что подтверждает наличие связи между капилляроскопическими изменениями и длительностью заболевания, а также свидетельствует об эволюции развития заболевания от раннего паттерна (1-я стадия) к активному (2-я стадия) и позднему (3-я стадия) [21, 47].

Феномен неоднородности капилляроскопических изменений ногтевого ложа при ССД представляет интерес для клинической практики, поскольку требует тщательного обследования всех пальцев для оценки наличия микрососудистой патологии.

Значение видеокapилляроскопии ногтевого ложа в ранней диагностике системной склеродермии

Как указано выше, важными признаками склеродермического паттерна считают наличие аваскулярных зон, мегакапилляров, микрогеморрагий и разветвленных капилляров. К самым ранним маркерами микроангиопатии при ССД относят гигантские капилляры и микрогеморрагии, наличие которых рассматривают как ключ к ранней диагностике ССД [43]. Обнаружение даже одной гигантской капиллярной петли (с диаметром артериального или венозного сегмента более 50 мкм/0,050 мм) следует рассматривать как признак начальной микроангиопатии [18]. Хотя основной целью капилляроскопического исследования является оценка дистального капиллярного ряда на ногтевом ложе, следует также учитывать обнаружение гигантских капиллярных петель на проксимальных участках. Увеличение диаметра капилляров можно рассматривать как микрососудистый ответ

на гипоксию тканей. Капилляры с увеличенным диаметром были обнаружены у здоровых лиц после острой системной гипоксии, имитируемой гипоксикатором с системой разделения воздуха, которая обеспечивает более низкую концентрацию O_2 [58].

Ассоциация расширенных капилляров с микрогеморрагиями или наличием иммунологических маркеров позволяет диагностировать раннюю микроангиопатию. В сложных для диагностики случаях при отсутствии других патологических изменений следует рекомендовать тщательное наблюдение за пациентами.

Расширение капилляров является наиболее чувствительным параметром для качественного анализа. При сравнительном анализе результатов двух исследований статистически значимое отличие было отмечено при обнаружении расширенных капилляров, а не бессосудистых областей и кровоизлияний [39]. Сравнение количественных и качественных оценок капилляроскопических изображений двух исследований также продемонстрировало статистически значимую диагностическую ценность обнаружения расширенных и гигантских капилляров ($p < 0,05$), что не установлено для аваскулярных зон ($p > 0,05$) [39]. Эти результаты показывают, что качественный анализ является более точным, особенно в отношении выявления дилатации капилляров [39]. Поэтому, особенно в пограничных случаях, если целью исследования является диагностика ранней и очень ранней микроангиопатии, следует отдавать предпочтение измерению диаметра капилляров.

При проведении ранней диагностики склеродерма-ассоциированной микроангиопатии необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- в случае начальных капилляроскопических изменений следует уделить особое внимание измерению диаметра капилляров;
- выполнять анализ капилляроскопических изменений ногтевого ложа на всех пальцах, так как микрососудистые капилляроскопические изменения неоднородны и даже один гигантский капилляр имеет диагностическую ценность;
- в случае обнаружения капиллярных петель с пограничным расширением необходимо провести тщательный анализ анамнеза и данных дополнительных методов исследований, прежде всего иммунологических.

Капилляроскопия ногтевого ложа и длительность системной склеродермии

Известный факт о наличии связи между капилляроскопическими изменениями и длительностью заболевания при ССД был подтвержден в исследовании S. N. Lambova и U. Müller-Ladner, которые обследовали 36 пациентов с ССД (20 — с лимитированной формой, 5 — с диффузной и 1 — с пере-

крестным синдромом) [47]. По их данным, у 5 из 10 пациентов с продолжительностью заболевания 4 года или менее был обнаружен склеродермический капилляроскопический паттерн ранней фазы склеродермии, тогда как поздняя фаза наблюдалась только у 1 больного с диффузным подтипом. У пациентов с ССД с продолжительностью заболевания 5 лет и более капилляроскопический паттерн ранней фазы склеродермии отмечен в 7 из 26 (26,9 %) случаев, причем все они были с лимитированным подтипом заболевания [47]. Очевидно, что длительность заболевания является лишь одним из многочисленных факторов, влияющих на динамику капилляроскопических изменений при ССД (рис. 2, 3).

Ассоциация капилляроскопии ногтевого ложа с клиническими проявлениями при системной склеродермии

Связь между длительностью заболевания и капилляроскопическими изменениями представляется логическим следствием микрососудистой эволюции. Однако H. R. Maricq и соавт. (1983), предлагая два основных подтипа — медленный и активный, продемонстрировали связь между капилляроскопическими данными и активностью заболевания, степенью прогрессирования и прогнозом [51]. Это отражено в предлагаемой терминологии: медленный тип у пациентов с низкой активностью заболевания и активный — у лиц с высокой активностью. Большинство исследователей также подтверждают наличие взаимосвязи между типом капилляроскопических изменений и выраженностью кожного и висцерального поражения при ССД [8, 12, 19, 22, 35, 51, 57, 70].

M. Cutolo и соавт. [21] обнаружили, что все три паттерна склеродермических капилляроскопических изменений (ранний, активный и поздний) можно наблюдать как при ограниченном, так и при диффузном поражении кожи у пациентов с ССД. Отмечена тенденция к преобладанию отдельных паттернов в зависимости от степени поражения кожи. Обследование 241 пациента с ССД показало, что ранний и активный склеродермический паттерн чаще ассоциировался с лимитированной формой заболевания, а поздний — с диффузной [19] (см. рис. 2, 3). По данным исследования EULAR (2013), поздний паттерн чаще наблюдали у пациентов, позитивных к антифолизомерным аутоантителам, и с диффузным поражением кожи [35].

Сравнивая результаты ВКС 50 пациентов с лимитированной и 55 лиц с диффузной формой ССД и сопоставимой продолжительностью заболевания, P. Ostojić и N. Damjanov чаще выявляли увеличенные капилляры без аваскулярных зон при лимитированной форме, а гигантские капилляры с обширными аваскулярными зонами — при

