

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

КУЛИНИЧ ТАМІЛА ОЛЕГІВНА

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

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ Т.О. Кулинич

Науковий керівник: Михайловська Наталія Сергіївна, доктор медичних  
наук, професор

Запоріжжя – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Кулинич Т.О.* Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

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).

За результатами ретроспективної частини дослідження (аналіз 204 карток стаціонарних хворих) встановлено, що протягом року після перенесеної НП у 72 (35,47%) на ІХС розвинулись кардіоваскулярні події, з них 27 (37,5%) пацієнтів мали комбінацію 2-х та більше серцево-судинних ускладнень. Летальний наслідок спостерігався у 13,30% пацієнтів, 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.

Наявність у хворих на ІХС із НП застійної серцевої недостатності (СН) II-Б ст. підвищувала ймовірність розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій протягом року в 1,8 раза (ВР 1,811; 95% ДІ 1,214-2,702;  $p < 0,05$ ); IV клас за шкалою PSI/PORT асоціювався із підвищенням ризику летального наслідку у 2,7 раза (ВР 2,655; 95% ДІ 1,393-5,060;  $p < 0,05$ ).

При проведенні проспективного спостереження встановлено, що у хворих на ІХС із НП (n=60) серед клінічних проявів на 80% частіше спостерігалась задишка ( $\chi^2=15,722$ ; df=1; p<0,05) та вдвічі частіше реєструвалися порушення 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 (n=30). Частота серцевих скорочень та дихальних рухів у пацієнтів основної групи були вище (на 25% та 13,16% відповідно; p<0,05), а артеріальний тиск та сатурація кисню – нижче (на 14,04% та 3,21% відповідно; p<0,05). Рівень лейкоцитів у пацієнтів основної групи був вищий на 32,49%, паличкоядерних нейтрофілів – у 2 рази, ШОЕ – в 1,76 рази (p<0,05), що відображує розвиток системного запального процесу.

За даними ЕХО-КС, у хворих на ІХС із НП виявлено вірогідне збільшення лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка (ЛШ), розміру лівого передсердя в діастолу на 3,02%, правого шлуночка на 3,05%, середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) на 41,66%, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ (зменшення фракції викиду (ФВ ЛШ) на 16,44%, співвідношення VE/VA на 31,07%, збільшення IVRT на 3,85% та кінцево-діастолічного тиску ЛШ на 34,98%) порівняно з хворими без НП (p<0,05).

За результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером, у хворих на ІХС із НП частіше реєструвались порушення серцевого ритму, збільшення тривалості ішемії міокарда (у 4 рази) та глибини депресії сегмента ST (p<0,05) на тлі зростання загальної тривалості епізодів тахікардії (у 3,76 рази) протягом доби. Спостерігалось зниження загальної варіабельності серцевого ритму (BCP) переважно в нічному періоді: SDNNi на 25,17%, rMSSD на 16,76%, pNN50% на 8,65%, триангулярного індексу на 13,05% у хворих на ІХС із НП порівняно з хворими без НП (p<0,05).

Аналіз спектральних показників BCP виявив зменшення LF на 18,13% вдень, на 19,17% вночі; HF на 22,11% вдень, на 47,55% вночі (p<0,05); при цьому 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 із супутньою НП був значно вищим як в активному, так і в пасивному періодах (відповідно в 1,28 та 2,22 раза;  $p < 0,05$ ), що свідчило про суттєве напруження регуляторних систем та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

Рівень високочутливого С-реактивного протеїну (вчС-РП) був найвищим у пацієнтів основної групи та групи хворих із НП (у 2,5 та 1,79 раза відповідно) порівняно з пацієнтами з ІХС ( $p < 0,05$ ), що обумовлено наявністю гострого запального процесу у цієї категорії хворих. Найвищий рівень неоптерину спостерігався у пацієнтів основної групи і переважав аналогічний показник у 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. 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 N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) був найвищим у пацієнтів основної групи і переважав аналогічний показник у хворих на НП – у 8,74 раза, у хворих на ІХС – у 6,44 раза ( $p < 0,05$ ) та залежав від стадії серцевої недостатності.

У хворих на ІХС із НП виявлено кореляційні зв'язки між маркерами прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції і серцевої недостатності та

структурно-функціональними, ішемічними змінами міокарда і порушеннями вегетативної регуляції серцевої діяльності.

Протягом 1 року спостереження кінцевих точок досягли 25,00% пацієнтів основної групи. Вірогідного зв'язку між класом ризику пневмонії за шкалою PSI/PORT та частотою виникнення серцево-судинних подій не виявлено ( $\chi^2=1,0666$ ;  $df=3$ ;  $p>0,05$ ). Встановлено, що у пацієнтів з ІХС основними предикторами розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеної НП є збільшення кінцево-діастолічного (КДІ) та кінцево-систолічного (КСІ) індексів ЛШ, зростання SI в пасивному періоді, а також підвищення концентрації неоптерину, PAPP-A та 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 серцево-судинних ускладнень протягом 1 року після перенесеної НП.

Залежно від призначеного лікування пацієнти основної групи були рандомізовані на 2 підгрупи: підгрупу А склали 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ІХС (наказ МОЗ України №436, 2006 р.); до підгрупи Б увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали L-аргініну гідрохлорид шляхом в/в крапельної інфузії протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів. Під впливом базисної терапії з додаванням L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігались покращення систолічної функції серця (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 ВСР (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.

Динаміка змін біомаркерів у пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, була більш вираженою порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію: рівень вчС-РП вірогідно знизився на 57,14%, в групі порівняння – на 28,57%; рівень неоптерину – на 36,57%, в групі порівняння – на 20,91%; рівень PAPP-A – на 35,71%, в групі порівняння – на 4,76%. Виявлено більш значне зменшення концентрації NT-proBNP у пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, порівняно з базисним лікуванням: із СН I стадії – на 50,97% проти 21,82%, із СН II-A стадії – на 43,82% проти 5,61% ( $p < 0,05$ ). Через 1 місяць від початку лікування пацієнти основної групи мали вірогідно нижчі показники неоптерину – на 16,46%; NT-proBNP – на 40,92% у хворих із СН II-A ст. ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію; різниця в показниках пацієнтів із СН I ст. не була вірогідною. Включення до базисної терапії екзогенного L-аргінину вірогідно зменшувало ризик повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС на 33% (BP=0,250; 95% ДІ 0,078-0,797;  $p < 0,05$ ) та декомпенсації СН на 87,51% (BP=0,125; 95% ДІ 0,017-0,939;  $p < 0,05$ ).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі ретроспективного аналізу встановлено, що перенесена НП у хворих на ІХС асоціюється зі збільшенням кількості кардіоваскулярних ускладнень 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.

Доповнені наукові дані щодо впливу гострого запального процесу під час пневмонії на структурно-функціональні показники серця, вираженість ішемічних змін міокарда та варіабельність серцевого ритму у хворих на ІХС. 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 (РАРР-А), серцевої недостатності (NT-proBNP) та виявлені їх асоціації із клінічним перебігом, структурно-функціональними, ішемічними і вегетативними порушеннями. Вперше на підставі проведеного дискримінантного аналізу доведено, що незалежними предикторами несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС протягом 1 року після перенесеної НП є: КДІ та КСІ ЛШ, SI в пасивному періоді, а також концентрація неоптерину, РАРР-А та NT-proBNP.

Вперше обґрунтовано доцільність включення до базисної терапії ІХС у хворих із супутньою негоспітальною пневмонією препарату L-аргініну, що чинить позитивний вплив на стан кардіогемодинаміки, вегетативної нервової системи, зменшує вираженість ішемії міокарда, ступінь прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції та асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання протягом 1 року спостереження.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено доцільність включення до переліку обов'язкових методів дослідження хворих на ІХС із НП добового моніторингу ЕКГ за Холтером із розрахунком стрес-індексу з метою своєчасного виявлення і корекції ішемічних змін міокарда, аритмічних, вегетативних порушень та контролю ефективності лікування. Запропоновано спосіб прогнозування клінічного перебігу ІХС з використанням дискримінантного рівняння. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування ІХС у хворих на НП із включенням до базисного лікування екзогенного L-аргініну з метою корекції імунно-запальних порушень, ендотеліальної дисфункції та зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу несприятливих кардіоваскулярних подій (патент України на корисну модель №92439, галузеве нововведення в систему охорони здоров'я №594/2/15).

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

## ABSTRACT

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

A dissertation is submitted for a degree of a Candidate of Medical Science (PhD) in the speciality 14.01.02 «Internal diseases» (22 – Health care). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

Dissertation deals with the optimization of diagnosing, treatment, and prognostics of coronary heart disease (CHD) course after the community acquired pneumonia (CAP).

According to the results of the retrospective part of the study (analysis of 203 medical cards of inpatients), it was determined that during the year after the CAP, 72 (35,47%) of patients with CHD had cardiovascular events; 27 (37,50%) of them had a combination of 2 or more cardiovascular complications. The fatal outcome was observed in 13.30% of patients, predominantly up to 1 month after the onset of pneumonia. The main causes of death were: acute myocardial infarction – 11,11%, pulmonary embolism – 14,81%, acute left ventricular failure (alveolar pulmonary edema) – 81,48%. The presence of congestive heart failure in patients with CHD and CAP increased the probability of development of non-fatal cardiovascular events during the year by 1,8 times (RR=1,811; 95% CI 1,214-2,702;  $p<0,05$ ), grade IV on the PSI/PORT scale was associated with an increased risk of death in 2,7 times (RR=2,655; 95% CI 1,393-5,060;  $p<0,05$ ).

Under the prospective part of study it was found out that CHD patients with CAP (n=60) among the clinical manifestations had 80% more frequent dyspnea ( $\chi^2=15,722$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ) and twice as likely recorded arrhythmias ( $\chi^2=4,582$ ;



df=1;  $p < 0,05$ ), but angina pain troubled by 52% less ( $\chi^2=13,445$ ; df=1;  $p < 0,05$ ) as compared with CHD patients without CAP (n=30). Breathing and heart rate in patients of the main group were higher (by 25,00% and 13,16%, respectively;  $p < 0,05$ ), and blood pressure and oxygen saturation – lower (by 14,04% and 3,21%, respectively;  $p < 0,05$ ). The level of white blood cells in patients of the main group was by 32,49% higher, stab neutrophils – 2 times higher, erythrocyte sedimentation rate – 1,76 times higher ( $p < 0,05$ ), which indicates the development of systemic inflammation.

