

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КУЛИНИЧ ТАМІЛА ОЛЕГІВНА



УДК 616.12-005.4-06:616.24-002-036.8]-039.3-07-08

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ШЕМИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ
НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Михайловська Наталія Сергіївна, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Кузнєцова Любов Пилипівна, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри загальної практики – сімейної медицини та гастроентерології;

доктор медичних наук, професор Орловський Віктор Феліксович, медичний інститут Сумського державного університету, завідувач кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології.

Захист відбудеться «13» червня 2018 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «10» травня 2018 р.

В. о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
професор



О. В. Крайдашенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед хвороб системи кровообігу (Grasgruber P. et al., 2016): в країнах Європи її частка складає близько 38% у структурі поширеності та 19,5% у структурі загальної смертності (Townsend N. et al., 2016; Wilkins E. et al., 2017). В Україні поширеність ІХС серед дорослого населення становить 12,2 %, а в осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 % (Коваленко В. В., Корнацький В. М., 2016). Незважаючи на досягнення сучасної медицини, смертність в Україні від ІХС залишається на високому рівні – 651,8 на 100 тис. населення, що становить 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу (Коваленко В. М., Дорогой А. П., 2016).

На перебіг ІХС значно впливають супутні неспецифічні захворювання органів дихання, зокрема негоспітальна пневмонія (НП) – одне з найбільш поширених інфекційних захворювань у світі (Welte T., Pletz M., 2017). У Європі захворюваність на пневмонію коливається у межах від 516 до 611 випадків, а смертність складає 5-30 випадків на 100 тис. населення щороку (Eurostat: Respiratory diseases statistics, 2017). В Україні спостерігається зростання захворюваності та залишаються досить високими показники смертності від пневмонії – 14,1 на 100 тис. дорослого населення (Линник О. П. та співавт., 2017). Серед осіб молодого та середнього віку кількість летальних наслідків від НП складає 1-3%, а в старших вікових групах за наявності супутньої патології цей показник сягає 15-30% (Кузнєцова Л. П. та співавт., 2014). За результатами іноземних досліджень, після НП збільшується частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження та зростає ризик короточасної смертності хворих на 60 % (Corrales-Medina V. F. et al., 2011, 2012; Perry T. W. et al., 2011). Дані українських вчених стосуються переважно госпітального періоду лікування (Островський М. М., Варунків О. І., 2010; Сиволап В. В., Курілець Л. О., 2016), проте вплив НП на віддалений прогноз хворих на ІХС залишається невідомим.

Вважають, що перенесена НП погіршує стан хворих на ІХС за рахунок збільшення потреби міокарда у кисні в умовах інтоксикації, зниженої оксигенації та вентиляційно-перфузійних порушень, пригнічення скоротливої функції лівого шлуночка, активації системного і локального внутрішньосудинного запалення, прогресування ендотеліальної дисфункції, зростання рівня прозапальних цитокінів, які сприяють тромбоутворенню і дестабілізації атеросклеротичних бляшок (Feldman S., Anderson R., 2016). Однак механізми, які лежать в основі виникнення серцево-судинних ускладнень в означеній категорії хворих, потребують подальшого уточнення.

Сучасними дослідниками продовжується пошук універсальних біомаркерів, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС. Серед них велику увагу приділяють маркерам запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки: високочутливому С-реактивному протеїну, неоптерину, матриксним металопротеїназам, до яких належить плазмовий протеїн А (PAPP-A) тощо. Доведені їх незалежні асоціації з прогресуванням атеросклерозу і розвитком гострого коронарного синдрому (Рагіно Ю. І. і співавт., 2012; Орловський В. Ф., Жаркова А. В., 2014). Проте не визначено їх предикторну роль щодо виникнення ускладнень та взаємозв'язок із клінічним перебігом, показниками кардіогемодинаміки і варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС після перенесеної НП.

На сьогодні існують стандартні моделі стратифікації ризику у хворих на ІХС (PROCAM, PRIME та Фрамінгемська шкала), які включають класичні чинники: паління, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет. Однак ці шкали не враховують попередній анамнез та перенесені гострі запальні захворювання, активацію біологічних маркерів, ступінь вегетативного забезпечення серцевої діяльності, особливості структурно-функціональних змін серця тощо (Комаров А. Л. і співавт., 2012). Тому побудова математичних моделей перебігу ІХС з урахуванням вищезначених факторів дозволить виділити хворих з високим ризиком розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій після перенесеної НП та провести своєчасну корекцію виявлених порушень.

Лікування ІХС та НП здійснюється відповідно до існуючих європейських та українських стандартів. Оскільки дисфункції судинного ендотелію та активації системного запалення відводиться провідна роль у розвитку та дестабілізації ІХС, одним із шляхів оптимізації лікування цих хворих є додавання до базисної терапії L-аргініну – незамінної амінокислоти, яка є субстратом для NO-синтази. Препарат пригнічує синтез ендотеліну-1, асиметричного диметиларгініну, утворення протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах тощо (Лутай М. І., 2011; Крайдашенко О. В. и соавт., 2012; Orea-Tajeda A. et al., 2012). Однак наукові дані, що стосуються застосування L-аргініну у хворих на ІХС на тлі НП, нечисленні (Островський М. М., Варунків О. І., 2013). Перспективним є вивчення ефективності L-аргініну у хворих на ІХС, що перенесли НП, на підставі проведення комплексних наукових досліджень.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення особливостей клінічного перебігу, вегетативного і структурно-функціонального стану серця, прозапальних та нейрогуморальних порушень з метою визначення предикторів розвитку кардіоваскулярних ускладнень та оптимізації медикаментозного лікування хворих на ІХС, що перенесли НП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини за темою: «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959). У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами з ІХС після перенесеної НП.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії на підставі дослідження клінічних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, активності маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки та їх фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту та особливості серцево-судинних подій у хворих на ІХС, що перенесли НП, за результатами ретроспективного аналізу.
2. Дослідити зміни структурно-функціонального стану серця та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС на тлі НП.
3. Оцінити сироватковий вміст високочутливого С-реактивного протеїну, неоптерину, PAPP-A, NT-proBNP та з'ясувати їх взаємозв'язки з особливостями клінічного перебігу ІХС у хворих, що перенесли НП.
4. Виявити предиктори несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП за даними однорічного проспективного спостереження.
5. Вивчити ефективність комплексного лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, що перенесли НП.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II-III функціональний клас після перенесеної негоспітальної пневмонії.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, структурно-функціональний стан серця, варіабельність серцевого ритму, аритмічні та ішемічні порушення, маркери системного запалення, ендотеліальної дисфункції, нестабільності атеросклеротичної бляшки та серцевої недостатності, прогнозування розвитку кардіоваскулярних ускладнень, лікування L-аргініном хворих на ІХС після перенесеної НП.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення рівня загального холестерину,

тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і високої щільності; імуноферментні – для визначення рівня (вчС-РП), неоптерину, PAPP-A, N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP); інструментальні: двовимірні ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, добове моніторування ЕКГ за Холтером – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця, показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), ектопічної активності серця, вираженості ішемії міокарда та оцінки ефективності комплексної терапії; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, критерій χ^2 Пірсона, F-критерій Фішера, кореляційний, дискримінантний аналіз, розрахунок відносного ризику.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі ретроспективного аналізу встановлено, що перенесена НП у хворих на ІХС асоціюється зі збільшенням кількості кардіоваскулярних ускладнень (аритмічних порушень, декомпенсації серцевої недостатності, атеротромботичних подій) не лише під час стаціонарного етапу лікування, а й протягом року після НП. Уточнено, що летальний наслідок у хворих на ІХС спостерігається переважно до 1 місяця від початку розвитку НП, основною причиною якого є гостра лівошлуночкова недостатність (альвеолярний набряк легень).