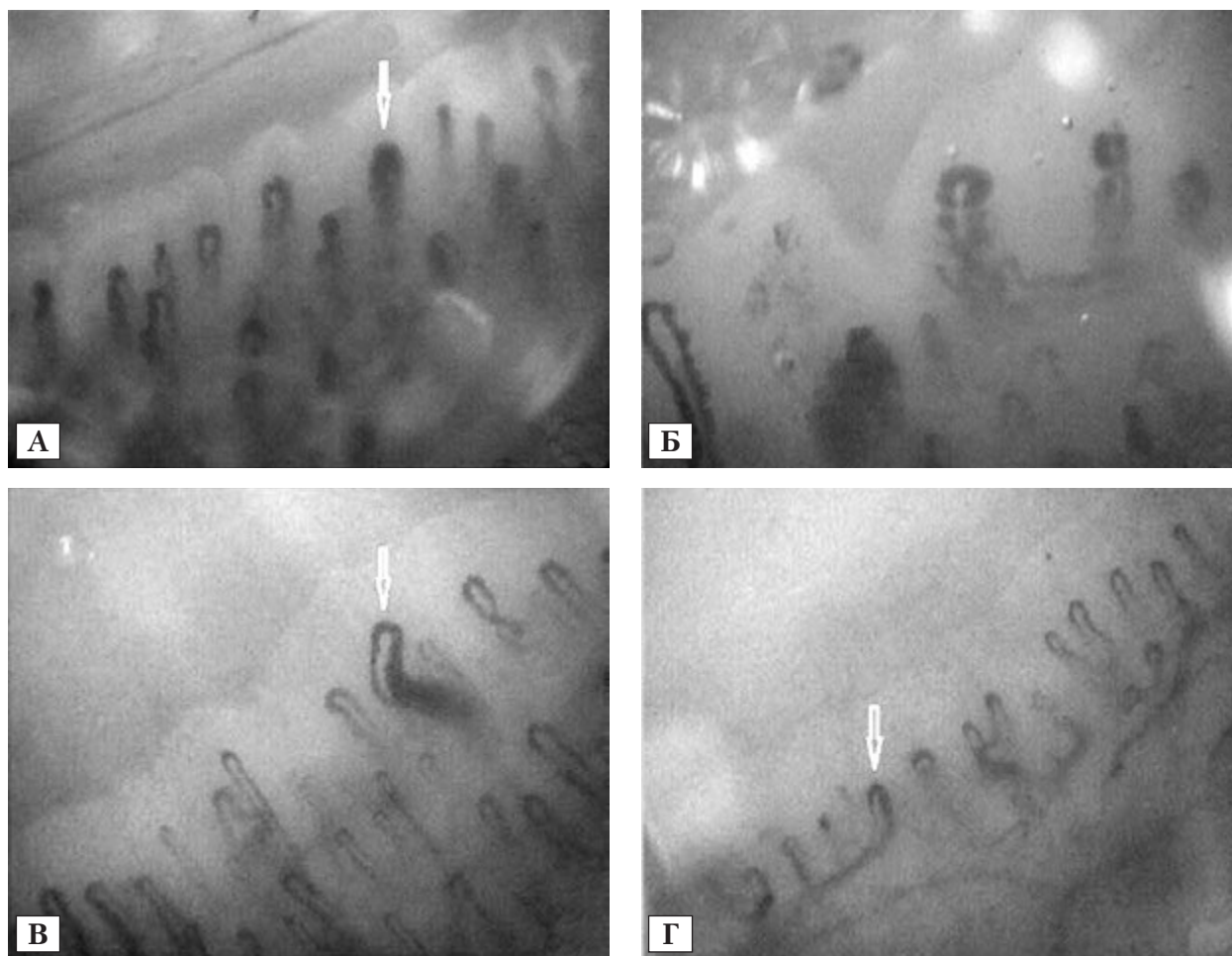


Рис. 2. Гетерогенность капилляроскопических данных ногтевого ложа у 52-летней женщины с лимитированной формой ССД (CREST-синдром) [45]. Длительность феномена Рейно — 10 лет, ССД — 5 лет. Поражение кожи с оценкой по шкале Роднана 4 балла, положительные результаты теста на антицентромерные антитела: А — ранняя фаза капилляроскопического склеродермического паттерна пальца кисти (стрелкой указана гигантская капиллярная петля); Б — активная фаза капилляроскопического склеродермического паттерна; В — ранняя фаза капилляроскопического склеродермического паттерна пальца стопы (стрелкой указана гигантская капиллярная петля); Г — неспецифические капилляроскопические изменения пальца стопы с наличием одиночных дилатированных петель капилляров (стрелка). $\times 200$

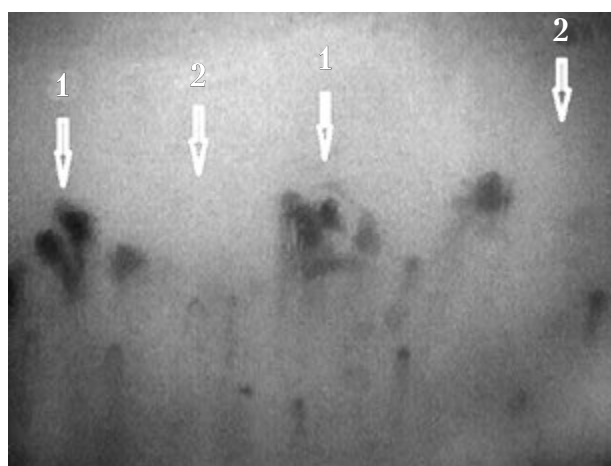


Рис. 3. Склеродермическая капилляроскопическая картина поздней фазы у 68-летней пациентки с диффузной формой системной склеродермии [45]. Продолжительность феномена Рейно и системной склеродермии — 6 лет; модифицированный кожный счет по Rodnan — 46. У пациентки также диагностирована легочная артериальная гипертензия, сухой синдром и артрит: 1 — неоангиогенез; 2 — аваскулярные области. $\times 200$

диффузном подтипе захворювання, з наявністю дигітальних язв, інтерстиціального фіброза легких, зменшеної форсованої життєвої ємкості легких і дифузійної здатності легких по монооксиду вуглецю (DLCO), гіпотонії шлункової, ураження серцево-судинної системи і нирок [57].

S. Shenavandeh і соавт. виявили зв'язок між капіляроскопічним паттерном і підтипом ССД [70]. Вони частіше виявляли паттерн ранньої фази при ранній лімітованій склеродермії, а не при її ранній дифузійній формі, що автори пояснюють більш повільним прогресуванням мікроангіопатії при лімітованій ССД. Дослідники довели наявність зворотної кореляції між наявністю незначительних капіляроскопічних морфозів (удовження і извилистости капілярів) і висцеральними проявами, що дозволило розглядати їх як позитивний прогностичний фактор [70].

У 91 пацієнта з ССД виявлена зв'язок між більш високим шкірним рахунком по Rodnan і більш високим аваскулярним рахунком по ВКС і більшою тривалістю захворювання, ознаками периферическої ішемії, дисфункцією шлункової, антитіпоізомеразними антитілами, симптомом «матового скла» при рентгенографії легких [8]. Зв'язок між симптомом «матового скла» і більш високим аваскулярним рахунком була особливо тісною у пацієнтів з тривалістю захворювання ≤ 5 років, що свідчить про асоціацію між тяжкістю капіляроскопічних змін і активністю ураження легких при ССД [8].

P. Caramaschi і соавт. (2007) виявили, що ранні і активні капіляроскопічні паттерни частіше зустрічалися у пацієнтів з лімітованою формою ССД, тоді як пізні — у пацієнтів з дифузійною формою і ураженням внутрішніх органів [12]. Це дозволяє утверджувати, що при дифузійній формі ССД може спостерігатися прискорена динаміка мікросудинних змін (див. рис. 3).

Капіляроскопія ногтевого ложа і легочна артеріальна гіпертензія, асоційована з системною склеродермією

Багато експерти передбачають наявність зв'язку між капіляроскопічними змінами і легочною артеріальною гіпертензією (ЛАГ) у пацієнтів з ССД [1, 33, 35]. Однак отримані дані суперечливі.

В дослідженні, проведеному Н. М. Hofstee і соавт. (2009), значно більш низька густина капілярів (4,33/мм проти 6,56/мм; $p=0,001$) була виявлена у пацієнтів з ССД-асоційованою ЛАГ ($n=21$) порівняно

з людьми без ЛАГ ($n=19$), при цьому розміри капілярних петель були однаковими [33]. Зменшення густоти капілярів, хоча і в меншій ступені, також відзначено у пацієнтів з ідіопатическою ЛАГ порівняно зі здоровими суб'єктами контрольної групи. Виявлена пряма пропорційна зв'язок між густиною капілярної мережі і тяжкістю ЛАГ як при ССД, так і при ідіопатическою ЛАГ [33].

E. L. Greidinger і соавт. (2001), використовуючи якісну оцінку капіляроскопічних змін, не виявили відмінностей між ССД у пацієнтів з ЛАГ і без такої [31]. Дослідники також не спостерігали склеродермоподібних капіляроскопічних змін у пацієнтів з ідіопатическою ЛАГ.

Капіляроскопія ногтевого ложа і дигітальні язви при системній склеродермії

Багаточисленні дослідження присвячені пошуку і встановленню зв'язку між капіляроскопічними змінами при ССД і появою дигітальних язв. В наші часи як основний фактор ризику розвитку дигітальних язв при ССД розглядають наявність бессудинних ділянок за даними ВКС ногтевого ложа. Ці припущення знайшли підтвердження в дослідженнях S. Alivernini і соавт. (2009), обстежених 130 пацієнтів з ССД [4]. Іншими факторами, впливними на розвиток дигітальних язв, вважають дифузійний тип ураження шкіри і системне запалення, обумовлене рівнем інтерлейкіну-6 [3]. У пацієнтів з дигітальними язвами в 100% випадків спостерігається активний склеродермічний паттерн при ВКС [40].

Таким чином, периферическі мікросудинні зміни пов'язані з ураженням шкіри, наявністю дигітальних язв і залученням внутрішніх органів. Однак деякі дослідження не підтверджують таку зв'язок, можливо, через неспецифічності фазових ССД-асоційованих капіляроскопічних змін. Тим не менше, розвиток периферических капіляроскопічних змін впродовж короткого періоду часу може вказувати на високу активність захворювання, включаючи обширне і тяжке ураження шкіри і/або внутрішніх органів.

Капіляроскопія ногтевого ложа і імунологічний профіль при системній склеродермії

Низька чутливість старих класифікаційних критеріїв ССД Американської колегії ревматологів (1980) стимулювала проведення досліджень, направлених на покращення ранньої

диагностики этого заболевания [34]. В 2001 г. E. C. LeRoy и T. A. Medsger [48] предложили критерии для «пресклеродермии», или ранней ССД: объективные признаки феномена Рейно и/или аномальная капилляроскопическая картина, либо положительные ССД-ассоциированные аутоантитела (к центромерам, топоизомеразе I/анти-Scl-70, фибрилларину, РМ-Scl, фибриллину или РНК-полимеразе I или III в титре 1 : 100 или выше), даже при отсутствии других проявлений заболевания.