According to ECO-cardioscopy in CHD patients with CAP, a significant increase in linear-volume indices of left ventricle (LV), the size of the left atrium in diastole by 3,02%, right ventricle by 3,05%, pulmonary artery mean pressure (PAMP) by 41,66%, changes in systolic and diastolic function of the left ventricle (reduction of left ventricular ejection fraction (LV EF) – by 16,44%, VE/VA ratio – by 31,07%, increasing of IVRT – by 3,85%, and end-diastolic pressure – by 34,98%) were detected as compared with the patients without CAP ( $p < 0,05$ ).

According to the results of daily ECG monitoring by Holter in CHD patients with CAP, cardiac rhythm disturbances were observed more frequently, the increase in the duration of myocardial ischemia (4 times), and a depth of depression of the ST segment ( $p < 0,05$ ) were more often recorded on the background of the increasing total duration of episodes of tachycardia (3,76 times) during the day. There was a decrease in the overall heart rate variability (HRV), mainly at night time: SDNNi by 25,17%, rMSSD by 16,76%, pNN50% by 8,65%, the triangular index by 13,05% in CHD patients with CAP as compared with the patients without CAP ( $p < 0,05$ ).

The analysis of the spectral indices of HRV revealed a decrease in LF by 18,13% in the daytime, by 19,17% at night; HF by 22,11% in the daytime, by 47,55% at night ( $p < 0,05$ ); while the ratio of LF/HF in the main group was significantly higher by 29,24% during the active period and 31,11% in the passive period as compared with the CHD patients without CAP ( $p < 0,05$ ) due to the

decrease in the contribution of the parasympathetic component. Stress index (SI) in patients with CHD and CAP was significantly higher in both active and passive periods (respectively, 1,28 and 2,22 times;  $p < 0,05$ ), indicating significant stress of regulatory systems and the predominance of the activity of central regulation mechanisms over the autonomous ones.

The level of highly-sensitive C-reactive protein (hsC-RP) was the highest in patients of the main group and in the group of CAP patients (in 2,5 and 1,79 times respectively) as compared with the CHD patients ( $p < 0,05$ ) which was caused by the acute inflammation in this category of patients. The highest neopterin level was observed in patients in the main group and prevailed over the analogous one in comparison groups: by 19,11% - the CHD group, 28,68% - the CAP group ( $p < 0,05$ ). A direct correlation between the level of neopterin and the number of points on the PSI/PORT scale was established ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,05$ ); this demonstrates the association of the degree of inflammatory response with the severity of pneumonia in patients with CHD. The marker of endothelial dysfunction and instability of atheromas PAPP-A in patients in the main group was by 19,44% higher as compared with the group of CHD patients and by 79,17% as compared with the group of CAP patients ( $p < 0,05$ ). A direct correlation between the level of hsC-RP with neopterin ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ) and PAPP-A ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ) was established; this indicates the association between the degree of proinflammatory activation and endothelial dysfunction in CHD patients with CAP. The level of NT-proBNP was the highest in patients in the main group and was exceeded that one in patients with CAP – in 8,74 times, in patients with CHD – in 6,44 times ( $p < 0,05$ ) and was dependent on the stage of heart failure (HF).

Correlation relationships between proinflammatory activation markers, endothelial dysfunction and heart failure with structural-functional, ischemic changes of myocardium and disturbances of autonomic regulation of cardiac activity were found out in patients with CHD and CAP.

During the 1 year of observation, the endpoints were reached in 25,00% of patients in the main group. The relationship between the PSI/PORT scale and the incidence of cardiovascular events was not detected ( $\chi^2=1,0666$ ;  $df=3$ ;  $p>0,05$ ). It was found out that in patients with CHD, the main predictors of the development of adverse cardiovascular events during 1 year after CAP were: the increase in end-diastolic (LV EDI) and end-systolic (LV ESI) indexes of the left ventricle, the increase in SI in the passive period, as well as the increase in the concentration of neopterin, PAPP-A and NT-proBNP. A discriminant equation that allows with high-sensitivity (85,71%) and specificity (94,73%) to stratify patients with a high risk of development of cardiovascular complications during 1 year after CAP was developed on this basis and proposed for implementation into the clinical practice.

Depending on the treatment prescribed, the patients in the main group were randomized into 2 subgroups: Subgroup A consisted of 30 individuals who received only baseline therapy of coronary artery disease (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 436, 2006). Subgroup B included 30 patients who, in addition to basic therapy, were prescribed intravenous drip infusion of 100 ml of a 2,4% solution of L-arginine hydrochloride for 5 days followed by an oral application of 5ml L-arginine aspartate three times a day for 4 weeks.

Under the influence of basic therapy with the addition of L-arginine in CHD patients after CAP, the improvement of systolic function of the heart (increase of LV EF by 4,44%;  $p<0,05$ ), the tendency to decrease in volumetric LV indices and reduction of PAMP (by 8,33%), the increase in the overall heart rate variability (rMSSD – by 70,00%; TP – by 97,42%;  $p<0,05$ ) and the restoration of the sympathetic-parasympathetic balance (reduction of the LF/HF ratio by 11,67%;  $p<0,05$ ) were observed due to the growth of the parasympathetic component, which appeared to be more significant in the active period. The duration of ST segment depression in patients receiving baseline L-arginine treatment decreased by 74,36% and was lower by 56,52% ( $p<0,05$ ) as compared with the traditional

treatment regimen, where the changes had not reached the level of statistical significance.

The dynamics of changes in biomarkers in patients receiving additional L-arginine was more significant as compared with the patients receiving only baseline therapy: the level of hsC-RP reliably decreased by 57,14%, in the comparison group – by 28,57%; the level of neopterin – by 36,57%, in the comparison group – by 20,91%; the level of PAPP-A – by 35,71%, in the comparison group – by 4,76%. A more significant decrease in the concentration of NT-proBNP in patients receiving additional L-arginine was found out in comparison with those obtaining baseline treatment: with the HF stage I – by 50,97% against 21,82%, with the HF II-A stage – by 43,82 % against 5,61% ( $p<0,05$ ). After one month from the beginning of treatment, patients in the main group had a significantly lower level of neopterin – by 16,46%; NT-proBNP – 40,92% in patients with HF II-A ст. ( $p<0,05$ ) as compared with patients receiving baseline therapy, the difference in the rates of patients with the I stage of HF was not significant. The introduction of exogenous L-arginine into the baseline therapy reliably reduced the risk of rehospitalizations because of the CHD destabilization by 33% (RR=0,250; 95% CI 0,078-0,797;  $p<0,05$ ) and HF decompensation by 87,51%(RR=0,125; 95% CI 0,017-0,939;  $p<0,05$ ).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, on the basis of a retrospective analysis, it was established that the CAP in CHD patients is associated with the increasing number of cardiovascular complications not only during the inpatient stage of treatment, but also during the year after the CAP. It is specified that the fatal outcome in patients with coronary artery disease is observed predominantly up to 1 month after the onset of CAP development, the main cause of which is acute left ventricular failure (alveolar pulmonary edema).

The scientific data on the influence of acute inflammatory process during pneumonia on structural and functional parameters of the heart, expressiveness of myocardial ischemic changes and cardiac rhythm variability in patients with CHD

were supplemented. The scientific evidence that CHD patients with CAP have a significant increase in systemic inflammatory markers (hsC-RP and neopterin), endothelial dysfunction and atheroma's instability (PAPP-A), heart failure (NT-proBNP) are extended and their association with clinical course, structural-functional, ischemic and vegetative disorders is established. For the first time, on the basis of the conducted discriminant analysis, it was proved that independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease during 1 year after the CAP are: LV EDI and LV ESI, SI in the passive period, and the concentration of neopterin, PAPP-A and NT –proBNP.

For the first time, the feasibility of the inclusion of the L-arginine into the baseline therapy of CHD in patients with CAP was justified; this provides a positive effect on the state of cardioghemodynamics, the autonomic nervous system, reduces the severity of myocardial ischemia, the degree of proinflammatory activation, endothelial dysfunction and is associated with a more favorable course of the disease during 1 year of observation.

The practical value of the results. The expediency of including the daily ECG monitoring by Holter with the calculation of the stress index for the detection and correction of ischemic changes in the myocardium, arrhythmic, autonomic disorders and control of the effectiveness of treatment into the list of methods of examining of patients with coronary heart disease and CAP is determined. A method of forecasting the CHD clinical course using a discriminant equation is proposed. The method of treatment of coronary artery disease in patients with CHD and CAP with the inclusion of the exogenous L-arginine into the basic treatment for the correction of immune-inflammatory disorders, endothelial dysfunction and reduction of the frequency of rehospitalizations due to adverse cardiovascular events was developed and introduced into practice (Ukrainian Patent for Utility Model No. 92439; sectoral innovations in the health care system №594/2/15).