Доповнені наукові дані щодо негативного впливу гострого запального процесу під час пневмонії на структурно-функціональні показники серця, ішемічні зміни міокарда та варіабельність серцевого ритму у хворих на ІХС, що підтверджується збільшенням кінцево-систоличного індексу (КСІ ЛШ) на 18,76% та кінцево-діастолічного індексу лівого шлуночка (КДІ ЛШ) на 30,38%, зниженням фракції викиду (ФВ ЛШ) на 16,44%, підвищенням кінцево-діастолічного тиску (КДТ ЛШ) на 34,98%, середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) на 41,66%, подовженням тривалості депресії сегмента ST в 4 рази на тлі зменшення загальної ВСР і підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи ($p < 0,05$).

Розширені наукові дані про те, що у хворих на ІХС на тлі НП спостерігається значне підвищення концентрації маркерів системного запалення (вчС-РП та неоптерину), ендотеліальної дисфункції і нестабільності атероми (PAPP-A), серцевої недостатності (NT-proBNP) та виявлені їх асоціації із клінічним перебігом, структурно-функціональними, ішемічними та вегетативними порушеннями. Вперше на підставі проведеного дискримінантного аналізу доведено, що незалежними предикторами розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС протягом 1 року після перенесеної НП є: КДІ та КСІ ЛШ, стрес-індекс в пасивному періоді, а також концентрація неоптерину, PAPP-A та NT-proBNP.

Вперше встановлено, що застосування екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії хворих на ІХС із негоспітальною пневмонією супроводжується

вірогідним покращенням показників кардіогемодинаміки, стану вегетативної нервової системи, зменшенням проявів ішемії міокарда, прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції та асоціюється з більш сприятливим клінічним перебігом захворювання впродовж 1 року спостереження.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано спосіб прогнозування клінічного перебігу ІХС з використанням дискримінантного рівняння, який дозволяє стратифікувати хворих до групи високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень протягом 1 року після перенесеної НП. Аргументовано необхідність включення до обов'язкових методів дослідження у хворих на ІХС із НП добового моніторингу ЕКГ за Холтером із розрахунком стрес-індексу для своєчасного виявлення ішемічних змін міокарда, аритмічних, вегетативних порушень та контролю ефективності лікування. Обґрунтовано доцільність визначення у хворих на ІХС протягом перших трьох діб від початку НП рівнів неоптерину, PAPP-A та NT-proBNP у сироватці крові з метою прогнозування подальшого перебігу захворювання. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування ІХС у хворих на НП (патент України на корисну модель №92439, галузеве нововведення в систему охорони здоров'я №594/2/15) із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну для покращення клінічного стану хворих, корекції прозапальних порушень, ендотеліальної дисфункції та зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу несприятливих кардіоваскулярних подій.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних, пульмонологічних і терапевтичних відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради, КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, КМУ «Міська клінічна лікарня №3» м. Чернівці, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної та соціальної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений літературний та патентний пошук, узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, особисто сформульовані мета, завдання дослідження та

визначені методичні підходи до їх вирішення. Дисертантом власноруч проведений відбір медичних карток стаціонарних хворих для проведення ретроспективного аналізу, клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів основної групи, груп порівняння і практично здорових осіб, включених до контрольної групи, проведений забір крові для виконання біохімічних та імуноферментних досліджень, які виконані при особистій участі автора на базі Навчального медико-лабораторного центру. Автором проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка матеріалу, сформульовані висновки і практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота та автореферат, проведено відбір даних, покладених в основу написання статей і доповідей, які відображають основні положення дисертаційної роботи. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Дисертант у своїй роботі не використовувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XVII, XVIII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2016, 2017), всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2014), «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря – 2014» (м. Тернопіль, 2014). Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики – сімейної медицини, внутрішніх хвороб №1, внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3, інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 26 грудня 2017 року.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових праць, з них 6 статей – у фахових наукових виданнях України, 5 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 6 тез в матеріалах конгресів та наукових конференцій, 2 роботи – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 29 таблицями і 3 рисунками та складається із анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 212 джерел (67 кирилицею та 145 латиною) і займає 24 сторінки, додатків. Обсяг основного тексту складає 149 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Роботу виконано на клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету: терапевтичному і кардіологічному відділеннях КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» (м. Запоріжжя), а також в пульмонологічному відділенні КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя). Дизайн роботи погоджено з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 4 від 18 квітня 2013 р.).

Робота проведена у два етапи. Перший етап передбачав вивчення частоти та особливостей серцево-судинних подій у хворих на ІХС, що перенесли НП. З цією метою проведено ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні у терапевтичному відділенні КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя протягом 2010-2012 років. Для аналізу відібрано 203 історії хвороби пацієнтів віком 73 роки (63,00; 80,50), серед яких чоловіків – 105 (51,72%), жінок – 98 (48,28%).

Другий етап включав дослідження особливостей структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму, ішемічних змін міокарда, активності маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, нестабільності атероми, їх взаємозв'язку та динаміки під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у пацієнтів з ІХС, що перенесли НП. Для виконання цього етапу до проспективного, подвійного, відкритого дослідження з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах, залучено 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК та 30 хворих на НП без супутньої ІХС.

До основної групи (1 група) увійшли 60 хворих на ІХС, які перенесли НП III клінічної групи віком 71,5 (64,75; 74,25) років, серед них чоловіків – 34 (56,67%), жінок – 26 (43,33%). Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК без супутньої НП віком 69,6 (62,75; 74,25) років, серед них чоловіків – 14 (46,67%), жінок – 16 (53,33%). При аналізі рівнів біомаркерів для виявлення внеску ІХС у розвиток запальної активації у якості групи порівняння (3 група) додатково обстежено 30 хворих на НП без супутньої ІХС віком 66,5 (61,00; 74,00) років, серед них чоловіків – 13 (43,33%) і жінок – 17 (56,67%). Контрольну групи склали 30 практично здорових осіб, які були зіставні за віком і статеву належністю, без патології серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

Діагноз ІХС та функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах

лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 р. №436, від 02.03.2016 р. №152 зі змінами від 23.09.2016 р. №994). Діагноз негоспітальної пневмонії та клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. №128.