Многоцентровый проект VEDOSS (Very Early Diagnosis of SSc, очень ранняя диагностика ССД) недавно валидизировал и способствовал выявлению нового набора критериев для ССД EULAR/ACR (2013) с включением как специфических капилляроскопических ССД изменений, так и ассоциированных с ССД аутоантител (антицентромерные, анти-опоизомеразные I/анти-Scl-70 и анти-РНК-полимеразы III). Таким образом, специфические склеродермические капилляроскопические изменения и ССД-ассоциированные аутоантитела у пациентов с феноменом Рейно являются новыми критериями ранней диагностики ССД [74].

Менее изучен вопрос об ассоциации определенных аутоантител с фазами склеродермического паттерна по данным ВКС [19]. Существует тесная корреляция между наличием антицентромерных антител и медленным капилляроскопическим паттерном [51]. По данным M. Cutolo и соавт., антицентромерные антитела чаще встречаются при раннем паттерне, реже — при активном и позднем, а наличие антиопоизомеразных антител характерно для пациентов с капилляроскопической картиной активной и поздней фазы по сравнению с ранней [19]. Предложена гипотеза о том, что наличие анти-Scl-70 может быть связано с более ранним развитием активного и позднего склеродермического капилляроскопического паттерна. Однако не обнаружено существенной корреляции между наличием анти-Scl-70 и тяжестью феномена Рейно при ССД [19]. Исследователями сделан вывод, что ССД-ассоциированные аутоантитела (антицентромерные и анти-Scl-70) связаны не столько с отдельным подтипом капилляроскопических изменений, сколько со скоростью прогрессирования склеродермической микроангиопатии [19].

Значение капилляроскопии ногтевого ложа для прогнозирования клинических исходов системной склеродермии

Авторы недавнего (2018) систематического обзора данных 18 исследований прогностической ценности капилляроскопических изменений ногтевого ложа при ССД пришли к выводу о наличии связи между исходными капилляроскопическими изменениями и клиническими исходами, включая возникновение/заживление дигитальных язв,

выживаемость, прогрессирование заболевания, кальциноз, прогрессирование поражения кожи, ЛАГ и сердечно-сосудистые события [59]. Большинство (72 %) оцениваемых исследований были проспективными, с относительно короткой продолжительностью наблюдения. Авторы пяти проспективных исследований пришли к единому выводу о том, что пациенты с увеличенным количеством гигантских капилляров имели высокий риск развития новых дигитальных язв, а потеря капилляров и увеличение площади аваскулярных зон во время наблюдения является независимым маркером общего прогрессирования заболевания, появления новых дигитальных язв, прогрессирования поражения легочных сосудов, фиброза кожи и ухудшения течения заболевания [16, 50, 66–68].

Склеродермический и склеродермоподобный паттерны

В настоящее время установлены склеродермические капилляроскопические признаки при СЗСТ, СКВ, недифференцированных заболеваниях соединительной ткани и дерматомиозите [51, 53]. Эти сосудистые трансформации, обычно называемые склеродермоподобным паттерном, основаны на выявлении инверсий, характерных для ССД. Таким образом, склеродермический капилляроскопический паттерн является эталоном в ревматологии.

При СЗСТ склеродермоподобные капилляроскопические вариации описаны у меньшего количества пациентов, чем при ССД [7]. Так, de Holanda Mafaldo Diogenes и соавт. выявили их у 71 % (n = 63), а F. Granier и соавт. — у 64 % (n = 22) пациентов с СЗСТ [24, 29]. Для них, так же, как и для больных с дерматомиозитом, была характерна более высокая частота ветвящихся/кустовидных капилляров по сравнению с пациентами с ССД, а при СКВ капилляроскопическая картина, подобная склеродермии, была обнаружена у 2–15 % пациентов [7, 27, 38, 42, 53, 56].

Обнаружена связь между наличием склеродермоподобных изменений и выявлением анти-U1-RNP, что позволило предположить, что эти микрососудистые изменения являются признаком перекреста системных заболеваний соединительной ткани с ССД [27]. Также есть данные, не подтверждающие эту теорию. В исследовании, проведенном D. G. Piotto и соавт., склеродермоподобная капилляроскопическая картина наблюдалась у 13 % пациентов с СКВ (у 4 из 30) с симптомами вторичного феномена Рейно, высокой иммунологической активностью без иммунологических признаков перекрестного синдрома [61]. В исследовании S. N. Lambova и U. Müller-Ladner у двух из четырех пациентов со склеродермоподобным капилляроскопическим паттерном наблюдался активный васкулит периферических сосудов, но

результаты теста на анти-U1-RNP были положительными только у одного пациента с отсутствием признаков перекрестного синдрома и васкулита периферических сосудов [42]. Таким образом, можно сделать вывод, что склеродермоподобные изменения у пациентов с СКВ могут наблюдаться и без перекрестного синдрома с ССД. Существует мнение, что склеродермоподобная картина может быть обнаружена у пациентов с СКВ, у которых проявляется либо активный васкулит периферических сосудов, либо только симптомы вторичного феномена Рейно. В этих случаях следует оценить иммунологический профиль, поскольку эти капилляроскопические патоморфозы обычно сопровождаются высокой иммунологической активностью.

Ранее существовало мнение, что склеродермоподобный капилляроскопический паттерн не характерен для пациентов с ревматоидным артритом [56]. Однако, S.N. Lambova и соавт. выявили его у 9 (14,5%) из 62 пациентов с ревматоидным артритом с феноменом Рейно и без него, ССД [41]. При этом перекрестная форма ревматоидный артрит/СКВ со вторичным феноменом Рейно и вторичным васкулитом периферических сосудов была выявлена только в одном случае. У остальных 8 пациентов перекрест с другими заболеваниями соединительной ткани отсутствовал, но у всех пациентов с ревматоидным артритом и с ССД-подобным капилляроскопическим паттерном наблюдали симптомы вторичного феномена Рейно, у двух из них установлен васкулит. На основании этих наблюдений можно сделать вывод, что склеродермоподобная капилляроскопическая картина может наблюдаться у пациентов с ревматоидным артритом со вторичным феноменом Рейно с/без васкулита периферических сосудов, при этом наличие перекрестных синдромов не обязательно.

Склеродермоподобные капилляроскопические изменения могут наблюдаться в пределах и за рамками заболеваний склеродермического спектра, а интерпретировать результаты ВКС следует только в клиническом контексте.

Капилляроскопия ногтевого ложа и оценка эффективности лечения системной склеродермии

В научной литературе встречается много исследований, демонстрирующих значительное улучшение капилляроскопической картины у пациентов с ССД в ответ на лечение [5, 6, 12, 26, 55]. Так, комбинированная терапия с использованием инфузий илопроста и перорального циклоспорина (2,5 мг/кг массы тела в сутки) оказывала значительное положительное влияние на патологические капилляроскопические симптомы через 12 мес непрерывного лечения [26]. Кроме того, в течение более длительного (3-летнего) периода

наблюдения за пациентами с ССД, получавшими пероральный циклоспорин (2,5 мг/кг массы тела в сутки), в первые 2 года терапии отмечено значимое улучшение состояния пораженных микрососудов [26].

Описаны клинические случаи ССД с быстрым улучшением склеродермического капилляроскопического паттерна (с капиллярными кровоизлияниями, увеличенными капиллярными петлями и аваскулярными участками) до почти нормального после интенсивной иммуносупрессии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [5]. Р. Caramaschi и соавт. также наблюдали восстановление капилляроскопического паттерна от активной к ранней фазе у шести пациентов с ССД, пятеро из которых получали циклофосфамид, а один — метотрексат и азатиоприн [12].

I. Miniati и соавт. сравнивали влияние трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и терапии циклофосфамидом на периферическую микроангиопатию у 16 пациентов с тяжелой диффузной формой ССД и поздним склеродермическим паттерном по данным ВКС при 2-летнем наблюдении [55]. Шести пациентам провели трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а 10 — пульс-терапию циклофосфамидом (1 г) в течение 6 мес с последующей пероральной терапией циклофосфамидом (50 мг/сут) еще в течение 6 мес. Через 3 мес после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток капилляроскопический паттерн изменился с позднего на активный с появлением гигантских капилляров (> 6/мм), кровоизлияний и восстановлением аваскулярных областей. Вновь появившийся активный паттерн сохранялся через 6, 12 и 24 мес. У пациентов, получавших циклофосфамид, никаких изменений в капилляроскопической картине поздней фазы в течение 24 мес не наблюдали [55].