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

**Список наукових праць здобувача:**

1. Кулинич Т. О. Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію. *Запорозький медичинський 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 (11). 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 пацієнтів, 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).*



## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	22
Розділ 1 Огляд літератури	31
1.1 Вплив перенесеної негоспітальної пневмонії на перебіг ішемічної хвороби серця	31
1.2 Структурно-функціональні зміни міокарда та особливості вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	36
1.3 Клініко-патогенетична роль маркерів прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	42
1.4 Перспективи застосування екзогенного L-аргініну у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії	53
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	57
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	57
2.2 Методи дослідження	68
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	75
Розділ 3 Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих, які перенесли негоспітальну пневмонію, за результатами ретроспективного аналізу	77
Розділ 4 Клініко-лабораторні особливості, структурно-функціональні зміни серця, стан вегетативної регуляції та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії	86
4.1 Клініко-лабораторні особливості, структурно-функціональні	

зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії	86
4.2 Варіабельність серцевого ритму та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії	91
Розділ 5 Взаємозв'язок рівнів біомаркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з клініко-інструментальними показниками та оцінка їх прогностичного значення у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію	98
5.1 Стан системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії	98
5.2 Взаємозв'язок маркерів прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, аритмічних, ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	101
5.3 Прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	107
Розділ 6 Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію	122
6.1 Вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	122
6.2 Вплив екзогенного L-аргініну на активність системного запалення та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ішемічну	

хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії	132
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	136
Висновки	155
Практичні рекомендації	158
Список використаних джерел	159
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	183
Додаток Б Апробація результатів дисертації	186
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копії патенту України на корисну модель та галузевого нововведення в систему охорони здоров'я	187

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС	- вегетативна нервова система
ВСР	- варіабельність серцевого ритму
вчС-РП	- високочутливий С-реактивний протеїн
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	- електрокардіографія
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДІ ЛШ	- кінцево-діастолічний індекс лівого шлуночка
КДО ЛШ	- кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ	- кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КДТ	- кінцево-діастолічний тиск
КСІ ЛШ	- кінцево-сistolічний індекс лівого шлуночка
КСО ЛШ	- кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПд	- розмір лівого передсердя в діастолу
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	- лівий шлуночок
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
НП	- негоспітальна пневмонія
ПШ	- правий шлуночок
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СН	- серцева недостатність
СТЛА	- середній тиск в легеневій артерії
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ ЛШ	- фракція викиду лівого шлуночка
ФК	- функціональний клас

ФУСВ	- фракція укорочення середніх волокон
ЧДР	- частота дихальних рухів
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
BNP	- мозковий натрійуретичний пептид
HF	- потужність спектру високочастотного компонента варіабельності серцевого ритму
LF	- потужність спектру низькочастотного компонента варіабельності серцевого ритму
LF/HF	- співвідношення симпато-вагального балансу
NT- proBNP	- N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
PAPP-A	- асоційований з вагітністю 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 (індекс напруження регуляторних систем)
TP	- сумарна потужність спектру варіабельності серцевого ритму
VA	- максимальна швидкість наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя
VE	- максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
VLF	- потужність спектру дуже низькочастотного компонента варіабельності серцевого ритму

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед хвороб системи кровообігу [1]: в країнах Європи її частка складає близько 38% у структурі поширеності та 19,5% у структурі загальної смертності [2, 3]. В Україні поширеність ІХС серед дорослого населення становить 12,2 %, а в осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 % [4]. 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 [5].

На перебіг ІХС значно впливають супутні неспецифічні захворювання органів дихання, зокрема негоспітальна пневмонія (НП) – одне з найбільш поширених інфекційних захворювань у світі [6]. У Європі захворюваність на пневмонію коливається у межах від 516 до 611 випадків, а смертність складає близько 5-30 випадків на 100 тис. населення щороку [7]. В Україні спостерігається зростання захворюваності та залишаються досить високими показники смертності від пневмонії – 14,1 на 100 тис. дорослого населення [8]. 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% [9]. 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 % [10-12]. Дані українських вчених стосуються переважно госпітального періоду лікування хворих [13-15], проте вплив НП на віддалений прогноз у хворих на ІХС залишається невідомим.

Вважають, що перенесена пневмонія погіршує стан хворих на ІХС за рахунок збільшення потреби міокарда в кисні в умовах інтоксикації,

зниженої оксигенації та вентиляційно-перфузійних порушень, пригнічення скоротливої функції лівого шлуночка, активації системного і локального внутрішньосудинного локального запалення, прогресування ендотеліальної дисфункції, зростання рівня прозапальних цитокінів, які сприяють тромбоутворенню і дестабілізації атеросклеротичних бляшок [16]. Однак механізми, які лежать в основі виникнення серцево-судинних ускладнень в означеної 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: 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 [17, 18]. Проте не визначено їх предикторну роль щодо розвитку 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 [19]. Тому побудова математичних моделей перебігу ІХС з урахуванням вищезначених чинників дозволить виділити хворих з високим ризиком несприятливих серцево-судинних подій після перенесеної НП та провести своєчасну фармакологічну корекцію виявлених порушень.

Лікування ІХС і 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 [20–22]. Однак наукові дані, що стосуються застосування L-аргініну у хворих на ІХС на тлі НП, нечисленні [23]. Перспективним є вивчення клінічної 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 і нестабільності атеросклеротичної бляшки та їх фармакологічної корекції.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту та особливості серцево-судинних подій у хворих на ІХС, які 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, які перенесли НП.

4. Виявити предиктори несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП за даними однорічного спостереження.

5. Вивчити ефективність комплексного лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, які 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 і 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 високочутливого С-реактивного протеїну (вчС-РП), неоптерину, PAPP-A, N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP); інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, добове моніторування ЕКГ за Холтером – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця, показників варіабельності серцевого ритму (BCP), ектопічної активності серця, вираженості ішемії міокарда та оцінки ефективності комплексної терапії; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, критерій  $\chi^2$  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-сistolічного 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%, співвідношення VE/VA на 31,07%, 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 (РАРР-А), 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, РАРР-А 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 моніторування 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 (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.). Автором особисто 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 XV, XVII, XVIII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2016, 2017), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених 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.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Вплив перенесеної негоспітальної пневмонії на перебіг ішемічної хвороби серця

ІХС займає одне з провідних місць серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смертності населення в економічно розвинутих країнах і є однією з найбільш актуальних проблем кардіології [4]. На сьогодні серцево-судинні захворювання викликають 45% смертельних наслідків серед населення Європи та 37% у країнах Євросоюзу, що становить щороку 4 та 1,8 млн. випадків відповідно [2]. Найпоширенішою причиною смерті серед кардіоваскулярних захворювань залишається ІХС: в структурі загальної смертності її частка становить 19%, вона є причиною смерті у 22% жінок та у 20% чоловіків [3].

Щорічно в Україні поширеність та захворюваність на ІХС зростає і складає 33,8% та 28,1% серед дорослого населення та 27,2 та 24,7% – серед осіб працездатного віку [4]. Станом на 2016 рік смертність в Україні від ІХС склала 651,8 на 100 тис. населення, що становить 68,8% від усіх захворювань системи кровообігу [24]. У зв'язку з цим оптимізація діагностики та лікування ІХС з метою попередження розвитку ускладнень набувають соціальної та медичної значущості.

На перебіг ІХС значно впливають супутні неспецифічні захворювання органів дихання: ХОЗЛ, пневмонія, бронхіальна астма [11]. Негоспітальна пневмонія відноситься до групи найбільш поширених інфекційних захворювань у світі. У Сполучених Штатах Америки на негоспітальну пневмонію щорічно хворіють близько 6 мільйонів людей, вона є причиною 1,1 млн. госпіталізацій та займає восьме місце серед усіх причин смерті [25]. У Європі захворюваність на пневмонію коливається у межах від 2 до 15

випадків на 1000 населення щороку, а загальна летальність складає близько 20-30 випадків на 100 тис. населення протягом року [26, 27]. Пневмонії займають перше місце серед причин смертності від інфекційних захворювань та 6-те місце серед усіх причин смертності [28].

В Україні одне з провідних місць у структурі захворюваності хвороб органів дихання також займають пневмонії, питома вага яких у 2010-2016 рр. склала близько 3% [8]. Щороку на пневмонію хворіє 2-3% дорослого населення нашої країни [9]. Так, у 2016 році кількість негоспітальних пневмоній становила 458,3 на 100 тис. дорослого населення. В той же час залишаються досить високими показники смертності від пневмонії – 14,1 на 100 тис. дорослого населення [8]. Найменша смертність (1-3%) спостерігається серед людей молодого та середнього віку без супутніх хвороб, а у людей старших вікових груп за наявності супутніх захворювань цей показник сягає 15-30% [9]. Відомо, що 50% всіх випадків смерті у пацієнтів з негоспітальною пневмонією та більш, ніж чверть смертей протягом 30-денного періоду від початку захворювання пов'язані із супутньою патологією, зокрема з декомпенсацією або дестабілізацією серцево-судинних захворювань [10, 29, 30]. Існує вірогідний зв'язок між перенесеними гострими інфекціями і частотою кардіоваскулярних подій, ризик яких є найвищим протягом перших днів від початку захворювання та зберігається підвищеним протягом декількох тижнів [12, 29]. Враховуючи розповсюдженість негоспітальних пневмоній у країнах світу, а також загальну тенденцію до старіння населення, означена асоціація набуває більш вагомого значення.

Пневмонія у хворих на серцево-судинні захворювання являє собою серйозну проблему через значну частоту її виникнення, труднощі діагностики і лікування, високу летальність [31]. У 30,0% випадків пневмонія має затяжний, а в 20,0% – атиповий перебіг [32], про що свідчить



висока розбіжність частоти її виявлення за результатами клінічного та патологоанатомічного досліджень [30, 31].

На сьогодні існує обмежена кількість наукових досліджень, які стосуються вивчення впливу перенесеної негоспітальної пневмонії (НП) на перебіг ІХС. За даними іноземних вчених [11, 12, 29, 33, 34], після перенесеної НП збільшується частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження (більш, ніж 25% хворих, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії), що пов'язано з 60%-м зростанням ризику короточасної смертності в означеній категорії пацієнтів. Основними серцево-судинними ускладненнями, які призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [33, 34].