Критерії включення у дослідження: наявність документованої ІХС: стабільної стенокардії напруження II-III ФК та ознак негоспітальної пневмонії за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: наявність будь-якого гострого запального процесу іншої локалізації; перенесений інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія протягом 28 діб до госпіталізації; серцева недостатність II Б-III стадії до моменту включення хворого у дослідження; набуті й вроджені вади серця; перенесений геморагічний інсульт; бронхіальна астма або ХОЗЛ; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення; онкологічні та системні захворювання; захворювання крові; ниркова та печінкова недостатність; психічні розлади; зловживання алкоголем, наркотична залежність; відмова хворих від прийому базової медикаментозної терапії з будь-якої причини на будь-якому етапі дослідження.

Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти основної групи були рандомізовані на 2 підгрупи: підгрупу А склали 30 осіб, що отримували базисну терапію ІХС згідно з наказом МОЗ України №436 (2006 р.), яка включала антиагрегант, статин, β -адреноблокатор, інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II, короткодійчі нітрати за необхідністю, та лікування НП відповідно до наказу МОЗ України №128 (2007 р). До підгрупи Б увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали 2,4% розчин L-аргініну гідрохлориду шляхом в/в крапельної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату по 5 мл (1 г) тричі на добу протягом 4 тижнів.

На 1-3 добу перебування у стаціонарі проводили комплексне клінічне обстеження хворих з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно із Національними рекомендаціями. Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Рівень вчС-РП у сироватці крові досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів виробництва фірми Biomerica (США), неоптерину – фірми IBL International (Німеччина), PAPP-A – фірми DRG Diagnostics (Німеччина), NT-proBNP – фірми Biomedica (Австрія) імуноферментним методом згідно з інструкціями, що додавались до набору. На базі КУ «Центральна клінічна лікарня

№4 Заводського району» м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: еходоплеркардіоскопію на ультразвуковому діагностичному сканері «SONOACE» 8000SE (Medison», Корея), добове моніторування ЕКГ за методом Холтера за допомогою приладу «Кардіосенс К» («ХАІ-МЕДИКА», Україна) відповідно до сучасних рекомендацій.

Для оцінки ефективності терапії вивчено динаміку клінічного стану, даних інструментальних, лабораторних методів дослідження у хворих підгруп А і Б через 3 місяці лікування. Через 1 рік від моменту включення хворих у дослідження проводили оцінку клінічних кінцевих точок, до яких відносили усі фатальні та нефатальні атеротромботичні події, випадки порушень ритму та провідності, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу однієї або декількох вищеназваних причин.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса); якщо кількість значень очікуваного явища у вибірці становила менше 5, використовували точний критерій Фішера F. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Кендала (при розподілі, що відрізняється від нормального). З метою вивчення впливу факторів ризику на клінічний перебіг ІХС після перенесеної НП та з'ясування ефективності комплексної фармакотерапії із включенням L-аргініну розраховували відносний ризик (ВР) з визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для виявлення незалежних предикторів досягнення кумулятивної кінцевої точки та створення прогностичної моделі проводили дискримінантний аналіз із визначенням канонічних коефіцієнтів та побудовою дискримінантної функції. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. При порівнянні декількох груп необхідний рівень значущості розраховувався в залежності від кількості порівнянь з метою усунення проблеми багаторазових порівнянь.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ретроспективної частини дослідження встановлено, що протягом року після перенесеної НП у 72 (35,47%) хворих на ІХС розвинулись кардіоваскулярні події, структура яких наведена на рис. 1. З них 27 (37,5%) пацієнтів мали комбінацію 2-х та більше серцево-судинних ускладнень.

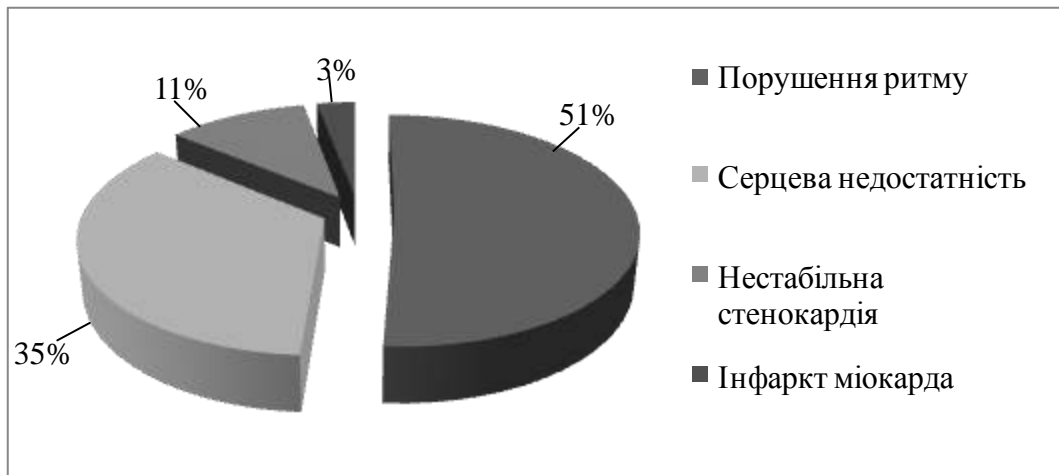


Рисунок 1 – Основні кардіоваскулярні ускладнення у хворих на ІХС протягом 1 року після перенесеної негоспітальної пневмонії

Летальний наслідок спостерігався у 27 (13,30%) хворих, переважно до 1 місяця від початку розвитку пневмонії. Основними причинами смерті були гострий інфаркт міокарда – 3 (11,11%), тромбоемболія легеневої артерії – 4 (14,81%), гостра лівошлуночкова недостатність (альвеолярний набряк легень) – 22 (81,48%) випадки.

Не виявлено впливу на розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, що перенесли НП, таких факторів, як чоловіча стать, перенесений інфаркт міокарда та порушення серцевого ритму в анамнезі, а також таких традиційних чинників, як артеріальна гіпертензія, тютюнопаління та цукровий діабет. Наявність у пацієнтів серцевої недостатності II-Б ст. за Стражеском – Василенком підвищувала ймовірність виникнення нефатальних кардіоваскулярних подій протягом року в 1,8 раза (ВР 1,811; 95%ДІ 1,214-2,702; $p < 0,05$), однак не впливала на розвиток летального наслідку у хворих на ІХС, що перенесли НП. Тяжкий перебіг НП (IV клас ризику за шкалою PSI/PORT) асоціювався із підвищенням ризику летального наслідку у 2,7 раза (ВР 2,655; 95%ДІ 1,393-5,060; $p < 0,05$), проте не впливав на вірогідність розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій.