S. Bellando-Randone и соавт. оценили влияние бозентана, силденафила и их комбинации на капилляроскопический паттерн у 123 пациентов с ССД в ретроспективном исследовании [6]. У пациентов с ССД, получавших силденафил, уменьшилось количество приступов феномена Рейно по сравнению с пациентами, получавшими бозентан, но в ходе лечения данные ВКС ухудшились с увеличением процента позднего склеродермического паттерна. Значительное улучшение капилляроскопических трансформаций было обнаружено у пациентов, получавших только бозентан или комбинацию бозентана и силденафила, через 3 и 6 мес с уменьшением позднего и активного паттерна и увеличением неспецифического или раннего паттернов. У пациентов с ранней ССД, которые получали комбинированную терапию бозентаном и силденафилом, были достигнуты лучшие результаты по сравнению с лицами с более длительным анамнезом заболевания, что свиде-

тельствует о более низкой чувствительности микрососудистой системы к этому терапевтическому вмешательству у пациентов со значительным поражением сосудистого русла [6]. Такие результаты можно объяснить решающей ролью эндотелина-1 в патогенезе микроангиопатии, связанной со склеродермией [2]. У пациентов с ССД и поздним капилляроскопическим паттерном, характеризующимся потерей капилляров и прогрессирующим фиброзом, обнаружен более высокий уровень эндотелина-1 в плазме по сравнению с лицами с ранним капилляроскопическим паттерном и контрольной группой [72].

Приведенные данные демонстрируют потенциал ВКС для мониторинга активности ССД, определения прогноза и поражения внутренних органов, оценки эффективности препаратов, влияющих на ремоделирование и восстановление сосудов, и их долгосрочного терапевтического эффекта. Основными показаниями к ВКС остаются диагностика феномена Рейно, ранняя диагностика ССД, дифференциальная диагностика связанных с ССД состояний, обнаружение тяжелой микроангиопатии, прогностическая оценка ССД, мониторинг лечения и активности ССД. Капилляроскопические изменения при ССД являются диагностически значимыми и обнаруживаются у большинства пациентов с клинически выраженной склеродермией (> 90 %). Капилляроскопические данные при склеродермии являются гетерогенными. В разных областях ногтевого ложа у одного и того же пациента могут быть обнаружены микрососудистые изменения разных фаз, а также комбинации склеродермического, нормального и/или неспецифического паттернов. Для улучшения диагностического потенциала капилляроскопии ногтевого ложа необходимо провести детальную оценку капилляров пальцев кистей от второго до пятого с двух сторон (всего 8 пальцев) или всех 10 паль-

цев в случае клинического поражения большого пальца. Обследование пальцев стоп также может выявить характерные капилляроскопические аномалии и должно быть принято во внимание.

Существует связь между результатами капилляроскопии и длительностью заболевания при ССД, хотя время не является единственным фактором, определяющим развитие микрососудистых изменений. Ассоциированные с ССД данные капилляроскопии являются универсальной особенностью склеродермии и не являются специфическими для определенного типа сопутствующего клинического проявления. Следует учитывать скорость прогрессирования микрососудистых изменений: быстрое динамическое изменение периферических капилляроскопических данных в течение короткого периода времени может указывать на высокую активность заболевания, включая обширное поражение кожи и/или внутренних органов.

Отмечено значительное улучшение капилляроскопических изменений у пациентов с ССД в ответ на лечение иммуносупрессивными препаратами, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и терапию бозентаном в виде восстановления капилляроскопического паттерна.

Склеродермоподобные изменения могут наблюдаться и при других заболеваниях соединительной ткани с клиническими признаками склеродермии или без них, например смешанное заболевание соединительной ткани, перекрестные синдромы, недифференцированное заболевание соединительной ткани, дерматомиозит. Кроме того, склеродермоподобные изменения можно обнаружить при СКВ и ревматоидном артрите независимо от иммунологического статуса пациентов и каких-либо данных в пользу перекрестного синдрома с ССД. Эти данные требуют обязательной интерпретации капилляроскопических данных в индивидуальном клиническом контексте.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — И. Г.; сбор и обработка материала, написание текста — Е. Е.

Литература

1. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Легенева гіпертензія, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини: сучасні підходи до ранньої діагностики // Практикуючий лікар. — 2019. — Т. 8, № 1. — С. 10–19.
2. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Біомаркери при системній склеродермії — інструменти для діагностики і лічення // Анналы Мечниковского института. — 2019. — № 2. — С. 6–16.
3. Єгудіна Є. Д., Головач І. Ю. Клініко-діагностическа характеристика біомаркерів периферическої васкулопатії при системній склеродермії // Серце і судини. — 2019. — № 3. — С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-2-83>.
4. Alivernini S., De Santis M., Tolusso B. et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing // J. Am. Acad. Dermatol. — 2009. — Vol. 60, N 3. — P. 426–435.
5. Aschwanden M., Daikeler T., Jaeger K. A. et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67, N 7. — P. 1057–1059.
6. Bellando-Randone S., Lepri G., Bruni C. et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis // Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 35, № 1. — P. 127–132.
7. Bergman R., Sharony L., Schapira D. et al. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139, N 8. — P. 1027–1030.
8. Bredemeier M., Xavier R. M., Capobianco K. G. et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31, N 2. — P. 286–294.

9. Brown G.E., O'Leary P.A. Skin capillaries in scleroderma // *Arch. Intern. Med.* — 1925. — Vol. 36. — P. 73–88.
10. Buchanan I.S., Humpston D.J. Nail-fold capillaries in connective-tissue disorders // *Lancet.* — 1968. — Vol. 1, N 7547. — P. 845–847.
11. Caramaschi P., Canestrini S., Martinelli N. et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46, N 10. — P. 1566–1569.
12. Caramaschi P., Volpe A., Pieropan S. et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, N 4. — P. 391–395.
13. Chikura B., Moore T., Manning J. et al. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, N 4. — P. 783–786. doi: 10.3899/jrheum.091117.
14. Chojnowski M. M., Felis-Giemza A., Olesińska M. Capillaroscopy — a role in modern rheumatology // *Reumatologia.* — 2016. — Vol. 54, N 2. — P. 67–72. doi: 10.5114/reum.2016.60215.
15. Cutolo M. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. — Milano: Elsevier, 2010. — P. 208.
16. Cutolo M., Herrick A.L., Distler O. et al. Nailfold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 68, N 10. — P. 2527–2539.
17. Cutolo M., Pizzorni C., Secchi M.E., Sulli A. Capillaroscopy // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 1093–108.
18. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Capillaroscopy // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 19, N 3. — P. 437–452.
19. Cutolo M., Pizzorni C., Tuccio M. et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 2004. — Vol. 43, N 6. — P. 719–726. DOI:10.1093/rheumatology/keh156.
20. Cutolo M., Smith V. Nailfold capillaroscopy // *Raynaud's Phenomenon: A Guide to Pathogenesis and Treatment* / Ed. by M. F. Wigley, L. A. Herrick, A. N. Flavahan. — N. Y.: Springer New York, 2015. — P. 187–197.
21. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 155–60.
22. Cutolo M., Sulli A., Secchi M. E. et al. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? // *Rheumatology.* — 2006. — Vol. 45, N 4. — P. 43–46. DOI:10.1093/rheumatology/keh310.
23. Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 27, N 2. — P. 237–248. doi: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
24. De Holanda Mafaldo Diogenes A., Bonf E., Fuller R. et al. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease // *Lupus.* — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 254–258.
25. Emrani Z., Karbalaie A., Fatemi A. et al. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy // *Microvascular Research.* — 2017. — Vol. 109, N 7–18. — P. 7–18.
26. Filaci G., Cutolo M., Basso M. et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40, N 12. — P. 1431–1432.
27. Furtado R.N., Pucinelli M.L., Cristo V.V. et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients // *Lupus.* — 2002. — Vol. 11, N 1. — P. 35–41.
28. Gilje O., O'Leary P.A., Baldes E.J. Capillary microscopic examination in skin diseases // *AMA Arch. Derm. Syphilol.* — 1953. — Vol. 68, N 2. — P. 136–147.
29. Granier F., Vayssairat M., Priollet P. et al. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 29, N 2. — P. 189–195.
30. Grassi W., Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 26, N 12. — P. 2009–2016. doi: 10.1007/s10067-007-0681-3.
31. Greidinger E.L., Gaine S.P., Wise R.A. et al. Primary pulmonary hypertension is not associated with scleroderma-like changes in nailfold capillaries // *Chest.* — 2001. — Vol. 120, N 3. — P. 796–800.
32. Hofstee H.M., Serne E.H., Roberts C. et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nailfold videocapillaroscopy assessment // *Rheumatology.* — 2012. — Vol. 51, N 4. — P. 749–755. doi: 10.1093/rheumatology/ker403.
33. Hofstee H.M., Vonk Noordegraaf A., Voskuyl A.E. et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, N 2. — P. 191–195.
34. Hudson M., Taillefer S., Steele R. et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 25, N 5. — P. 754–757.
35. Ingegnoli F., Ardoino I., Boracchi P. et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database // *Microvasc. Res.* — 2013. — Vol. 89. — P. 122–128. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.003.
36. Ingegnoli F., Gualtierotti R., Lubatti C. et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy // *Microvasc. Res.* — 2013. — Vol. 90. — P. 90–95. doi: 10.1016/j.mvr.2013.07.001.
37. Ingegnoli F., Herrick A.L. Nailfold capillaroscopy in pediatrics // *Arthritis Care Res.* — 2013. — Vol. 65, N 9. — P. 1393–1400.
38. Lambova S.N. The role of capillaroscopy in rheumatology: PhD Dissertation. — Justus-Liebig University Giessen, Giessen. — 2011.
39. Lambova S.N., Hermann W., Müller-Ladner U. Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32, N 12. — P. 3729–3735. doi: 10.1007/s00296-011-2222-2.
40. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis — are they associated with disease duration and presence of digital ulcers // *Discov. Med.* — 2011. — Vol. 12, N 66. — P. 413–418.
41. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis // *Microvasc. Res.* — 2012. — Vol. 83, N 3. — P. 318–322. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.002.
42. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33, N 3. — P. 689–695. doi: 10.1007/s00296-012-2434-0.
43. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis — an association with dynamics of processes of angiogenesis and vasculogenesis // *Microvasc. Res.* — 2010. — Vol. 80, N 3. — P. 534–539. doi: 10.1016/j.mvr.2010.07.005.
44. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Mosaic capillaroscopic findings in systemic sclerosis // *Wien Med. Wochenschr.* — 2018. — Bd. 168, H. 9–10. — S. 248–249. doi: 10.1007/s10354-018-0617-3.
45. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis — state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis // *JSRD.* — 2019. — Vol. 1. — P. 1–13. DOI: 10.1177/2397198319833486.
46. Lambova S.N., Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy within and beyond the scope of connective tissue diseases // *Curr. Rheumatol. Rev.* — 2018. — Vol. 14, N 1. — P. 12–21.
47. Lambova S.N., Müller-Ladner U. New aspects regarding microvascular abnormalities in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, N 3. — P. 686.
48. LeRoy E.C., Medsger T.A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1573–1576.
49. Lin K.-M., Cheng T.-T., Chen C.-J. Clinical applications of nailfold capillaroscopy in different rheumatic diseases // *J. Intern. Med.* Taiwan. — 2009. — Vol. 20. — P. 238–247.
50. Manfredi A., Sebastiani M., Carraro V. et al. Prediction risk chart for scleroderma digital ulcers: a composite predictive model based on capillaroscopic, demographic and clinicoserological parameters // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2015. — Vol. 59, N 2. — P. 133–143. doi: 10.3233/CH-141809.
51. Maricq H.R., Harper F.E., Khan M.M. et al. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1983. — Vol. 1, N 3. — P. 195–205.
52. Maricq H.R., LeRoy E.C. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'wide-field' microscopy // *Arthritis Rheum.* — 1973. — Vol. 16, N 5. — P. 619–628.
53. Maricq H.R., LeRoy E.C., D'Angelo W.A. et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders // *Arthritis Rheum.* — 1980. — Vol. 23, N 2. — P. 183–189.
54. Maverakis E., Patel F., Kronenberg D.G. et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 48–49. — P. 60–65.
55. Miniati I., Guiducci S., Conforti M.L. et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, N 1. — P. 94–98.