За даними V.F. Corrales-Medina et al. (2011), найбільш розповсюдженими кардіоваскулярними подіями в означеній категорії хворих були виникнення або декомпенсація існуючої серцевої недостатності, порушення ритму або провідності серця та виникнення гострого коронарного синдрому або інфаркту міокарда [10]. Автори провели аналіз обсерваційних досліджень, які стосувались вивчення серцево-судинних подій у хворих на негоспітальну пневмонію протягом 30 днів спостереження від початку захворювання. Були проаналізовані дані 9468 пацієнтів, які знаходились на лікуванні з приводу негоспітальної пневмонії [10]. Загалом несприятливі кардіоваскулярні події були зареєстровані у 17,7% випадків серед стаціонарних хворих, у 5,9% випадків - серед пацієнтів середнього ризику (згідно зі шкалою PSI) та у 2,3% пацієнтів з групи високого ризику. Найчастіше спостерігались такі ускладнення: виникнення гострої або прогресування і декомпенсація раніше існуючої серцевої недостатності (14,1%), розвиток гострого коронарного синдрому або інфаркту міокарда (5,3%), порушення серцевого ритму і

провідності (4,7%). Під час аналізу у підгрупах виявлено, що частота серцево-судинних подій була найменшою серед амбулаторних пацієнтів, які належали до групи низького ризику (загалом 0,1-0,9%), у групі середнього ризику частіше спостерігався розвиток гострого коронарного синдрому (5,3%), а в групі пацієнтів високого ризику переважали порушення ритму (18,5%) і декомпенсація або виникнення серцевої недостатності (23,9%).

Також автори [11] приводять результати власного проспективного дослідження, в яке увійшло 1343 стаціонарних та 944 амбулаторних хворих з верифікованою пневмонією. Спостереження тривало протягом 30 днів від початку захворювання. Загалом серцево-судинні ускладнення спостерігались у 358 стаціонарних (26,7%) та у 20 амбулаторних пацієнтів (2,1%). Серед різновидів кардіоваскулярних ускладнень превалювало виникнення або декомпенсація серцевої недостатності (20,8% серед стаціонарних та 1,4% амбулаторних хворих), причому серцева недостатність зустрічалась і як самостійна подія, і як ускладнення на тлі інших серцево-судинних захворювань. Другим за частотою серед несприятливих серцево-судинних подій був розвиток порушень ритму (10,8% стаціонарних та 1,0% амбулаторних хворих). У структурі аритмій головне місце посідали фібриляція передсердь, суправентрикулярні тахікардії та розвиток фібриляції шлуночків. Порушення ритму серця було зафіксоване і як самостійна подія, і як перше або друге ускладнення поряд з іншими серцево-судинними подіями. Загалом 25,1% стаціонарних хворих мали дві або більше несприятливих серцево-судинних подій. Більшість ускладнень виникли протягом першого тижня спостереження (89,1%). Автори зазначають [11], що у 125 пацієнтів (33,1%) ускладнення з боку серцево-судинної системи спостерігались вперше, без попередньо існуючого захворювання серця. Летальність протягом 30 днів спостереження була значно вищою серед осіб із серцево-судинними подіями (15,3% проти 2,8%).

Ці дані узгоджуються з результатами іншого дослідження, проведеного T.W. Perry et al. (2011), до якого увійшли 50119 хворих на негоспітальну пневмонію [12]. Автори провели аналіз основних кардіоваскулярних подій протягом 90 днів спостереження від початку захворювання. У 1,5% пацієнтів розвинувся інфаркт міокарда, у 10,2% – декомпенсація серцевої недостатності, у 0,8% – нестабільна стенокардія, у 0,2% – гострий інсульт. Основними факторами ризику, які асоціювалися з несприятливим перебігом та кардіоваскулярними подіями, були наявність захворювання серця в анамнезі, цукровий діабет, захворювання нирок. Найвищою частота ускладнень була на початку захворювання і зберігалась підвищеною протягом 30 днів спостереження [13].

Про значну кількість церебро- та кардіоваскулярних подій повідомляють також P. Mandal et al. (2010), які провели ретроспективне дослідження 4408 пацієнтів, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії [33]. В цілому несприятливі серцево-судинні події спостерігались у 16,5% хворих. За даними цих дослідників, найчастішими ускладненнями з боку серцево-судинної системи були розвиток аритмії, зокрема фібриляції передсердь (9,3%), гострий інфаркт міокарда (1,8%) та гострий коронарний синдром (3,2%). У 2,2% спостерігались церебро-васкулярні ускладнення, зокрема геморагічні (0,5%) та ішемічні (1,7%) інсульти. Загалом несприятливі серцево-судинні події асоціювалися зі зростанням 9-денної летальності та з такими факторами ризику, як старший вік та наявність попередньо існуючого серцево-судинного захворювання [33].

Отже, уточнення особливостей перебігу ІХС після перенесеної негоспітальної пневмонії протягом більш тривалого періоду, визначення основних факторів ризику розвитку ускладнень з метою удосконалення лікування означеної категорії хворих залишаються актуальними питаннями сучасної клінічної медицини.

## 1.2 Структурно-функціональні зміни міокарда та особливості вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

На сьогодні особливості структурно-функціональних змін серця та вегетативні порушення у хворих на ІХС із НП вивчені недостатньо, а існуючі результати наукових досліджень нечисленні і суперечливі [15, 35–38]. Так, за результатами дослідження Л.О. Курілець (2010), у хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою ІХС, порівняно з хворими на НП без супутньої ІХС, спостерігались дилатація лівого передсердя (ЛП) і правого шлуночка (ПШ); порушення профілю діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ), що проявлялося зниженням лінійної та інтегральної швидкості раннього наповнення ЛШ в діастолу, збільшенням максимальної швидкості трансмітрального діастолічного потоку у систолу ЛП; збільшення середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА); але лінійні та об'ємні показники ЛШ у пацієнтів обох груп були зіставними [15]. Систолічна функція ЛШ у хворих на ІХС із супутньою НП була вірогідно нижчою порівняно із здоровими особами, однак порівняно із хворими на НП без супутньої ІХС розбіжності не мали статистичної значущості [15].

За даними О.О. Крахмалової (2011), зміни структурно-функціональних показників серця залежали від ступеня важкості пневмонії [35]. Так, у пацієнтів із легким перебігом НП встановлені лише помірні порушення діастолічної функції ЛШ та збільшення хвилинного об'єму крові, а змін об'ємних та лінійних показників ЛШ, його систолічної функції та ознак легеневої гіпертензії не виявлено. У хворих на НП із важким перебігом спостерігались значні морфо-функціональні зміни міокарда: дилатація ЛШ і зниження його скоротливої здатності, зменшення хвилинного та ударного об'єму, значні порушення діастолічної функції ЛШ, переважно за рестриктивним типом; дилатація та порушення скоротливої функції ПШ,

про що свідчили зменшення амплітуди руху кільця трикуспідального клапану (TAPSE) та фракції зміни площі січення ПШ, значне збільшення систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА).

В той же час за результатами дослідження В. Yildirim (2015), у хворих на НП як із супутньою ІХС, так і без неї спостерігалось лише зменшення TAPSE, що корелювало із рівнем кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT. Інші структурно-функціональні показники серця суттєво не змінювались [36]. Аналогічні дані було отримано в дослідженні F. S. Biteker et al. (2016), за результатами якого було вивлено зниження систолічної функції ЛШ і зменшення TAPSE, що корелювали із змінами NT-proBNP, ступенем важкості пневмонії та асоціювались із несприятливим перебігом захворювання [37]. Однак в дослідженні К.Е. Vokzar et al. (2017) не виявлено жодних розбіжностей показників систолічної функції ПШ незалежно від ступеня важкості пневмонії [38]. Існують дані, що транзиторне зниження функції лівого шлуночка фіксується більш ніж у третини осіб середнього віку з НП, навіть за відсутності в анамнезі захворювань серцево-судинної системи, хронічних обструктивних захворювань легень, захворювань нирок і печінки, а також описане в осіб молодого віку [39].

Перенесена НП чинить несприятливий вплив на стан серцево-судинної системи за рахунок таких механізмів: розвитку і прогресування систолічної і діастолічної дисфункції міокарда; змін гемостазу, що проявляється зростанням активності коагуляційних факторів, збільшенням агрегаційних властивостей тромбоцитів та пригніченням фібринолізу; ендотеліальної дисфункції через порушення синтезу оксиду азоту, що пов'язано з гострим запальним процесом; дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності, що асоціюється з погіршенням короткочасного прогнозу [34, 40].

Розвиток міокардіальної дисфункції лівого шлуночка обумовлений також прямим депресивним впливом циркулюючих прозапальних медіаторів (цитокінів, ендотоксинів) на міокард та судинною відповіддю, що призводить до збільшення пост- та переднавантаження на ЛШ [40]. Підвищення рівнів тропонінів [41] у хворих на НП може бути свідченням нерозпізаного ушкодження міокарда як внаслідок ішемії, так і за рахунок неішемічних механізмів. Ішемічні механізми дисфункції міокарда включають розвиток коронарної оклюзії, локального спазму, дифузної мікросудинної дисфункції та гіпоксемії в умовах підвищеної потреби в кисні, особливо у хворих із наявними стенозами коронарних артерій. Неішемічні механізми обумовлені безпосереднім впливом мікробних агентів на міокард із наступним розвитком міокардиту, який становить значні труднощі в діагностиці з використанням неінвазивних методів дослідження [42-46]. Так, за результатами дослідження F. Haddad et al. (2007), під час аутопсії ознаки міокардиту були встановлені у 39% пацієнтів з негоспітальними пневмоніями [44].

Перенесена НП також призводить до дисфункції нейрорегуляторних систем, розвитку аритмічних порушень, що впливає на перебіг ІХС [47, 48]. Порушення ритму, зокрема фібриляція передсердь, досить часто спостерігаються серед хворих на негоспітальну пневмонію [49]. Можливими механізмами розвитку цих ускладнень можуть бути збільшення ЧСС за рахунок гіперкатехоламінемії, ішемічні зміни в міокарді або розвиток міокардиту [40].

За даними добового моніторування ЕКГ за Холтером, хворим на НП [47], в тому числі із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, властиве значне збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на тлі пригнічення загальної варіабельності серцевого ритму (BCP), що проявляється зниженням сумарної потужності спектру (TP) за рахунок зменшення вкладу низькочастотного (LF) і дуже низькочастотного (VLF)

компонентів та змін симпато-вагального балансу (LF/HF) із переважанням парасимпатичної складової, що корелює із несприятливим перебігом захворювання і розвитком кардіоваскулярних ускладнень (гострого інфаркту міокарда, набряку легень, порушень ритму). Результати цього дослідження збігаються із спостереженнями інших дослідників [50, 51], згідно з якими зниження TP та LF на тлі зростання HF асоціювалось із несприятливим короточасним прогнозом у хворих із сепсисом. Однак особливості вегетативних та ішемічних змін в міокарді у хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження після перенесеної НП потребують подальшого дослідження.