При проведенні проспективного спостереження встановлено, що у хворих основної групи серед клінічних проявів на 80% частіше спостерігалась задишка ($\chi^2=15,722$; $df=1$; $p < 0,05$) та вдвічі частіше реєструвалися порушення серцевого ритму ($\chi^2=4,582$; $df=1$; $p < 0,05$), а біль ангінозного характеру турбував на 52% рідше ($\chi^2=13,445$; $df=1$; $p < 0,05$) порівняно з хворими на ІХС без НП. Частота

серцевих скорочень та дихання у пацієнтів основної групи були вірогідно вище (на 25% і 13,16% відповідно; $p < 0,05$), а показники артеріального тиску та сатурації кисню – нижче (на 14,04% і 3,21% відповідно; $p < 0,05$), що пояснюється проявами інтоксикаційного синдрому і дихальної недостатності.

Рівень лейкоцитів у пацієнтів основної групи був вищий на 32,49%, паличкоядерних нейтрофілів – у 2 рази ($p < 0,05$), ШОЕ – в 1,76 рази ($p < 0,05$), що відображає розвиток системного запального процесу. У хворих на ІХС з НП рівень ЛПВЩ був вірогідно меншим на 23,66%, спостерігалась тенденція до збільшення рівня ЛПНЩ на 12%, в той же час за вмістом загального холестерину групи хворих суттєво не відрізнялись.

За даними ЕХО-КС, у хворих основної групи виявлено вірогідне збільшення лінійно-об'ємних показників серця: КСІ ЛШ на 18,76%, КДІ ЛШ на 30,38%, розміру лівого передсердя в діастолу (ЛП) на 3,02%, правого шлуночка на 3,05%; порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ: зменшення ФВ ЛШ на 16,44%, фракції укорочення середніх волокон міокарда (ФУСВ) на 12,44%, співвідношення VE/VA на 31,07%, а також збільшення КДТ ЛШ на 34,98% та СТЛА на 41,66% порівняно з хворими без НП ($p < 0,05$). Встановлено від'ємний кореляційний зв'язок між СТЛА та сатурацією кисню ($r = -0,32$; $p < 0,05$), прямий – з кількістю балів за шкалою PSI/PORT ($r = +0,35$; $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок помірної сили між КДТ ЛШ і рівнем лейкоцитів у крові ($r = +0,50$; $p < 0,05$), що свідчить про несприятливий вплив гострого запального процесу при НП на показники кардіогемодинаміки.

За результатами добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих основної групи вірогідно частіше ($p < 0,05$) реєструвались суправентрикулярна екстрасистоля (у 2,37 рази) та шлуночкова екстрасистоля (у 2,93 рази), спостерігалось збільшення тривалості ішемії міокарда (в 4 рази) та глибини депресії сегмента ST (на 20,33%) на тлі зростання загальної тривалості епізодів тахікардії (у 3,76 рази) протягом доби. Часові параметри ВСР (SDNNi, rMSSD) у досліджуваних групах в активний період вірогідних розбіжностей не мали. Однак у пасивний період спостерігалось зниження SDNNi на 25,17%, rMSSD на 16,76%, pNN50 на 8,65 % у хворих на ІХС з НП ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ІХС без НП, що свідчить про послаблення регуляторної ролі автономної нервової системи у нічний період. Триангулярний індекс (HRVTI) у хворих на ІХС з НП в пасивний період був вірогідно меншим на 13,05% ($p < 0,05$) і мав тенденцію до зниження в активний період порівняно з хворими на ІХС без НП.

Аналіз спектральних показників ВСР у хворих на ІХС з НП виявив зменшення LF на 18,13%, HF на 22,11% в активний період, а також LF на 19,17%, HF на 47,55% в пасивний період ($p < 0,05$). Співвідношення LF/HF в основній групі було вірогідно вищим на 29,24% в активний період та на 31,11% в пасивний

період порівняно з хворими на ІХС без НП ($p < 0,05$) за рахунок зменшення вкладу парасимпатичної складової. Стрес-індекс (SI) у хворих на ІХС з НП був значно вищим як в активному, так і в пасивному періодах (в 1,28 та 2,22 рази відповідно; $p < 0,05$), що свідчить про суттєве напруження регуляторних систем та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними. Виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та показниками загальної варіабельності серцевого ритму: SDNNi в денному ($r = -0,35$; $p < 0,05$) та нічному ($r = -0,33$; $p < 0,05$) періодах, рNN50 ($r = -0,33$; $p < 0,05$) та HRVTI в активному періоді ($r = -0,33$; $p < 0,05$), LF в активному ($r = -0,29$; $p < 0,05$) та пасивному ($r = -0,31$; $p < 0,05$) періодах.

Встановлено, що маркери прозапальної активації, дисфункції ендотелію, нестабільності атероми та серцевої недостатності в основній групі і групах порівняння статистично вірогідно ($p < 0,05$) переважали контрольне значення та були найвищими у хворих на ІХС із супутньою НП (табл.1).

Таблиця 1 – Особливості змін біомаркерів у хворих на ІХС на тлі НП, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Хворі на ІХС із НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без НП (n=30)	Група 3 Хворі на НП без ІХС (n=30)	Контрольна група (n=30)
вчС-РП, мг/л	8,00 (4,00; 9,00)*	3,90 (1,70; 6,00)*	7,00 (2,00; 10,00)*	1,00 (1,00; 2,00)
Неоптерин, мМоль/л	12,34 (8,37; 6,03)* §	10,36 (7,95; 12,64)*	9,59 (5,42; 10,57)*	5,84 (5,15; 7,56)
РАРР-А, мкг/мл	0,43 (0,29; 0,53)* §	0,36 (0,18; 0,39)*	0,24 (0,15; 0,33)*	0,12 (0,06; 0,33)
NT-proBNP, пмоль/л	51,02 (14,34; 73,28)* §	7,92 (3,61; 23,83)*	5,84 (3,61; 10,63)*	3,61 (3,61; 6,11)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$).				
Примітка 2. § – вірогідність різниці показників порівняно з хворими на НП без ІХС ($p < 0,05$).				
Примітка 3. – вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС без НП ($p < 0,05$).				

Так, рівень вчС-РП у хворих з НП був у 7 разів, з ІХС – у 3,9 рази, ІХС та НП – у 8 разів; рівень неоптерину у хворих з НП – в 1,64 рази, з ІХС – в 1,77 рази, з ІХС та НП – у 2,11 рази; рівень РАРР-А у хворих з НП – у 2 рази, з ІХС – у 3 рази, з ІХС та НП – у 3,58 рази вищий за контрольне значення ($p < 0,05$). Порівняно з групою контролю у групі хворих на НП рівень NT-proBNP був вищий в 1,62 рази, у групі хворих на ІХС – у 2,19 рази, в основній групі – у 14,13 рази ($p < 0,05$).