56. Nagy Z., Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease // *J. Eur Acad. Dermatol. Venereol.* — 2004. — Vol. 18, N 1. — P. 62–68.
57. Ostojić P., Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 25, N 4. — P. 453–457.
58. Paparde A., Nēringa-Martinsone K., Plakane L. et al. Nail fold capillary diameter changes in acute systemic hypoxia // *Microvasc. Res.* — 2014. — Vol. 93. — P. 30–33. doi: 10.5114/reum.2017.6668.
59. Paxton D., Pauling J. D. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 48, N 3. — P. 482–494. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.005.
60. Petry D. G., Terreri M. T., Len C. A., Hilário M. O. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases // *Acta Reumatol. Port.* — 2008. — Vol. 33. — P. 395–400.
61. Piotto D. G., Len C. A., Hilario M. O. et al. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic disease // *Rev. Bras Reumatol.* — 2012. — Vol. 52, N 5. — P. 722–732.
62. Redisch W., Messina E. J., Hughes G. et al. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 1970. — Vol. 29, N 3. — P. 244–253.
63. Roldán L. M., Franco C. J., Navas M. A. Capillaroscopy in systemic sclerosis: A narrative literature review // *Rev. Colomb Reumatol.* — 2016. — Vol. 23, N 4. — P. 250–258.
64. Rouen L. R., Terry E. N., Doft B. H. et al. Classification and measurement of surface microvessels in man // *Microvasc. Res.* — 1972. — Vol. 4, N 3. — P. 285–292.
65. Sangiorgi S., Manelli A., Congiu T. et al. Microvascularization of the human digit as studied by corrosion casting // *J. Anat.* — 2004. — Vol. 204, N 2. — P. 123–131. doi: 10.1111/j.1469-7580.2004.00251.x.
66. Sebastiani M., Manfredi A., Colaci M. et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, N 5. — P. 688–694. doi: 10.1002/art.24394.
67. Sebastiani M., Manfredi A., Lo Monaco A. et al. Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) calculated with different videocapillaroscopic devices: how its predictive values change // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 31, N 76. — P. 115–117.
68. Sebastiani M., Manfredi A., Vukatana G. et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, N 1. — P. 67–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200022.
69. Sekiyama J. Y., Camargo C. Z., Andrade L. E., Kayser C. Reliability of wide field nailfold capillaroscopy and videocapillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon // *Arthritis Care Res.* — 2013. — Vol. 65. — P. 1853–61. DOI:10.1002/acr.22054.
70. Shenavandeh S., Haghighi M. Y., Nazarinia M. A. Nailfold digital capillaroscopic findings in patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis // *Reumatologia.* — 2017. — Vol. 55, N 1. — P. 15–23. doi: 10.5114/reum.2017.66683.
71. Sulli A., Secchi M. E., Pizzorni C., Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, N 6. — P. 885–887. DOI:10.1136/ard.2007.079756.
72. Sulli A., Soldano S., Pizzorni C. et al. Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36, N 6. — P. 1235–1239. doi: 10.3899/jrheum.081030.
73. Tavakol M. E., Fatemi A. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? // *Biomed. Res. Int.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 974530. doi: 10.1155/2015/974530.
74. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, N 11. — P. 1747–1755.

Відеокапіляроскопія нігтьового ложа при системній склеродермії: прогностичне та діагностичне значення

І. Ю. Головач¹, Є. Д. Єгудіна²

¹ Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

² Клініка сучасної ревматології, Київ

Відеокапіляроскопія (ВКС) — це унікальний метод морфологічної оцінки капілярів нігтьового ложа, який відрізняється легкістю і швидкістю виконання, відіграє вирішальну роль у ранній діагностиці системної склеродермії (ССД). Перший опис патологічних капіляроскопічних змін при ССД було зроблено у 1925 р. Кілька десятиліть потому вони були валідизовані та прийняті як один з діагностичних критеріїв у класифікаціях ССД EULAR/ACR 2013 р. Наведено дані про використання ВКС нігтьового ложа при ССД. Визначено три склеродермічних патерни: ранній, активний і пізній, які відображають еволюцію капіляроскопічних змін, припускаючи їх зв'язок з тривалістю захворювання. Сучасні знання про мікросудинні аномалії при ССД підтверджують зв'язок змін судин при ВКС не лише з тривалістю, а й з активністю захворювання. Думка експертів неоднотайна щодо зв'язку результатів ВКС з клінічною картиною і залученням органів та систем. Швидкість прогресування мікросудинних змін може бути вирішальним критерієм для діагностики, а в разі швидкої динаміки капіляроскопічних ССД-асоційованих патернів їх можна розглядати як показник активності захворювання. Нормалізацію капіляроскопічних змін судин нігтьового ложа спостерігали після лікування імунодепресантами, трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та застосування антагоніста рецепторів ендотеліну — бозентану. Подальший розвиток знань про ВКС нігтьового ложа при ССД сприятиме ширшому використанню цього інформативного, неінвазивного і діагностичного інструменту як надійного методу оцінки активності захворювання, прогнозу та терапевтичної відповіді.

Ключові слова: системна склеродермія, відеокапіляроскопія нігтьового ложа, судини, капіляри, склеродермічний капіляроскопічний патерн, мікроангіопатія, діагностика, лікування.