За результатами багатьох досліджень доведено, що існує вірогідний зв'язок між змінами вегетативної нервової регуляції та ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Найбільш інформативними показниками для прогнозування розвитку несприятливих серцево-судинних подій вважаються загальна варіабельність серцевого ритму (BCP), стандартне відхилення всіх інтервалів RR (SDNNi), зміни спектральних показників, які відображують ступінь активації симпатичної (VLF, LF) і парасимпатичної (HF) ланок вегетативної нервової системи (ВНС), та співвідношення LF/HF - показника симпато-вагального балансу [52]. При аналізі BCP виявлення домінування низькочастотних характеристик (VLF, LF) є предиктором розвитку таких небезпечних для життя аритмій, як шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків [53], а підвищення тону парасимпатичної нервової системи надає «кардіопротекторний», антиаритмічний ефект. У той же час, прогностично значущим є і загальне зниження BCP, що відображає порушення регуляційних механізмів серцево-судинної системи та організму в цілому, спрямованих на оптимізацію серцевої діяльності під впливом фізичних, психо-емоційних навантажень, дії зовнішніх чинників оточуючого середовища, у відповідь на ішемію тощо [54].

За результатами Фремінгемського дослідження [55], вперше встановлено прогностичну роль змін ВСР щодо смертності від всіх причин протягом 4-х років спостереження поряд із такими традиційними факторами ризику, як паління, дисліпідемія, гіперглікемія та цукровий діабет. Отримані дані збігаються з результатами Копенгагенського дослідження [56], яке включало результати дослідження ВСР 643 жінок віком від 55 до 75 років без наявної серцево-судинної патології, згідно з яким встановлено негативний кореляційний зв'язок між SDNN та тютюнопалінням, прозапальними змінами, рівнем цукру та концентрацією тригліцеридів у крові. За результатами іншого дослідження, проведеного в Данії [57], під час спостереження 885 чоловіків віком від 40 до 85 років було виявлено, що низька ВСР є предиктором смерті від усіх причин, в тому числі від серцево-судинних подій, причому прогностична цінність цього показника не залежала від інших факторів, таких, як зниження фракції викиду лівого шлуночка.

У хворих із хронічною серцевою недостатністю [58] зниження  $SDNN < 65,3$  мс асоціювалось із значним підвищенням раптової серцевої смерті, причому зростання показника SDNN на кожні 10 мс відповідало зниженню ризику смерті на 20%. В дослідженні ATRAMI [59], до якого було залучено 1284 хворих, що перенесли інфаркт міокарда, під час спостереження протягом 2-х років від початку захворювання спостерігалось зростання ризику летального наслідку в 3,2 раза серед осіб зі зниженою загальною ВСР та значенням  $SDNN < 70$  мс, а асоціація низької ВСР із ФВ ЛШІ менше 35% збільшувала ризик раптової смерті в 6,7 раза.

В метааналізі із залученням 21988 учасників, що не мали попередньо серцево-судинних захворювань в анамнезі, встановлено, що зміни симпатовагального балансу, зокрема зменшення загальної ВСР та активності парасимпатичного компоненту ВНС (LF), асоціюються із зростанням на 37-40% ризику виникнення таких фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, як раптова серцева смерть, розвиток гострого інфаркту міокарда або



нестабільної стенокардії, гострої серцевої недостатності, аритмічних ускладнень (надшлуночкових або шлуночкових) та гострого інсульту [60]. За даними цього ж метааналізу встановлено, що збільшення SDNN на кожний 1% відповідає зменшенню ризику розвитку першої серцево-судинної події на 1%. Автори припускають, що вегетативний дисбаланс може активувати запальний процес, впливаючи на кістковий мозок та лімфоретикулярну систему, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [60].

Багатьма дослідниками [56, 61-69] доведений зв'язок між станом автономної нервової регуляції і прозапальними цитокінами та маркерами імунного запалення як у хворих на серцево-судинні захворювання, так і у здорових осіб. В багатьох дослідженнях здорових осіб [56, 61-63] виявлено зворотній кореляційний зв'язок між загальною ВСР і рівнями лейкоцитів, С-реактивного протеїну (С-РП), інтерлекіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Аналогічні дані були отримані під час досліджень хворих на ІХС і серцеву недостатність [64-69], в яких зниження показника SDNN асоціювалось із розвитком кардіоваскулярних ускладнень і підвищенням рівнів лейкоцитів крові, С-РП, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , що свідчить про несприятливий вплив запального процесу на перебіг ІХС.

Таким чином, у хворих на НП із супутньою ІХС спостерігається систолічна і діастолічна дисфункція міокарда, переважно лівого шлуночка, що пов'язано з безпосереднім ушкодженням міокарда, розвитком вегетативної дисфункції, значними змінами гемостазу за рахунок зростання активності коагуляційних факторів та пригнічення фібринолізу, ендотеліальної дисфункції, а також порушенням функції нирок [40]. Визначення особливостей структурно-функціонального стану серця та уточнення патогенетичних механізмів цих змін у хворих на ІХС після перенесеної НП є актуальним напрямком наукових досліджень.

1.3 Клініко-патогенетична роль маркерів прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

Запальна концепція розвитку та прогресування атеросклерозу підтверджена багатьма фундаментальними дослідженнями (MRFIT, CAPTURE, FraminghamHeartStudy). Хронічний персистуючий системний запальний процес та, як наслідок, розвиток ендотеліальної дисфункції, супроводжуються секрецією значної кількості прозапальних медіаторів, підвищенням тромбогенності та локальною експресією матриксних металопротеїназ, що призводить до ушкодження і розриву атеросклеротичної бляшки, утворення внутрішньокоронарного тромбу з наступною клінічною маніфестацією гострого коронарного синдрому [70].

Причини, які призводять до розвитку хронічного запального процесу при атеросклерозі, до кінця невідомі. Поряд із традиційними факторами ризику обговорюється роль бактеріальної і вірусної інфекції в патогенезі атеросклерозу коронарних артерій [71]. Припускається, що патогенні мікроорганізми внаслідок білково-ліпідного складу, підвищеної спорідненості до ендотелію судин та здатності змінювати ліпідний спектр крові можуть підтримувати хронічний запальний процес, при якому клінічні прояви атеросклерозу реалізуються найбільш виразно [72].

Відомо, що НП та ІХС супроводжуються системним запаленням і прокоагулянтними змінами [73]. НП призводить до елевації таких прозапальних цитокінів, як С-РП, IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-8, а також індукує протромботичний стан, асоційований із підвищенням таких маркерів, як фібриноген, фактор ІХ, тромбін-антитромбіновий комплекс і D-димер [73, 74]. Комбінація системного запалення і підвищеного тромбоутворення сприяє ушкодженню атеросклеротичної бляшки та подальшому розвитку тромбозу [33].

Крім того, гострі інфекції можуть викликати коронарну вазоконстрикцію і подальше звуження просвіту в місцях атеросклеротичного ураження коронарних сегментів, стимулюючи зсув-індуковану активацію тромбоцитів [75]. Всі ці ефекти можуть посилюватись за рахунок збільшення рівня ендогенних катехоламінів та підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Пацієнти з НП мають транзиторне зростання у сироватці крові концентрації ендотеліну-1, адреномодуліну та ендотелін-специфічного вазоконстрикторного пептиду. За даними закордонних дослідників [76], рівень циркулюючого ендотеліну-1 корелює зі ступенем важкості та прогнозом у хворих на НП. Транзиторні зміни судинної відповіді і порушення синтезу оксиду азоту під час НП також обумовлюють певну судинну дисфункцію, асоційовану з цією інфекцією [13].

Важкі інфекції пов'язані з високими рівнями циркулюючих концентрацій тканинного фактора без компенсаторного підвищення активності контррегуляторних систем [73]. У цих умовах зміни активності антитромбіну, концентрації С-реактивного протеїну та інгібітора активатора плазміногену типу 1 можуть сприяти подальшій дезрегуляції системи згортання. Гострі інфекції також викликають або посилюють дисфункцію ендотелію, що перешкоджає його нормальним антикоагулянтним властивостям. Подібні протромботичні зміни спостерігаються не лише при важких інфекціях, а також у здорових осіб із субклінічними та легкими формами інфекцій [77].

Гострі запальні інфекції дихальних шляхів асоціюються з пригніченням скоротливої функції міокарда, підвищеною потребою міокарда в кисні в умовах порушень оксигенації. Цитокіни (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6), простаноїди, ендотелін-1 та оксид азоту, що продукуються під час системного запального процесу, призводять до зниження скоротливої здатності міокарда. Поряд з цим гостре запалення сприяє підвищенню

тонусу артерій середнього і дрібного калібру, що збільшує післянавантаження на лівий шлуночок та потребу міокарда в кисні [78]. Гіпоксемія, яка виникає на тлі пневмонії, сприяє пригніченню скоротливої здатності міокарда, підвищенню тиску в легеневій артерії та післянавантаженню на правий шлуночок; тахікардія, що властива системним запальним інфекціям, підвищує потребу міокарда в кисні та скорочує тривалість діастолі; систолічна і діастолічна дисфункція серця сприяють змінам коронарної перфузії, що створює «замкнене коло» порушення доставки кисню до міокарда [79].