Поряд з цим, рівень вчС-РП був найвищим у пацієнтів основної групи та групи хворих з НП (відповідно в 2,5 та 1,79 рази більше порівняно з хворими на

ІХС; $p < 0,05$), що пояснюється наявністю гострого запального процесу та підтверджується прямим кореляційним зв'язком між рівнем вчС-РП та ШОЕ ($r = +0,51$; $p < 0,05$). Найвищий рівень неоптерину спостерігався у пацієнтів основної групи та переважав аналогічний показник в групах порівняння: на 19,11% – групу з ІХС, на 28,68% – групу з НП ($p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок рівня неоптерину з кількістю балів за шкалою PSI/PORT ($r = +0,56$; $p < 0,05$), що демонструє асоціацію ступеня запальної відповіді з важкістю перебігу пневмонії у хворих на ІХС. В той же час кореляції між класом ризику летального наслідку за кількістю балів PSI/PORT та рівнем вчС-РП не виявлено. Рівень маркера ендотеліальної дисфункції і нестабільності атероми PAPP-A у пацієнтів основної групи був на 19,44% вище порівняно з групою хворих на ІХС та на 79,17% – порівняно з групою хворих на НП ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня вчС-РП з концентрацією неоптерину ($r = +0,38$; $p < 0,05$) та PAPP-A ($r = +0,44$; $p < 0,05$), що свідчить про наявність асоціації між ступенем прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС після перенесеної НП.

Рівень NT-proBNP був найвищим у пацієнтів основної групи та переважав аналогічний показник у хворих на НП у 8,74 раза, у хворих на ІХС – у 6,44 раза ($p < 0,05$). Концентрація цього біомаркера у хворих з ІХС 1 та 2 груп закономірно підвищувалась зі збільшенням стадії СН, при цьому у хворих основної групи суттєво перевищувала таку у хворих на ІХС без супутньої пневмонії: із СН I ст. – у 3,37 раза, із СН II-A ст. – у 2,7 раза ($p < 0,05$). За результатами кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між рівнем NT-proBNP та ступенем тяжкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, однак встановлено, що рівень NT-proBNP прямо корелював із ЧСС ($r = +0,53$; $p < 0,05$) та ЧДР ($r = +0,48$; $p < 0,05$).

У хворих на ІХС із супутньою НП виявлено кореляційні зв'язки між маркерами прозапальної активації, нестабільності атероми, ендотеліальної дисфункції та серцевої недостатності зі структурно-функціональними, ішемічними змінами міокарда і порушеннями вегетативної регуляції серцевої діяльності. Так, рівень вчС-РП негативно корелював з ФУСВ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), показниками загальної варіабельності серцевого ритму в денному періоді HRVTI ($r = -0,48$; $p < 0,05$) і TP ($r = -0,34$; $p < 0,05$) та показником парасимпатичної активності HF вдень ($r = -0,48$; $p < 0,05$). Рівень неоптерину прямо корелював із розмірами ЛП ($r = +0,31$; $p < 0,05$) та зворотно – з показниками систолічної та діастолічної функції ЛШ: співвідношенням VE/VA ($r = -0,65$; $p < 0,05$) та ФУСВ ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Рівень PAPP-A у хворих на ІХС із НП прямо корелював з КДІ ($r = +0,58$; $p < 0,05$), КСІ ($r = +0,54$; $p < 0,05$) та співвідношенням LF/HF в активному періоді ($r = +0,45$; $p < 0,05$), негативно – з ФВ ЛШ ($r = -0,53$; $p < 0,05$) та параметрами загальної варіабельності серцевого ритму RMSSD ($r = -0,36$; $p < 0,05$) та pNN50 ($r = -0,45$; $p < 0,05$) в пасивному періоді.

Виявлені помірні прямі кореляційні зв'язки між ступенем підвищення NT-proBNP і розмірами ЛПІ ($r=+0,63$; $p<0,05$), правого шлуночка ($r=+0,70$; $p<0,05$), правого передсердя ($r=+0,65$; $p<0,05$) і СТЛА ($r=+0,55$; $p<0,05$) та негативний – із ФВ ЛПІ ($r=-0,50$; $p<0,05$) і співвідношенням VE/VA ($r=-0,64$; $p<0,05$). Рівень NT-proBNP також прямо корелював із показниками загальної варіабельності і симпатичного спектру: SDNN в активному ($r=+0,57$; $p<0,05$) і пасивному ($r=+0,57$; $p<0,05$) періодах, HRVTI в активному ($r=+0,64$; $p<0,05$) та пасивному ($r=+0,67$; $p<0,05$) періодах, TP в активному ($r=+0,72$; $p<0,05$) періоді; спектральними показниками: VLF ($r=+0,77$; $p<0,05$) в активному періоді, LF в пасивному періоді ($r=+0,48$; $p<0,05$). Встановлено пряму кореляцію помірної сили між загальною тривалістю депресії сегмента ST і рівнями PAPP-A ($r=+0,56$; $p<0,05$) і NT-proBNP ($r=+0,41$; $p<0,05$). Вірогідного взаємозв'язку між рівнями прозапальних біомаркерів (вчС-РП і неоптерину) та ішемічними змінами й ектопічною активністю міокарда не виявлено.

Протягом 1 року спостереження кінцевих точок досягли 15 (25,00%) пацієнтів основної групи, з них 14 (23,33%) пацієнтів потребували повторної госпіталізації, 1 (1,66%) пацієнт помер. Вірогідного зв'язку між класом ризику пневмонії за шкалою PSI/PORT і частотою виникнення серцево-судинних подій не виявлено ($\chi^2=1,0666$; $df=3$; $p>0,05$).

При порівняльному аналізі даних пацієнтів основної групи, які досягли кумулятивної кінцевої точки (підгрупа 1, $n=15$), та хворих, у яких не було зареєстровано протягом року кардіоваскулярних подій (підгрупа 2, $n=45$) вірогідної різниці на початку дослідження за рівнем вчСР-П не виявлено, в той час як рівні неоптерину та PAPP-A були вірогідно вищими у пацієнтів підгрупи 1 (на 39,53% і 41,18% відповідно; $p<0,05$). При повторному дослідженні через 1 місяць спостерігалось зниження рівнів усіх показників порівняно з першим вимірюванням у хворих обох підгруп, але ступінь зниження концентрації біомаркерів був різним. Так, рівень вчС-РП у пацієнтів підгрупи 2 знизився більш суттєво – на 62,50% ($p<0,05$), у пацієнтів підгрупи 1 – на 37,50% ($p>0,05$), при цьому залишався підвищеним порівняно з підгрупою 2 на 66,67% ($p<0,05$). Рівень неоптерину в динаміці спостереження у пацієнтів підгрупи 1 знизився на 31,06% ($p<0,05$), у хворих підгрупи 2 – на 19,90% ($p<0,05$), проте залишався вірогідно вищим у хворих з повторними госпіталізаціями порівняно з тими, що їх не мали, на 20,08% ($p<0,05$). За ступенем зниження рівня PAPP-A групи суттєво не відрізнялись одна від одної: у пацієнтів підгрупи 2 рівень PAPP-A знизився на 29,41%, в підгрупі 1 – на 33,33% ($p>0,05$), проте цей показник у підгрупі 1 залишався вищим порівняно з підгрупою 2 на 33,33% ($p<0,05$).