Videocapillaroscopy of nail bed in systemic sclerosis: prognostic and diagnostic value

I. Y. Golovach¹, Y. D. Yehudina²

¹ Clinical Hospital *Feofaniya* of State Management of Affairs, Kyiv

² Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

Videocapillaroscopy (VCS) is a unique method of morphological assessment of capillaries of the nail bed which is characterized by the ease and speed of execution, plays a crucial role in the early diagnosis of systemic sclerosis (SSD). The first description of pathological capillaroscopic changes in SSD was made in 1925. Decades later, they were validated and accepted as one of the diagnostic criteria in 2013 EULAR/ACR SSD classification criteria. Data are presented about the use of VCS of the nail bed in SSD. Three scleroderma patterns have been identified: «early», «active» and «late» which reflect the evolution of capillaroscopic changes, suggesting their correlation with the duration of the disease. Current knowledge of microvascular anomalies in SSD confirms the association of vascular changes in VCS not only with duration but also with disease activity. Expert opinion is mixed about the association of VCS results with the clinical picture and involvement of organs and systems. The rate of progression of microvascular changes can be a crucial criterion for diagnosis, and in the case of rapid dynamics of capillaroscopic SSD-associated patterns, they can be considered as an indicator of disease activity. Normalization of capillaroscopic changes in the vessels of the nail bed was observed after treatment with immunosuppressants, transplantation of hematopoietic stem cells and the use of an endothelin receptor antagonist — bosentan. The further development of knowledge about VCS of the nail bed in SSD will facilitate a wider use of this informative, non-invasive diagnostic tool as a reliable method for assessing disease activity, prognosis, and therapeutic response.

Key words: systemic sclerosis, videocapillaroscopy of nail bed, vessels, capillaries, scleroderma capillaroscopic pattern, microangiopathy, diagnostics, treatment.

Транексамова кислота в інтенсивній терапії кровотеч різного генезу



С. М. Генік, М. М. Волошин, А. В. Симчич

Івано-Франківський національний медичний університет

Проблема гострої кровотечі є актуальною як в лікувальному, так і в організаційному аспекті, і не лише для України. Успіх лікування визначається своєчасно встановленим діагнозом та швидкістю надання невідкладної медичної допомоги. Зупинці кровотечі сприяє невідкладний хірургічний гемостаз, використання антифібринолітиків, відновлення гемодинаміки та крововтрати. Транексамову кислоту внесено до переліку основних лікарських засобів. Цей препарат має антифібринолітичну дію, підсилює синтез колагену, що сприяє збереженню фібринового матриксу, стабілізує тромб, нормалізує функцію тромбоцитів і проникність капілярів, запобігає утворенню брадикініну, калікреїну, Т-кініну.

Висвітлено досвід використання транексамової кислоти у травмованих осіб з ознаками масивної кровотечі, при великих оперативних втручаннях, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями та післяпологовою кровотечею. Клінічні дослідження продемонстрували ефективність транексамової кислоти при бойових пораненнях, підготовці пацієнтів до аорто-коронарного шунтування, тотальному ендопротезуванні кульшового та колінного суглоба, великих хірургічних операціях на хребті, маткових, носових, шлункових і кишкових кровотечах, гематурії, кровотечі після простатектомії та тонзилектомії. Доведено, що транексамова кислота знижує смертність пацієнтів від кровотечі при пологах, у періопераційний період і при травмах, не підвищуючи ризику тромботичних ускладнень.

Наведено підходи до використання транексамової кислоти при кровотечах різного генезу згідно із Британськими рекомендаціями, настановами Європейської асоціації анестезіологів з інтенсивної терапії масивної кровотечі, рекомендаціями з тактичної медицини США і Американського товариства анестезіологів. Висвітлено проблему, пов'язану з ефективністю використання цього препарату.

Ключові слова: кровотечі, транексамова кислота, застосування, результати, рекомендації.

При пошкодженні судин запускається процес фібринолізу, який полягає в локалізації фібрину в місці пошкодження, що перешкоджає повній оклюзії просвіту судин. Під час відновлення цілісності судинної стінки збереженню кінцевого тромбу сприяє баланс між фібриноутворенням та фібринолізом. Пізніше центр рівноваги зміщується в бік фібринолізу, і тромб розчиняється. Система фібринолізу — багатокомпонентна протеолітична система, до складу якої входять прогормон, активатори та інгібітори фібринолізу і кінцевий фермент. Ключовим ферментом фібринолізу є плазмінін, на активність якого впливають усі реакції системи фібринолізу.

Прогормоном системи фібринолізу є одноланцюговий глікопротеїн плазміноген. Його концентрація в плазмі становить 2 мкмоль/л. У жінок в останньому триместрі вагітності активність плазміногену підвищується. Основне місце синтезу плазміногену — печінка. Його також виявляють в еозинофільних гранулоцитах, клітинах нирок та рогівці. В системі циркуляції плазміноген неактивний, зв'язаний із глікопротеїном, збагачений гістидином [1, 6]. Активацію плазміногену з перетворенням його на плазмінін здійснюють дві специфічні протеази — активатор плазміногену тканинного типу (t-PA) і урокіназний активатор плазміногену (u-PA). Крім цього, плазміноген може зв'язуватися з фібрином і активуватися у комплексі з ним.

Гіперфібриноліз розвивається у відповідь на внутрішньосудинну активацію системи згортання крові з утворенням фібрину. Клінічною ознакою вторинного гіперфібринолізу є кровотеча. Доведено, що при кровотечі, спричиненій гіперфібринолі-

Стаття надійшла до редакції 2 вересня 2019 р.

Волошин Мар'яна Мирославівна, к. мед. н.,
доцент кафедри загальної хірургії
E-mail: mmvoloshyn@gmail.com

© С. М. Генік, М. М. Волошин, А. В. Симчич, 2019

зом, показано застосування антифібринолітичних засобів [3, 4]. Найчастіше для пригнічення гіперфібринолітичної активності застосовують транексамову кислоту (ТК) — аналог лізину.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) ТК внесено до переліку основних лікарських засобів [2, 4]. Антифібринолітична дія ТК полягає у зворотному блокуванні ділянок зв'язування лізину на молекулі плазміногену, що запобігає його перетворенню на фібринолізин (плазмін), а також з'єднанню плазміну і t-РА з фібрином. Це спричиняє пригнічення деградації фібрину. Крім того, ТК підсилює синтез колагену, що сприяє збереженню фібринового матриксу і посилює стабілізацію тромбу. Також ТК нормалізує функцію тромбоцитів і проникність капілярів [3, 5]. Цей препарат було створено у 1965 р. в Японії, а перші дослідження його ефективності при кровотечах проведено наприкінці 1960-х — на початку 1970-х років. У медичну практику ТК вперше було введено в Швеції в 1969 р.

Транексамова кислота стримує утворення брадікініну, калікреїну, Т-кініну. Оскільки брадікінін є основним стимулятором звільнення t-РА з ендотеліальних клітин, ТК діє антифібринолітично вже на ранньому етапі зовнішнього шляху активації фібринолізу [1, 3, 9].

У 2010 р. опубліковано результати найвідомішого дослідження CRASH-2, проведеного в 274 лікарнях у 40 країнах за участю понад 20 тис. травмованих осіб з ознаками масивної кровотечі [21]. Половині пацієнтів у перші години після травми внутрішньовенно болюсно (протягом 10 хв) вводили 1 г ТК, а потім проводили її постійну інфузію протягом 8 год у тій самій дозі (1 г). Аналіз результатів цього дослідження продемонстрував, що найефективнішим є застосування ТК при травмі в першу годину. Позитивний ефект зберігається протягом перших годин із моменту травми, пізніше застосування ТК асоціюється із ризиком підвищення летальності [1]. Так, у групі пізнього застосування ТК летальність, напряду пов'язана з кровотечею, становила 4,4 %, а в групі плацебо — 3,1 % [19].

На думку більшості дослідників, чим раніше застосувати ТК при травмі, тим вона ефективніша (рівень доказів 1, рівень рекомендації А). Терапевтичне вікно для її застосування становить лише 3 год. Як автори дослідження CRASH-2, так і автори нещодавніх публікацій, вважають, що у разі, якщо в перші 3 год після тяжкої травми не вдалося ввести навантажувальну дозу ТК, то пізніше її введення недоцільне.

Показаннями для невідкладного використання ТК є кровотечі або ризик кровотечі при підсиленні загального (тяжкі травми, великі оперативні втручання, післяпологові кровотечі, зловикористання новоутворення, захворювання печінки) і місцевого фібринолізу (маткові, носові, шлункові, кишкові

кровотечі, гематурія, кровотечі після простатектомії, тонзилектомії), а також при оперативних втручаннях у серцево-судинній хірургії [2, 4].