Таким чином, системний запальний процес, в тому числі негоспітальна пневмонія, може сприяти місцевому запаленню в атеросклеротичних бляшках і викликати протромботичні зміни в крові та ендотелії, що призводить до нестабільності атероми і коронаротромбозу [78]. Підвищення симпатичної активності, зміни об'єму циркулюючої крові і тонусу судин (як системного, так і коронарного русла) призводять до біомеханічного навантаження та ушкодження атеросклеротичних бляшок. Цим процесам можуть сприяти гіпердинамічна реакція серцево-судинної системи, підвищення метаболічних потреб, гіповолемія (обумовлена недостатнім споживанням рідини, а також лихоманкою та гіпервентиляцією), зміни периферичного опору судин [75]. Крім того, зниження кровотоку крізь стенозований сегмент коронарної артерії і вазоконстрикція можуть призводити до компресії атероматозного ядра і викликати його внутрішньопросвітний розрив та наступну ерозію покриття. Гостре погіршення функції ендотелію, викликане інфекційним процесом, може посилити вазоконстриктору відповідь і призвести до парадоксальних реакцій на стимули, які в інших випадках сприяють вазодилатації. Поряд з цим, бактеріальні ендотоксини самі по собі здатні викликати коронарну вазоконстрикцію [80]. Зниження системного кров'яного тиску погіршує перфузію крізь стенозовані сегменти, в той час

як гіпоксемія і підвищення метаболічних потреб міокарда можуть сприяти подальшому розвитку ішемії і, як наслідок, призводити до розвитку гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда. Особливого значення означені механізми набувають при субклінічних ураженнях, які під час звичайних умов недостатні для створення ішемії, а в умовах гіпоксії і підвищення потреби міокарда в кисні здатні призводити до значних ішемічних змін у міокарді [78].

Концепція системної відповіді на інфекцію в якості ключового елемента в патофізіології серцево-судинних ускладнень підкріплюється результатами досліджень декількох авторів [10, 81-84]. За даними V. F. Coralles-Medina (2012), 84% пацієнтів, у яких були зареєстровані серцево-судинні ускладнення, мали принаймні дві з наступних ознак: підвищення температури тіла вище  $38,5^{\circ}$  або нижче  $35^{\circ}$ , збільшення частоти серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину, частоти дихання більше 20 вдихів за хвилину, лейкоцитоз вище 12000 або лейкопенія нижче 4000 в  $1 \text{ мм}^3$  [10]. Ці ознаки також входять до складу більшості бальних шкал оцінки ризику несприятливого перебігу пневмонії (PSI/PORT, SMART-COP, APACHE). Це збігається також з результатами спостереження F. D. Musher (2009), згідно з якими серцево-судинні ускладнення частіше спостерігались у групах високого ризику за результатами бальної оцінки за шкалою PSI/PORT [81]. Кореляція між кількістю балів за шкалою PSI та ризиком розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії, спостерігається також і в дослідженні J. Ramirez et al. (2008) [82]. Найчастіше інциденти серцево-судинних ускладнень спостерігались у хворих, що відносились до IV-V класів за шкалою PSI, тобто у хворих з груп високого ризику. Більшість пацієнтів з цих груп мали більше одного типу кардіоваскулярного ускладнення: принаймні чверть пацієнтів з виявленою серцевою недостатністю. Крім того, близько шостої частини випадків нової або декомпенсації існуючої серцевої недостатності, третина

аритмії та більше двох третин випадків інфаркту міокарда були зафіксовані в той же день або через день після встановленої іншої серцево-судинної події [82]. Поряд з цим слід звернути увагу на те, що клінічно значуща кількість серцево-судинних ускладнень спостерігалась також і в пацієнтів, які відносились до I-III класів за шкалою PSI, тобто у пацієнтів низького ризику [83, 84].

Отже, для адекватної оцінки ризику серцево-судинних подій потрібна нова стратегія, яка б на додаток до існуючих інструментів оцінки ризику враховувала й інші фактори, задіяні в патогенетичному механізмі кардіоваскулярних ускладнень. З цією метою може бути цінним використання біомаркерів, які б дозволили стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику та вчасно призначити відповідне лікування для попередження ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Тому сучасними дослідниками продовжується пошук універсальних маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС. Останнім часом велику увагу приділяють молекулам адгезії, С-РП, оксиду азоту, хемокінам, цитокінам, неоптерину, білкам теплового шоку, матриксним металопротеїназам. Доведені їх незалежні асоціації з прогресуванням атеросклерозу та розвитком гострого коронарного синдрому [33, 34].

Серед перерахованих біомаркерів слід виділити С-РП, який є одним з найбільш досліджених на сьогодні. С-РП – мультифункціональний білок, що складається з п'яти кільцевих субодиниць, та синтезується гепатоцитами, альвеолярними макрофагами і присутніми в атеросклеротичній бляшці лімфоцитами під дією ІЛ-6 у відповідь на більшість форм тканинного пошкодження, інфекцію і запалення [85]. Свою назву він отримав через здатність в присутності іонів кальцію зв'язуватись з С-полісахаридом клітинної стінки пневмококів, який виявляється лише в

крові хворих з гострими запальними захворюваннями [86]. Проведені дослідження свідчать про біологічну активність С-РП та його суттєву роль в патогенезі атеросклерозу та атеротромбозу [86-89]. С-РП накопичується в місцях атеросклеротичного ураження артерій, стимулює функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, ініціюючи реакції преципітації, аглютинації, фагоцитозу, призводить до утворення вільних радикалів макрофагами і тучними клітинами [90]. Доведено, що він активує систему комплементу за класичним шляхом, індукує експресію ендотеліальними клітинами моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 – одного з основних прозапальних хемокінів, а також судинних (VCAM-1) та внутрішньоклітинних (ICAM-1) молекул адгезії, знижує секрецію ІЛ-10, сприяє підвищенню секреції ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- $\alpha$ , модифікації ліпопротеїдів низької щільності та чинить пряму пошкоджуючу дію на ендотелій [91–93]. Таким чином, С-РП вважається важливим прозапальним маркером [94].

З метою виявлення базового рівня С-РП використовуються методи високочутливого аналізу (вчС-РП). Підвищення рівня вчС-РП понад 15,5 мг/л у хворих на ішемічну хворобу серця є критерієм високого ризику її дестабілізації і розвитку інфаркту міокарда [17], а також асоціюється з ризиком розвитку раптової смерті [95] і фібриляції передсердь [96].

У сучасній літературі немає достатніх даних щодо вираженості системного запалення у хворих на ІХС після перенесеної НП. Тому особливий інтерес має вивчення вихідного рівня С-реактивного протеїну, а також використання цього традиційного маркера у визначенні найближчого та віддаленого прогнозу хворих на ІХС після перенесеної НП.

Іншим маркером клітинного імунітету і моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – проміжний продукт в синтезі біоптерину, низькомолекулярна гетероциклічна сполука, що утворюється в із гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- $\gamma$  в клітинах крові (переважно в моноцитах та макрофагах), дендритних клітинах та клітинах

ендотелію [97]. Вимірювання рівня неоптерину дозволяє визначити загальний стан імунної системи та взаємодії в системі моноцитів/макрофагів. Фізіологічні концентрації неоптерину та його відновлених форм в організмі невеликі та коливаються в межах 3,1 – 7,7 нмоль/л [98]. При патологічних станах, пов'язаних з активацією імунної системи: вірусних і бактеріальних інфекціях, аутоімунних, онкологічних захворюваннях вміст неоптерину в сироватці крові значно підвищується та може становити до 100-250 нмоль/л [98]. Доведено, що рівень неоптерину також зростає у хворих на ішемічну хворобу серця та при інфаркті міокарда [99], пароксизмальних порушеннях ритму [100], застійній серцевій недостатності [101].

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень біологічна роль неоптерину на сьогодні до кінця не з'ясована, хоча встановлено, що метаболіти неоптерину є антиоксидантами [102]. За рахунок прооксидантної дії неоптерин відіграє важливу роль в індукції експресії генів, відповідальних за реакції клітинного імунітету – цитокінів, молекул адгезії тощо [102]. Припускається також, що неоптерин є ендогенним інгібітором синтезу фолату бактерій. Його концентрація відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцити/макрофаги [102, 103] та корелює зі ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT та летальним наслідком впродовж 30-денного періоду від початку захворювання [104-106].

Сучасні клінічні дослідження свідчать про наявність синергізму між неоптерином, TNF- $\alpha$  і бактеріальним ендотоксином у патофізіології атеросклерозу [103]. Спільна дія неоптерину та TNF- $\alpha$  підсилює апоптоз кардіоміоцитів, що призводить до незворотного порушення скоротливої здатності міокарда [103, 107]. Неоптерин приймає участь у перетворенні аргініну в цитрулін, стимулюючи таким чином синтез оксиду азоту у гладком'язових клітинах судин шляхом активації фактора транскрипції каппа-B (NF-kB), утворення TNF- $\alpha$  моноцитами і гладком'язовими



клітинами судин [107]. Крім того, неоптерин відіграє важливу роль в реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів [108].

Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює зі ступенем розповсюдженості атеросклерозу, ступенем стенозу артерій [109], рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6 сироватки крові та ін. [17, 110, 111]. Існує прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину і високочутливого С-РП у плазмі крові та подальшим перебігом ІХС [103, 108, 112]. Концентрація неоптерину у крові хворих з гострим коронарним синдромом значно вища, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та у здорових осіб [108]. В свою чергу, підвищений рівень неоптерину у хворих на гострий інфаркт міокарда асоціюється з його несприятливим перебігом за рахунок розвитку таких ускладнень, як рання постінфарктна стенокардія, розвиток гострої лівошлуночкової недостатності та зростанням ризику виникнення летального наслідку [113].

На сьогодні літературні дані, що стосуються впливу гострого запального процесу, зокрема негоспітальної пневмонії, на концентрацію неоптерину у хворих на ІХС відсутні. Перспективною є можливість використання неоптерину в якості прогностичного біомаркера серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, які перенесли НП, порівняно з еталонним маркером запалення – С-РП.

Останнім часом з'явилися дані щодо прогностичного значення рівня асоційованого з вагітністю плазмовеого протеїну А (РАРР-А) у хворих на ІХС [114, 115]. Вперше РАРР-А було описано у 1974 році як високомолекулярну білкову фракцію (близько 800кДа) сироватки крові, яку виявляли у жінок на пізніх строках вагітності. У крові вагітних жінок він виробляється синцитіотрофобластом та екстраворсинним цитотрофобластом. У крові невагітних жінок і чоловіків РАРР-А циркулює у меншій концентрації у формі гомодимеру і продукується великою кількістю клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, гладеньком'язовими

клітинами [115]. PAPP-A є цинковмісною металопротеїназою, дія якої опосередкована через інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1): відокремлюючи від нього зв'язаний з ним білок, PAPP-A таким чином активує ІФР-1. Останній сприяє відновленню ушкоджених тканин завдяки підвищенню чутливості клітин до інсуліну, стимуляції неоангіогенезу, вазодилатації та цитопротекторній дії [116]. ІФР-1 має проатерогенні властивості: активує макрофаги, хемотаксис імуно-компетентних клітин та стимулює маркери системного запалення, сприяє захопленню макрофагами ліпопротеїдів низької щільності [117].