Концентрація NT-proBNP у сироватці крові на початку дослідження у пацієнтів основної групи, які в подальшому мали несприятливі серцево-

судинні події, переважала аналогічний показник у хворих підгрупи 2 на 84,6% ($p < 0,05$), хоча підгрупи вірогідно не відрізнялись одна від одної за стадією СН. Через 1 місяць спостереження концентрація NT-proBNP у пацієнтів підгрупи 1 залишалась вірогідно вищою у 2,66 раза порівняно з хворими підгрупи 2 ($p < 0,05$).

Для визначення чинників, що впливають на перебіг ІХС після перенесеної НП проведений покроковий дискримінантний аналіз. Встановлено, що у пацієнтів з ІХС основними предикторами розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеної НП є збільшення КДІ і КСІ, зростання стрес-індексу SI в пасивному періоді, а також підвищення концентрації неоптерину, PAPP-A і NT-proBNP. Розроблено на цій підставі та запропоновано для використання у клінічній практиці дискримінантне рівняння, яке дозволяє з високою чутливістю (85,71%) та специфічністю (94,73%) стратифікувати хворих до групи високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень протягом 1 року після перенесеної НП:

$$0,046 \times \text{КСІ ЛШ} - 0,040 \times \text{КДІ ЛШ} - 0,009 \times \text{SI}_H - 0,047 \times \text{неоптерин} - 5,798 \times \\ \times \text{PAPP-A} - 0,012 \times \text{NT-pro BNP} + 5,22613 = 0$$

Інтерпретація результатів проводиться шляхом арифметичного обчислення значення функції: після проведення обстеження пацієнта, а саме ЕХО-КС, добового моніторування ЕКГ за Холтером, визначення активності біомаркерів вищезазначені показники використовуються для розрахунку значень дискримінантного рівняння. Пацієнт відноситься до групи високого ризику несприятливого перебігу захворювання, якщо отриманий результат менше нуля (негативний). Якщо отриманий результат позитивний (тобто значення функції вище нуля), пацієнт відноситься до групи низького ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Під впливом базисної терапії з додаванням L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігалось покращення систолічної функції ЛШ (підвищення ФВ ЛШ на 4,44%; $p < 0,05$), тенденція до зменшення об'ємних показників ЛШ та вірогідне зменшення СТЛА (на 8,33%; $p < 0,05$), збільшення загальної варіабельності серцевого ритму (rMSSD на 70,00%, TP на 97,42%; $p < 0,05$) та відновлення симпато-парасимпатичного балансу (зменшення співвідношення LF/HF на 11,67%; $p < 0,05$) за рахунок зростання парасимпатичної складової, що виявилось більш значущим в активному періоді. Тривалість депресії сегмента ST у хворих, які отримували базисне лікування з додаванням L-аргініну, вірогідно знизилась на 74,36% та була меншою на 56,52% ($p < 0,05$) порівняно з традиційною схемою лікування, в якій зазначені зміни не досягли рівня статичної значущості.

Рівень інфламаторних маркерів (вчС-РП, неоптерину) у пацієнтів основної групи вірогідно знизився. Так, в динаміці лікування концентрація вчС-РП в підгрупі

A зменшилась на 28,57%, в той час як в підгрупі L-аргініну – на 57,14% ($p < 0,05$); рівень неоптерину у пацієнтів підгрупи А був вірогідно нижче порівняно з початковим значенням на 20,91%, а у пацієнтів підгрупи Б – на 36,57% ($p < 0,05$). При цьому рівень неоптерину у пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-аргінін, через 1 місяць від початку терапії був вірогідно нижчий на 16,46% порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію ($p < 0,05$). Рівень PAPP-A у пацієнтів основної групи після лікування знизився на 35,71% ($p < 0,05$), в той час як в підгрупі хворих, що отримували тільки базисну терапію, спостерігалась лише тенденція до його зниження – на 4,76%.

З метою аналізу динаміки рівня NT-proBNP кожна з груп лікування додатково була поділена на дві підгрупи залежно від стадії СН. Через 1 місяць спостереження пацієнти із СН II-A ст., які отримували L-аргінін, мали вірогідно нижчий рівень NT-proBNP на 40,92%, ніж хворі, що отримували лише базисну терапію ($p < 0,05$); різниця в показниках пацієнтів із СН I ст. не була вірогідною.

У підгрупі хворих, які отримували лікування L-аргініном, частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС була вірогідно меншою: 3 (10%) проти 12 (40%) випадків в групі порівняння ($F = 0,009$; $p < 0,05$). Включення до базисної терапії L-аргініну вірогідно зменшувало ризик повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС на 33% ($VP = 0,250$; 95% ДІ 0,078-0,797; $p < 0,05$) та знижувало ризик розвитку декомпенсації серцевої недостатності на 87,51% ($VP = 0,125$; 95% ДІ 0,017-0,939; $p < 0,05$) протягом 1 року спостереження.

Отже, додавання до базисної терапії хворих на ІХС, що перенесли НП, препарату екзогенного L-аргініну покращує показники кардіогемодинаміки, збільшує загальну варіабельність серцевого ритму, відновлює симпато-вагальний баланс, зменшує прозапальну активацію і прояви ендотеліальної дисфункції та асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання впродовж 1 року спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Ішемічна хвороба серця залишається провідною причиною смерті серед хвороб системи кровообігу у країнах світу та в Україні зокрема. На перебіг ІХС суттєво впливає перенесена негоспітальна пневмонія, яка є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань у світі. Після НП близько 50% усіх смертельних наслідків обумовлені дестабілізацією ІХС. На сьогодні механізми, які лежать в основі виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП, вивчені недостатньо. В дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження наведено вирішення актуального завдання сучасної внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу ІХС після перенесеної НП та запропоновано спосіб оптимізації лікування.

2. За результатами ретроспективного аналізу встановлено, що перенесена НП у хворих на ІХС асоціюється зі збільшенням кількості серцево-судинних ускладнень (аритмічних порушень, декомпенсації СН, атеротромботичних подій), які сумарно зареєстровано у 72 (35,47%) хворих. Летальний наслідок спостерігався у 27 (13,30%) хворих на ІХС переважно до 1 місяця від початку НП, основною причиною якого була гостра лівошлуночкова недостатність (альвеолярний набряк легень). Наявність застійної СН II-Б ст. підвищує ймовірність розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій в 1,8 раза (ВР 1,811; 95% ДІ 1,214-2,702; $p < 0,05$), IV клас за шкалою PSI/PORT – ризик летального наслідку у 2,7 раза (ВР 2,655; 95% ДІ 1,393-5,060; $p < 0,05$) у хворих на ІХС після НП протягом року спостереження.

3. У хворих на ІХС на тлі НП, порівняно з хворими на ІХС без НП, виявлено вірогідне збільшення лінійних та об'ємних показників серця: розміру ЛП на 3,02%, ПШ на 3,05%, КДІ ЛШ на 30,38%, КСІ ЛШ на 18,76%; порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ, що підтверджується зниженням ФВ ЛШ на 16,44%, ФУСВ на 12,44%, співвідношення VE/VA на 31,07%, збільшенням КДТ на 34,98% та СТЛА на 41,66%. Встановлені взаємозв'язки СТЛА з кількістю балів за шкалою PSI/PORT ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та сатурацією кисню ($r = -0,32$; $p < 0,05$), КДТ ЛШ з рівнем лейкоцитів у крові ($r = +0,50$; $p < 0,05$) підтверджують вплив гострого запального процесу на стан кардіогемодинаміки у хворих на ІХС.