Транексамова кислота добре переноситься. Побічні ефекти при використанні ТК виникають рідко і обмежуються нудотою, блювотою, діареєю, алергією, іноді — ортостатичним колапсом. При тривалому використанні ТК підвищується ризик тромбоемболії, як і після прийому будь-якого іншого інгібітора фібринолізу [2, 15—19, 23].

У 2017 р. A. Crayet-Aderon зі співавт. [10] опублікували результати дослідження впливу затримки введення ТК на її ефективність при масивних кровотечах. Проведено метааналіз рандомізованих досліджень з 1 січня 1946 р. до 9 квітня 2017 р. за участю понад 1000 пацієнтів, присвячених оцінці ефекту антифібринолітиків при гострих масивних кровотечах. Первинним показником ефективності було запобігання летальному наслідку від кровотечі. Досліджено вплив затримки лікування на його ефективність [10].

Одержано також дані щодо 40 138 пацієнтів з гострими тяжкими травматичними післяродовими кровотечами. Із 3558 летальних наслідків 40 % відбулися від кровотечі. Більшість (63 %) смертей від кровотечі відзначено протягом 12 год після її початку. Смертність від післяпологової кровотечі досягала піку через 2—3 год після пологів. Використання ТК значно підвищувало загальну виживаність при кровотечі незалежно від джерела.

Затримка з лікуванням ТК знижувала її ефективність. Негайне лікування поліпшувало виживання більш ніж на 70 %. Виживання знижувалося на 10 % за кожні 15 хв затримки з введенням ТК. Уведення ТК пізніше 3-ї години від початку кровотечі було неефективним. Частота оклюзійних судинних ускладнень при лікуванні ТК не підвищувалася залежно від джерела кровотечі, а відтермінування введення не впливало на оклюзійні ускладнення.

Дослідники дійшли висновку, що смерть від кровотечі настає дуже швидко після початку і навіть невелика затримка з використанням ТК знижує ефективність лікування [10].

У квітні 2017 р. опубліковано результати дослідження WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic Trial), присвяченого ефективності ТК при післяпологових кровотечах [26]. Дані зібрано у дослідженні за участю понад 20 тис. жінок у 21 країні світу (країни Африки і Азії, Албанія, Велика Британія та Колумбія).

Жінок з діагнозом «післяпологова кровотеча», встановленим у період з 2010 до 2016 р. у 193 клініках, задіяли в рандомізованому дослідженні з внутрішньовенним введенням 1 г ТК або плацебо додатково до традиційної медицини. Якщо кровотеча тривала через 30 хв після введення першої дози або зупинялася в наступні 24 год, то вводили другу дозу (ТК або плацебо).

Від кровотечі померло 1,5 % жінок, яким вводили ТК, і 1,9 % жінок, котрі одержували плацебо. Різниця між групами збільшувалася при введенні препарату протягом перших 3 год від початку кровотечі (1,2 та 1,7 %).

Таким чином, дослідження показало, що частота летальних наслідків при ранньому використанні ТК знизилася майже на третину. Також відзначено зниження частоти лапаротомій для контролю кровотечі в групі ТК порівняно з групою плацебо (0,8 % проти 1,3 % відповідно).

Отже, можна стверджувати, що рутинне застосування ТК у межах терапевтичного вікна показане, оскільки може сприяти зниженню летальності. Оптимально застосовувати ТК якомога раніше після травми, а потім вирішувати питання про продовження чи призупинення інфузії ТК залежно від результатів. Використання ТК при травмі, котра супроводжується масивною кровотечею, не означає відмову від інших ефективних методів лікування: якомога ранішого хірургічного гемостазу, раннього та швидкого відновлення крововтрати за рахунок трансфузії еритроцитарної маси та факторів згортання (плазми, тромбоцитарної маси, кріоприципінату, концентрату факторів згортання), в окремих випадках — трансфузії теплої цільної крові [1, 2, 4].

Проаналізовано залежність результатів застосування ТК при травмі від ступеня активності фібринолізу [15]. Клінічні дослідження показали ефективність ТК при бойових пораненнях [16] (у середньому за обсягом у рандомізованому дослідженні). Із 896 поранених 293 отримали ТК. У цьому дослідженні продемонстровано значну різницю за летальністю. Так, серед переважно молодих поранених у групі ТК летальність становила 17,4 %, тоді як у групі плацебо — 23,9 %. Між підгрупами пацієнтів, які потребували масивної трансфузії, різниця за летальністю була ще більшою — відповідно 14,4 і 28,1 % [16].

Клінічні дослідження та їх спеціальні аналізи продемонстрували ефекти ТК щодо зменшення крововтрати та потреби у гемотрансфузії при плановій артропластиці колінного і кульшового суглобів [8]. Транексамову кислоту успішно застосовують при значних інтраопераційних кровотечах у щелепно-лицьовій хірургії, в акушерстві та гінекології, урології, спінальній хірургії тощо [1, 24]. Системні огляди та метааналізи свідчать про зниження потреби в переливанні крові у багатьох галузях хірургії [11].

В Європейських клінічних настановах із менеджменту масивних інтраопераційних кровотеч ТК рекомендовано застосовувати для запобігання та лікування кровотеч, спричинених гіперфібринолізмом, у загальній дозі 20–25 мг/кг (початковий болюс із наступною інфузією). В огляді встановлено, що ТК ефективна при крово-

течах із верхніх відділів травного каналу [9]. В іншому огляді виявлено, що ТК ефективна для запобігання масивним післяпологовим кровотечам [18]. Чинною є рекомендація ВООЗ з профілактики та лікування післяпологової кровотечі шляхом внутрішнього використання ТК упродовж 3 год після пологів додатково до стандартних заходів для всіх жінок з клінічно діагностованою кровотечею після вагінальних пологів або кесаревого розтину [25].

Транексамову кислоту слід вводити в дозі 1 г/10 мл (100 мг/мл доведено з швидкістю 1 мл/хв протягом 10 хв, другу дозу (1 г) вводять внутрішньовенно, якщо кровотеча не зупинилася через 30 хв [25].

Використання ТК при кровотечах різного генезу рекомендоване в усіх сучасних настановах з інтенсивної терапії кровотеч.

З 2015–2016 рр. у Британських рекомендаціях зазначено, що використовувати ТК внутрішньовенно слід за можливості при активній кровотечі або підозрі на кровотечу на догоспітальному і госпітальному етапах, під час операції в дорослих при передбачуваній крововтраті понад 500/мл, у дітей — понад 10 % об'єму циркулюючої крові, не припиняти введення ТК пізніше 3-ї години від моменту крововтрати за відсутності справжнього фібринолізу [14].

Згідно з рекомендаціями з тактичної медицини США, якщо у постраждалого очікується масивна кровотеча, то ТК вводять внутрішньовенно (1 г на 100 мл фізіологічного розчину або розчину Рінгера) не пізніше, ніж через 3 год після травми. Друге введення в дозі 1 г здійснюють після інфузії іншої рідини [22].

У настановах Європейської асоціації анестезіологів з інтенсивної терапії масивної кровотечі [12] рекомендують дозу ТК 20–25 мг/кг. Асоціація розглядає можливість введення ТК до операції аортокоронарного шунтування. У цих рекомендаціях відзначено, що ТК знижує частоту пізніх кровотеч після ерозії шийки матки, зменшує доопераційні кровотечі в гінекологічній хірургії раку. Асоціація рекомендує призначати ТК при акушерських кровотечах для зменшення крововтрати, тривалості кровотечі та кількості перелитої крові. Вона ставить питання про показання щодо призначення ТК при допологовій кровотечі, а також при кровотечі до операції кесаревого розтину. Європейська асоціація рекомендує використовувати ТК при тотальному ендопротезуванні кульшового і колінного суглоба, а також при великих хірургічних операціях на хребті.

Відповідно до Європейських настанов ТК є обов'язковим компонентом інтенсивної терапії кровотечі та коагуляції [20, 21]. Її рекомендують вводити якомога раніше за наявності або ризику значної кровотечі (1 г протягом 10 хв з наступним

введенням 1 г протягом 8 год). Також рекомендують введення ТК протягом 3 год після травми. Європейські настанови розглядають можливість введення першої дози ТК на шляху до лікарні [20].

Настанови американського товариства анестезіологів [7] рекомендують використовувати антифібринолітики для профілактики можливої масивної кровотечі та зменшення гемотрансфузії. Відзначено, що ТК зменшує періопераційну кровотечу і необхідність у гемотрансфузії. Наголошено на

ефективності ТК при артропластиці колінного і кульшового суглобів.