Синтез PAPP-A підвищується у відповідь на пошкодження ендотелію судин і транзиторну ішемію [118, 119], водночас в стабільних атеромах локальний PAPP-A не виявляється [120]. За даними Y. Li et al. (2012), існує прямий взаємозв'язок між рівнем PAPP-A і розвитком несприятливих подій (смерть, інфаркт міокарда, процедури реваскуляризації) у хворих, що перенесли гострий коронарний синдром [121]. За даними інших дослідників, підвищення PAPP-A корелює з рівнем С-РП та асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у хворих зі стабільними формами ІХС [122]. Підвищення рівня PAPP-A у хворих на ІХС свідчить про високий ризик розвитку гострого коронарного синдрому [123, 124], що робить його більш чутливим маркером запалення та ушкодження атеросклеротичної бляшки, ніж рівень С-РП. У хворих із сепсисом підвищення рівня PAPP-A асоціюється із розвитком міокардіальної дисфункції і нижчою короткочасною (протягом 28 днів) виживаністю, та є більш чутливим маркером, ніж рівень тропоніну Т [125]. Тому PAPP-A може бути використаний також в якості прогностичного маркера і у хворих на ІХС, що перенесли НП. Однак потребують подальшого уточнення особливості взаємозв'язків PAPP-A з клінічним перебігом захворювання, структурно-функціональними змінами серця, іншими традиційними

біомаркерами системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС, які перенесли НП.

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) – амінопептид, що складається із 32 амінокислот та синтезується в кардіоміоцитах і кардіальних фібробластах у відповідь на значне розтягнення кардіоміоцитів і збільшення тиску в камерах серця. Крім того, безпосередніми індукторами вивільнення BNP є ангіотензин-II, ендотелін-1 та катехоламіни [126]. Основними біологічними ефектами BNP є збільшення натрійурезу, значний вазодилатуючий та антигіпертензивний ефекти за рахунок антагоністичного впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і симпатичну нервову систему [127].

У циркулюючій крові натрійуретичні пептиди існують у вигляді гормонально активних пептидів – С- та N-кінцевих фрагментів, де присутні в еквівалентних концентраціях [128]. Для оцінки натрійуретичних пептидів перевагу надають визначенню кінцевого фрагменту NT-proBNP, оскільки він має більшу молекулярну вагу, що дозволяє визначати його на більш ранніх стадіях серцевої недостатності, має низьку біологічну варіабельність і більший період напіввиведення порівняно з BNP, не залежить від впливу фармакологічного лікування, в той час як рівень BNP може змінюватись під впливом  $\beta$ -блокаторів та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту. Кумулятивний рівень NT-proBNP відображає функцію міокарда в цілому, його концентрація корелює зі ступенем міокардіальної дисфункції [129, 130]. Визначення рівня цього біомаркера дозволяє діагностувати серцеву недостатність на ранніх етапах та є досить корисним у проведенні диференційної діагностики гострої задишки різної етіології з метою визначення групи пацієнтів з задишкою кардіального походження [128, 131].

Підвищення рівня BNP у сироватці крові може також спостерігатись при інших захворюваннях, які можуть спричинювати негативний вплив на

міокард: легеневої гіпертензії та розвитку дисфункції правого шлуночка внаслідок тромбоемболії легеневої артерії [132], фібриляції передсердь [133, 134], хронічному захворюванні легень із розвитком хронічного легеневого серця [135]. За даними іноземних дослідників, підвищений рівень NT-proBNP асоціюється із зростанням ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій та раптової коронарної смерті як у хворих на ІХС, так і у пацієнтів без наявної серцево-судинної патології [136, 137].

Останніми роками приділяється особлива увага також ролі прозапальних цитокінів та симпатичної нервової системи як індукуючим факторам збільшення секреції BNP [138,139]. За результатами іноземних дослідників [140, 141], IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  та інші прозапальні цитокіни сприяють індукції секреції BNP культурою кардіоміоцитів *in vitro*.

Доведено, що рівні BNP значно збільшуються у хворих із важкими інфекціями та ознаками сепсису [141, 142]. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо корисності використання BNP у хворих з НП. Так, за результатами дослідження [143], рівень BNP корелював із рівнем сатурації кисню, ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT і був значно вищим у пацієнтів високого ризику (IV-V клас ризику летального наслідку). Також авторами виявлено, що рівень BNP є більш точним предиктором летального наслідку протягом 30-денного періоду у хворих на НП порівняно з С-РП.

У дослідженні А. Nowak та співавт. (2012) автори вивчали прогностичну роль NT-proBNP, BNP та передсердного натрійуретичного пептиду у прогнозуванні коротко- (протягом 30-денного періоду) та довгострокової смертності (медіана спостереження 942 дні) у 341 пацієнта з НП у порівнянні з традиційними шкалами [144]. За результатами дослідження, рівні всіх трьох натрійуретичних пептидів були значно підвищені у пацієнтів з несприятливим перебігом пневмонії і мали схожу прогностичну цінність із шкалами PSI та CURB-65, але лише підвищення

рівня NT-proBNP вище 300 пмоль/мл було незалежним предиктором як коротко-, так і довгострокової смертності у хворих на НП [144].

Схожі дані отримані іншими дослідниками [145], згідно з результатами яких рівень NT-proBNP у пацієнтів з летальним наслідком пневмонії протягом 30 днів від початку захворювання був значно вище порівняно з тими, хто вижив. У іншому дослідженні [146], в якому проводилось вивчення змін рівнів NT-proBNP і тропоніну Т у 453 пацієнтів з НП, підвищення рівня NT-proBNP вище 220 пмоль/л спостерігалось у 33% хворих та у 89% померлих протягом 30 діб від початку захворювання. У хворих, які мали в анамнезі серцеву недостатність, рівні NT-proBNP були значно вище порівняно з пацієнтами без попередньої серцевої недостатності. Авторами встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT [146]. В якості предиктора летального наслідку підвищення рівня NT-proBNP вище 220 пмоль/л виявилось більш чутливим і специфічним маркером, ніж індекс важкості пневмонії PSI/PORT та підвищення рівня тропоніну Т, що може свідчити про особливу цінність використання NT-proBNP з метою прогнозування клінічного перебігу і виживаності пацієнтів з НП.

Таким чином, на сьогодні клініко-патогенетична і прогностична роль маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії потребує проведення комплексних наукових досліджень.

#### 1.4 Перспективи застосування екзогенного L-аргініну у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної НцП

Лікування ІХС здійснюється відповідно до існуючих Європейських та Українських стандартів (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006р.), повинне бути комплексним і включати у себе, за відсутністю

протипоказань, препарати таких груп: антиагреганти (аспірин та/або клопідогрель), нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ (або блокатори рецепторів ангіотензину II), ліпідознижуючі засоби. Однак, за результатами дослідження A.T. Griffin et.al. (2013), до якого було включено 3068 пацієнтів з негоспітальною пневмонією та ІХС, лише призначення статинів асоціювалось з меншим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій, в той час як призначення  $\beta$ -адреноблокаторів та інгібіторів АПФ не продемонструвало суттєвого впливу на подальший перебіг ІХС [84].

Оскільки дисфункції судинного ендотелію відводиться провідна роль у розвитку, прогресуванні і дестабілізації ІХС, доцільно припустити, що своєчасна корекція ендотеліальних порушень здатна покращити прогноз в означеної категорії хворих [147]. Одним з таких препаратів, що впливає на функціональний стан ендотелію, є L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є субстратом для NO-синтази [148]. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин [149], пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин [150–153], попереджує утворення і розвиток атеросклеротичних бляшок. L-аргінін пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [151]. Крім того, препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах [20]. За даними низки досліджень [150, 154, 155], лікування L-аргініном зменшує ступінь депресії сегмента ST та зменшує кількість нападів стенокардії у хворих на ІХС. Додатковий прийом L-аргініну сприяє зменшенню функціонального класу серцевої недостатності (за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою) та покращенню суб'єктивної оцінки якості життя хворих [156, 157]. Аналогічні результати були отримані вітчизняними дослідниками [21, 158–161]: додаткове

включення L-аргініну до схеми лікування хворих на стабільну стенокардію напруження приводило до покращення функції ендотелію, що підтверджувалось зростанням ендотелій-залежної вазодилатації брахіальних артерій, сприяло зменшенню кількості нападів стенокардії та тривалості епізодів ішемії за даними добового моніторингу ЕКГ, відновленню симпато-вагального балансу, потреби в додатковому застосуванні нітратів та покращенню якості життя.

Позитивний вплив препарату на стан кардіогемодинаміки і симпато-вагальний баланс підтверджений також в інших дослідженнях. Так, A. Alyavi et al. (2016) вивчали вплив додаткового застосування L-аргініну на тлі базисної терапії на показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну стенокардію напруження після черезшкірного коронарного втручання. За результатами їх спостереження, у пацієнтів, які додатково отримували в/в інфузію L-аргініну протягом 10 днів, спостерігалось вірогідне зменшення ЧСС, систолічного і діастолічного артеріального тиску та покращення систолічної функції лівого шлуночка [162]. Аналогічні результати отримані E.A. Vocchi (2000): інфузія L-аргініну у хворих із застійною серцевою недостатністю приводила до достовірного зменшення ЧСС, зниження системного судинного опору, збільшення ФВ ЛШ та хвилинного об'єму крові [163]. За результатами дослідження варіабельності серцевого ритму C. Lee et al. (2009), додаткове призначення L-аргініну сприяло підвищенню вагусного впливу та зменшувало активність симпатичного компоненту у хворих на ІХС [164]. У дослідженні A. Orea-Tajeda et al. (2012) додаткове призначення L-аргініну протягом 2 місяців пацієнтам із серцевою недостатністю із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка сприяло вірогідному зниженню СТЛА, ПШ і КСР ЛШ [156]. Короткочасне (протягом 1 тижня) лікування L-аргініном пацієнтів з легеневою гіпертензією сприяло зниженню СТЛА і периферичного судинного опору [165, 166].