4. За результатами добового моніторування ЕКГ хворим на ІХС на тлі НП, порівняно з хворими на ІХС без НП, властиве вірогідне збільшення ЧСС протягом доби (на 12,98%), в денному (на 19,40%) і нічному (на 13,79%) періодах, тривалості депресії сегмента ST (у 4 рази), частоти реєстрації суправентрикулярних (у 2,37 рази) та шлуночкових екстрасистол (у 2,93 рази) за добу на тлі зниження загальної ВСР переважно в пасивному періоді (SDNNi на 24,57%, rMSSD на 18,33%, TP на 44,12%) у поєднанні зі зростанням співвідношення LF/HF і стрес-індексу SI, що свідчить про пригнічення загальної активності і дисбаланс ВНС, напруження регуляторних систем та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

5. У хворих на ІХС на тлі НП, порівняно з хворими на ІХС без НП, спостерігається вірогідне підвищення рівнів вчСР-П (у 2,05 рази), неоптерину (на 19,11%), PAPP-A (на 19,44%) та NT-proBNP (у 2,91 рази). Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, ішемічні та вегетативні порушення мають взаємозв'язок з активністю системного запалення та ендотеліальною дисфункцією, що підтверджується кореляційними зв'язками між рівнем вчСР-П і ФУСВ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), HRVTI ($r = -0,48$; $p < 0,05$) вдень; неоптерином і ФУСВ ($r = -0,55$; $p < 0,05$), VE/VA ($r = -0,65$; $p < 0,05$); PAPP-A і ФВ ЛШ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), КДІ ($r = +0,58$; $p < 0,05$), загальною тривалістю депресії сегмента ST за добу ($r = +0,56$; $p < 0,05$); NT-proBNP і ЛПд ($r = +0,63$; $p < 0,05$),

ПШ ($r=+0,70$; $p<0,05$), ПП ($r=+0,65$; $p<0,05$), ФВ ЛШ ($r=-0,50$; $p<0,05$), СТЛА ($r=+0,55$; $p<0,05$), загальною тривалістю депресії сегменту ST за добу ($r=+0,41$; $p<0,05$) та LF вночі ($r=+0,48$; $p<0,05$).

6. Протягом 1 року спостереження кінцевих точок досягли 15 (25,00%) пацієнтів. За результатами покровокового дискримінантного аналізу основними предикторами розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП слід вважати збільшення КДІ та КСІ ЛШ, стрес-індексу SI в пасивному періоді, підвищення концентрації неоптерину, PAPP-A та NT-proBNP. Розроблене дискримінантне рівняння дозволяє з високою чутливістю (85,71%) та специфічністю (94,73%) стратифікувати хворих на ІХС до групи високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень протягом 1 року після перенесеної НП.

7. Додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС, які перенесли НП, асоціюється зі зменшенням частоти повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС на 33% (BP=0,250; 95% ДІ 0,078-0,797; $p<0,05$), декомпенсації хронічної серцевої недостатності на 87,51% (BP=0,125; 95% ДІ 0,017-0,939; $p<0,05$), що супроводжується відновленням симпатопарасимпатичного балансу, підвищенням ФВ ЛШ на 4,44%, зниженням СТЛА на 8,33%, рівня NT-proBNP на 50,97%, вчС-РП на 57,14%, неоптерину на 36,57% та PAPP-A на 35,71% ($p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для стратифікації пацієнтів з ІХС до групи високого ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеної НП доцільно використовувати дискримінантне рівняння:

$$0,046 \times \text{КСІ ЛШ} - 0,040 \times \text{КДІ ЛШ} - 0,009 \times \text{SI}_H - 0,047 \times \text{неоптерин} - 5,798 \times \\ \times \text{PAPP-A} - 0,012 \times \text{NT-pro BNP} + 5,22613 = 0$$

Отриманий негативний результат (менше нуля) свідчить про високу ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС протягом 1 року після перенесеної НП.

2. Враховуючи предикторну цінність показників дискримінантного рівняння щодо розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, рекомендовано протягом перших трьох діб від початку НП проведення ЕХО-КС, добового моніторингу ЕКГ за Холтером з оцінкою параметрів ВСР і визначенням стрес-індексу SI, а також дослідження концентрації у сироватці крові неоптерину, PAPP-A та NT-proBNP.

3. З метою корекції прозапальних порушень, ендотеліальної дисфункції, зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу несприятливих кардіоваскулярних подій доцільно включати до базисного лікування хворих на ІХС

із супутньою НП 4,2% розчин L-аргініну шляхом в/в інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату по 5 мл (1 г) тричі на добу протягом 4 тижнів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кулинич Т. О. Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. №1. С.9-13.

2. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О. Взаємозв'язок змін маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *Патологія*. 2015. №3 (35). С.30-35. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів біомаркерів у сироватці крові, статистичну обробку результатів, оформлення статті).

3. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. №3. – С.27-34. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Mykhailovska N., Kulynych T. The influence of community-acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease: the results of retrospective analysis. *ScienceRise. Medical Science*. 2017. №. 11 (19). С.52-56. (Здобувачем проведено відбір історій хвороб пацієнтів, статистичний аналіз даних, оформлення статті).

5. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О., Грицай Г. В. Клінічний перебіг, нейрогуморальні та гемодинамічні зміни у хворих на стабільну стенокардію напруження на тлі негоспітальної пневмонії. *Патологія*. 2014. №2 (31). С.55-59. (Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

6. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О., Кулинич О. В. Вплив перенесеної негоспітальної пневмонії на розвиток кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця. *Здобутки клінічної і експерим. медицини*. 2014. №2. С.12-16. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

7. Пат. 92439 Україна, МПК (2014.01) А 61К 31/00. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію / Михайловська Н. С., Кулинич Т. О., Кулинич О. В. № u 2014 03574; заявл.

07.04.2014; опубл. 11.08.2014, бюл. №15. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).*

8. Кулинич Т. О. Предикторна роль біомаркерів системного запалення та нестабільності атероми у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *Укр. кардіол. журнал*, 2017. Додаток 1: Матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України. Київ, 2017. С.79-80.