Таким чином, транексамова кислота знижує смертність пацієнтів від кровотеч при пологах, у періопераційний період і при травмах, не підвищуючи ризику тромботичних ускладнень. Транексамову кислоту слід застосовувати якомога раніше після початку кровотечі (в перші 3 год). До кінця 3-ї години її ефективність суттєво знижується, а потім втрачається.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір матеріалу — С. Г.;

опрацювання матеріалу — С. Г., М. В., А. С.; написання тексту — М. В.; редагування — А. С.

Література

- Боднар М. В., Пилипенко М. М. Молекулярні аспекти фібринолізу та клінічні дослідження ефективності антифібринолітичних засобів // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. — 2018. — № 2—3. — С. 5—11.
- Йовенко І. Я., Балака І. В. Транексамова кислота — сучасний золотий стандарт інтенсивної терапії периопераційної та травматичної кровопотери // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. — 2018. — № 1. — С. 14—17.
- Литвинов Р. И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казан. мед. журн. — 2013. — Т. 94, № 5. — С. 711—718.
- Лоскутов О. А., Малиш І. Р., Згржебловська Л. В. Огляд Європейської настанови з лікування масивних кровотеч та коагулопатій після травми // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. — 2018. — № 1. — С. 5—13.
- Мельник А. А. Механизм действия гемостатических лекарственных препаратов // Новости медицины и фармации. — 2017. — № 10 (622). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/45090.
- Тюков В. Л., Кокняева Н. В., Турьянов В. А. Перспективы применения транексовой кислоты (трансамин) в качестве компонента анестезии и интенсивной терапии в акушерско-гинекологической практике // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 4. — С. 9—12.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management // Anesthesiology. — 2015. — Vol. 122 (2). — P. 241—275.
- Barrachina B., Lopez-Picado A., Remon M. et al. Tranexamic acid compared with placebo for reducing total blood loss in hip replacement surgery: a randomized clinical trial // Anesth. Analg. — 2016. — Vol. 122. — P. 986—995.
- Draxler D. F., Yep K., Hanafi G. et al. Tranexamic acid modulates the immune response and reduces postsurgical infection rates // Blood Advances. — 2019. — Vol. 3 (10). — P. 1598—1609.
- Grayet-Ageron A., Prieto-Merino D., Ker K. et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety at antifibrinolytics in acute severe hemorrhage: A meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patient. — Published online November 7. — 2017.
- Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — P. 3054.
- Kozek-Langenecker S. A., Ahmed A. B., Afshari A. et al. Management of severe perioperative bleeding guidelines from the European Society of Anesthesiology // Eur. J. Anesthesiol. — 2017. — Vol. 34. — P. 332—395.
- Maged A. M., Helal O. M., Esherbini M. M. et al. A randomized placebo controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2015. — Vol. 131. — P. 265—268.
- Major trauma: assessment and initial management. — NICE Guideline, evidence and recommendations. National Clinical Guideline Centre, 2016. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng39/evidence/full-guideline-2308122833>.
- Moore H. B., Moore E., Huebner B. R. et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patient with physiological fibrinolysis // J. Surg. Res. — 2017. — Vol. 220. — P. 438—443.
- Morrison J. J., Dubose J. J., Rasmussen T. E. et al. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) // Study // Arch. Surg. — 2012. — Vol. 147 (2). — P. 113—119.
- Nishida T., Kinoshita T., Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy // J. Intensive Care. — 2017. — Vol. 5, N 5. — P. 57—65.
- Novikova N., Hofmeyr G. J., Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum hemorrhage // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015. — Vol. 16 (6).
- Roberts I., Shakur H., Afolabi A. et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 1096—1101.
- Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition // Crit. Care. — 2016. — Vol. 20. — P. 100.
- Shakur H., Roberts I., Bautista R. et al. Effects at tranexamic acid on death vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH 2): a randomized, placebo-controlled // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 23—32.
- Tactical Combat Casualty Care: Lessons and Best Practices // Handbook. — 2017. — Version 5. — May.
- Valle E. J., Allen C. J., Van Haren R. M. et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? // J. Trauma and Acute Care Surgery. — 2014. — Vol. 76. — P. 1373—1378.
- Winter S. E., Santaguida C., Fehlings M. G. Systemic and topical use of tranexamic acid in spinal surgery: A systematic review // Global Spina J. — 2016. — Vol. 6 (3), N 5. — P. 284—295.
- WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2017. — URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259374/1/9789241550154-eng.pdf?ua=1>.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy and other morbidities in woman with post-partum hemorrhage [WOMAN]: an international randomised double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2017. — Vol. 389. — P. 2105—2116.

Транексамовая кислота в интенсивной терапии кровотечений разного генеза

С. Н. Геник, М. М. Волошин, А. В. Симчич

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Проблема острого кровотечения является актуальной как в лечебном, так и в организационном аспекте, и не только для Украины. Успех лечения определяется своевременно установленным диагнозом и скоростью оказания неотложной медицинской помощи. Остановке кровотечения способствует неотложный хирургический гемостаз, использование антифибринолитиков, восстановление гемодинамики и кровопотери. Транексамовая кислота внесена в перечень основных лекарственных средств. Данный препарат имеет антифибринолитическое действие, усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса, стабилизацию тромба, нормализует функцию тромбоцитов и проницаемость капилляров, предупреждает образование брадикинина, калликреина, Т-кинина.

Освещен опыт использования транексамовой кислоты у травмированных лиц с признаками массивного кровотечения, при обширных оперативных вмешательствах, у пациентов со злокачественными новообразованиями и послеродовым кровотечением. Клинические исследования показали эффективность транексамовой кислоты при боевых ранениях, подготовке пациентов к аорто-коронарному шунтированию, тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, больших хирургических операциях на позвоночнике, маточных, носовых, желудочных и кишечных кровотечениях, гематурии, кровотечении после простатэктомии и тонзиллэктомии. Доказано, что транексамовая кислота снижает уровень смертности пациентов от кровотечений при родах, в периоперационный период и при травмах, не повышая риска тромботических осложнений.

Приведены подходы к использованию транексамовой кислоты при кровотечениях разного генеза согласно Британским рекомендациям, руководству Европейской ассоциации анестезиологов по интенсивной терапии массивного кровотечения, рекомендации по тактической медицине США и Американского общества анестезиологов. Освещена проблема, связанная с эффективностью использования этого препарата.

Ключевые слова: кровотечения, транексамовая кислота, применение, результаты, рекомендации.

Tranexamic acid in intensive therapy of bleeding with different genesis

S. M. Genyk, M. M. Voloshyn, A. V. Simchych

Ivano-Frankivsk National Medical University

The problem of acute bleeding is relevant both in the medical and in the organizational aspects, and not only for Ukraine. The success of treatment is determined by a timely diagnosis and the speed of emergency medical care. Emergency surgical hemostasis, the use of antifibrinolytics, and the restoration of hemodynamics and blood loss contribute to arrest of hemorrhage. Tranexamic acid is listed as an essential drug. This drug has an antifibrinolytic effect, enhances collagen synthesis which helps preserve the fibrin matrix, stabilizes the thrombus, normalizes platelet function and capillary permeability, and prevents the formation of bradykinin, kallikrein, T-kinin.

The experience of using tranexamic acid in injured individuals with signs of massive bleeding, in extensive surgical interventions, in patients with malignant neoplasms and postpartum hemorrhage is highlighted. Clinical studies have shown the efficacy of tranexamic acid in combat injuries, preparing patients for coronary artery bypass grafting, total hip and knee arthroplasty, major surgical operations on the spine, uterine, nasal, gastric and intestinal bleeding, hematuria, bleeding after prostatectomy and tonsillectomy. It has been proven that tranexamic acid reduces the mortality of patients from bleeding during childbirth, in the perioperative period and during injuries, without increasing the risk of thrombotic complications.

The approaches are suggested to the use of tranexamic acid for bleeding of various origins according to the British recommendations, the guidelines of the European Association of Anesthetists for the intensive care of massive bleeding, recommendations for tactical medicine of the United States and the American Society of Anesthesiologists. The problem of the effectiveness of the use of this drug is highlighted.

Key words: bleeding, tranexamic acid, use, results, recommendations.

Умови публікації в журналі «Серце і судини»

СТАТТІ публікуються українською, англійською або російською мовою.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні), або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоналізувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково трьома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. Автори можуть вказувати свій ORCID. УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути занесені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають містити такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих

наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — не менше як 1800 знаків, з урахуванням пробілів і ключових слів.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consortstatement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equatornetwork.org>.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, зазначає, чи відповідає методика їх проведення Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Повідомте, чи узгоджуються методи знеболювання та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

Списки літератури складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерело, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англословного сайту як однієї з вимог міжнародних наукометричних баз, внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви згідно зі стандартом УКПІТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Випадок з практики», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Статті надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
E-mail: vitalpol3@gmail.com, vitalpol@i.com.ua