9. Кулинич Т. О., Михайловська Н. С. Вплив базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну на перебіг ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3: Матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України. Київ, 2016. С.244. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, збір матеріалу, клінічне, інструментальне обстеження та імуноферментне визначення рівнів біомаркерів в динаміці лікування).*

10. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О. Вплив перенесеної негоспітальної пневмонії на частоту аритмічних ускладнень, ступень ішемії міокарда та стан вегетативної нервової системи у хворих на стабільну стенокардію напруження. *Укр. кардіол. журн.* 2014. Додаток 4: Матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України. Київ, 2014. С.133. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Шевченко І. В., Кулинич Т. О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014: тези Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 15-16 трав. 2014р.).* Запоріжжя, 2014. С.153. *(Здобувачем проведено відбір, клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистичний аналіз даних).*

12. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О., Кулинич О. В. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 15–16 трав. 2014р.).* Тернопіль, 2014. С. 160-161. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, статистичний аналіз результатів).*

13. Стан кардіогемодинаміки, систолічної та діастолічної функції серця у хворих на стабільну стенокардію напруження на тлі негоспітальної пневмонії / Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич, О. А. Передерій, О. П. Сліпчук. *Здоров'я суспільства.* 2014. №1-2: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сьогодення та майбутнє сімейної медицини» (Київ, 30-31 жовт. 2014 р.). Київ, 2014. С. 80–81. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Кулинич Т.О. Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики, лікування та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) після перенесеної негоспітальної пневмонії (НП). Встановлено особливості змін структурно-функціональних показників серця, варіабельності серцевого ритму, біомаркерів прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС на тлі НП. Визначені незалежні предиктори серцево-судинних подій та розроблено спосіб прогнозування перебігу ІХС у хворих, які перенесли НП, за допомогою дискримінантного рівняння. Доведено, що включення до базисної терапії ІХС із НП L-аргініну покращує стан кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції серця, зменшує вираженість ішемії міокарда та асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання протягом 1 року спостереження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, негоспітальна пневмонія, прогнозування перебігу, лікування, L-аргінін.

АННОТАЦИЯ

Кулинич Т.О. Особенности клинического течения, оптимизация диагностики и лечения ишемической болезни сердца после перенесенной негоспитальной пневмонии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.02.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертация посвящена усовершенствованию подходов к диагностике, лечению и прогнозированию течения ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенной негоспитальной пневмонии (НП).

Работа проведена в два этапа. С целью изучения частоты и особенностей кардиоваскулярных событий проведено ретроспективный анализ 203 историй болезни пациентов с ИБС после перенесенной НП, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении КУ «Центральная клиническая больница №4 Заводского района» с 2010 по 2012 гг. В проспективную часть исследования вошли 90 больных с ИБС: стабильной

стенокардией напряжения II-III ФК: 60 пациентов с ИБС и НП (основная группа) и 30 пациентов с ИБС без НП. При анализе уровней биомаркеров в качестве группы сравнения обследовано 30 больных с НП без сопутствующей ИБС. Группа контроля: 30 практически здоровых человек. Пациенты основной группы рандомизированы на 2 подгруппы: 30 больных, которые получали только базисную терапию ИБС и НП согласно действующим нормативным актам МЗ Украины (подгруппа А); 30 пациентов, которым на фоне базисной терапии назначали препарат экзогенного L-аргинина по схеме в течение 4 недель (подгруппа Б).

По результатам ретроспективного анализа установлено, что перенесенная НП у больных с ИБС ассоциируется с увеличением количества кардиоваскулярных осложнений (развитием нарушений сердечного ритма, декомпенсации сердечной недостаточности, атеротромботических событий) не только во время стационарного этапа лечения, но и на протяжении 1 года после перенесенной НП.

По результатам проспективного исследования показано, что у больных с ИБС на фоне НП наблюдается увеличение линейно-объемных показателей левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда, развитие диастолической дисфункции, увеличение среднего давления в легочной артерии, продолжительности ишемии миокарда на фоне снижения общей вариабельности сердечного ритма и повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Выявлено, что у больных ИБС на фоне НП отмечается значительное повышение уровней маркеров системной воспалительной активации, эндотелиальной дисфункции, нестабильности атеросклеротической бляшки, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, а также установлены их ассоциации с клиническим течением, структурно-функциональными изменениями сердца и вегетативными нарушениями.

Установлено, что независимыми предикторами неблагоприятного течения ИБС у больных в течение 1 года после перенесенной НП являются: конечно-диастолический и конечно-систолический индексы левого желудочка, стресс-индекс в пассивном периоде, концентрации в сыворотке крови неоптерина, плазменного протеина А и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Доказано, что включение в базисную терапию больных ИБС на фоне НП препарата экзогенного L-аргинина способствует улучшению показателей кардиогемодинамики, нормализации состояния вегетативной нервной системы, уменьшению выраженности ишемических изменений миокарда, а также ассоциируется с более благоприятным течением ИБС на протяжении 1 года наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, негоспитальная пневмония, прогнозирование течения, лечение, L-аргинин.

ABSTRACT

Kulynych T.O. The peculiarities of the course, optimization of diagnosing and treatment of coronary heart disease after community acquired pneumonia. – As a manuscript.

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (philosophy doctor) on specialization 14.02.02 – internal diseases. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2018.

The thesis is devoted to the improvement of diagnosing, treatment and prognostication of the course of coronary heart disease (CHD) after community-acquired pneumonia (CAP). The peculiarities of structural-functional parameters of the heart, heart rate variability, and changes in biomarkers of proinflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with CHD after CAP are established. Independent predictors of cardiovascular events are determined and the method for predicting the incidence of CHD in patients after CAP is developed by using a discriminant equation. It is proved that inclusion of L-arginine into the basic therapy of CHD improves the state of cardiohemodynamics, autonomic regulation of the heart, reduces the severity of myocardial ischemia and is associated with a more favorable course of the disease during 1 year of observation.

Key words: coronary heart disease, community-acquired pneumonia, prognosis, treatment, L-arginine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BCP	–	варіабельність серцевого ритму
вчС-РП	–	високочутливий С-реактивний протеїн
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КДІ ЛШ	–	кінцево-діастолічний індекс лівого шлуночка
КДТ ЛШ	–	кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка
КСІ ЛШ	–	кінцево-сistolічний індекс лівого шлуночка
ЛПд	–	розмір лівого передсердя в діастолу
ЛШ	–	лівий шлуночок
НП	–	негоспітальна пневмонія
СН	–	серцева недостатність
СТЛА	–	середній тиск в легеневій артерії
ФВ ЛШ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ФУСВ	–	фракція укорочення середніх волокон
HF	–	потужність спектру високочастотного компонента варіабельності серцевого ритму
HRVTI	–	триангулярний індекс
LF	–	потужність спектру низькочастотного компонента варіабельності серцевого ритму
LF/HF	–	співвідношення симпато-вагального балансу
NT-proBNP	–	N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
PAPP-A	–	плазмовий протеїн А
pNN50	–	відсоток NN інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс
PORT	–	the Pneumonia Patient Outcomes Research Team
PSI	–	pneumonia severity index
rMSSD	–	квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNNi	–	стандартне відхилення всіх інтервалів RR
SI	–	стрес-індекс
TP	–	сумарна потужність спектру варіабельності серцевого ритму
VLF	–	спектральна потужність в області дуже низьких частот
VE	–	максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
VA	–	максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя

Підписано до друку 04.05.2018. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0
Наклад – 100 примірників. Замовлення № 7752.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26