Наукові дані, що стосуються використання L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП, обмежені. Так, за даними вітчизняних дослідників [23], короткочасне призначення препарату L-аргініну до схеми лікування хворих на НП мікоплазменної етіології із супутньою ІХС, що мали ознаки ішемії за даними ЕКГ, сприяло стабілізації перебігу захворювання протягом стаціонарного періоду лікування та нормалізації процесів метаболізму NO.

Отже, на сьогодні вплив додаткового призначення препарату на довготривалий прогноз у хворих на ІХС після перенесеної НП невідомий. Перспективним є вивчення впливу L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, структурно-функціональні показники серця, маркери системного запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки у хворих на ІХС, які перенесли НП.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Роботу виконано на клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини ЗДМУ (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Н.С. Михайловська): КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» (м.Запоріжжя), а також у пульмонологічному відділенні КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя).

Робота була проведена у два етапи.

Перший етап передбачав вивчення частоти та особливостей серцево-судинних подій у хворих на ІХС, які 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, серед яких чоловіків – 105 (51,72%), жінок – 98 (48,28%), медіана віку 73,00 (63,00; 80,50) роки.

Другий етап включав дослідження особливостей структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму, ішемічних змін міокарда, активності маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, нестабільності атерому, їх взаємозв'язок і динаміку під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у пацієнтів з ІХС, які перенесли НП. Для виконання цього етапу до багатоцентрового, проспективного, подвійного відкритого дослідження з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах, було залучено 150 осіб.

Критерії включення у дослідження: наявність документованої ІХС: стабільної стенокардії напруження II-III ФК та ознак НП 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 за Стражеском-Василенком до моменту включення хворого у дослідження;
- набуті та вродженні вади серця;
- геморагічний інсульт в анамнезі;
- бронхіальна астма;
- ХОЗЛ;
- виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення;
- онкологічні та системні захворювання;
- захворювання крові;
- ниркова і печінкова недостатність;
- психічні захворювання;
- зловживання алкоголем, наркотична залежність;
- відмова хворих від прийому базової медикаментозної терапії з будь-якої причини на будь-якому етапі дослідження.

На момент включення у дослідження усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному, терапевтичному відділеннях КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» (м. Запоріжжя), пульмонологічному або кардіологічному відділеннях КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя).

Після підписання інформованої згоди всі пацієнти були розподілені на 3 групи.

До основної групи (1 група) увійшли 60 хворих на ІХС, які перенесли НП III клінічної групи, серед них чоловіків – 34 (56,67%), жінок – 26 (43,33%), медіана віку хворих 71,50 (64,75; 74,25) року.

Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК без супутньої НП, серед них чоловіків – 14 (46,67%), жінок – 16 (53,33%), медіана віку 69,60 (62,75; 74,25) року.

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, медіана віку хворих – 66,50 (61,00; 74,00) року, серед них чоловіків – 13 (43,33%) і жінок – 17 (56,67%).

Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, які були зіставні за віком і статевою належністю, без захворювань серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

Пацієнти основної групи були рандомізовані на 2 підгрупи. Підгрупу А склали 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ІХС, згідно з наказом МОЗ України №436 (2006 р.), та НП - у відповідності до наказу МОЗ України №128 (2007 р.). До підгрупи Б увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну («Тивортін» 4,2% - 100 мл; ТМ «Юрія-фарм») шляхом в/в крапельної інфузії протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування «Тивортіну аспартату» по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

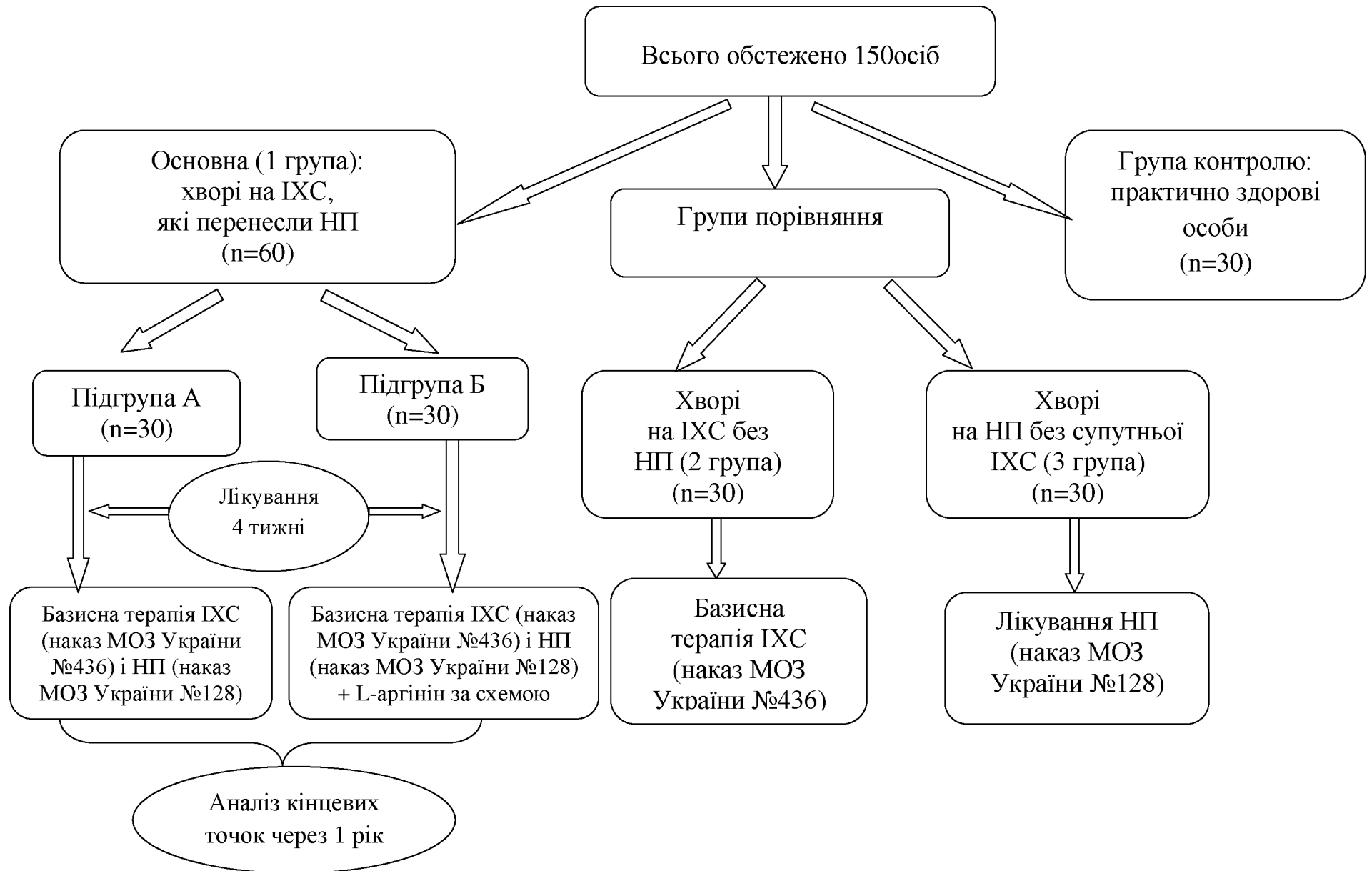


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

При викладі матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження та їхнього аналізу використана термінологія, загальноприйнята і затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я, профільних кардіологічних і пульмонологічних організацій.

Діагноз ІХС і функціональний клас стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з Національними стандартами [167,168]. Діагноз НП і клас ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження, відповідно до наказу МОЗ України №128 (2007 р.) [169].

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Дизайн роботи погоджено з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 4 від 18 квітня 2013 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики.

Клінічна характеристика хворих наведена в табл.2.1

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика груп хворих

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Хворі на ІХС із НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без супутньої НП (n=30)	Група 3 Хворі на НП без супутньої ІХС (n=30)
1	2	3	4
Вік, роки	71,50 (64,75; 74,25)	69,60 (62,75; 74,25)	66,50 (61,00; 74,00)
Чоловіки (абс./ %)	32 (53,33%)	14 (46,67%)	13 (43,33%)

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Жінки (абс./%)	28 (46,67%)	16 (53,33%)	17 (56,67%)
Артеріальна гіпертензія (абс./%)	49 (81,67%)	25 (83,33%)	23 (76,67%)
СН I ст. (абс./%)	23 (38,33%)	12 (40,00%)	—
СН II-A ст. (абс./%)	37 (61,66%)	18 (60,00%)	—
Цукровий діабет 2 типу (абс./%)	10 (16,67%)	3 (10,00%)	3 (10,00%)
Ожиріння (абс./ %)	22 (36,67%)	14 (46,67%)	9 (30,00%)
Тютюнопаління (абс./%)	12 (20%)	3 (10%)	8 (26,67%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,34 (25,37; 31,63)	30,86 (26,82; 34,42)	29,87 (26,41; 33,38)
Сатурація кисню, %	96 (95; 98)*	99 (99; 100)	98 (96; 100)
PSI/PORT, бали	74,50 (71,50; 84,00)	—	71,50 (60,50; 80,75)
САТ, мм рт ст.	130 (120; 150)*	150 (140; 170)	135 (130; 150)
ДАТ, мм рт ст	80 (80; 90)*	100 (90; 100)	80 (80; 90)
ЧСС, уд. за хв.	90 (82; 104)*	72 (65; 82)	90 (76; 91)
ЧДР, за хв.	20 (18; 24)*	18 (16; 18)	18 (16; 21)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП (p<0,05);			
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) або абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).			

Як видно з наведеного, групи були зіставні за віком, статтю та наявністю в анамнезі таких супутніх захворювань, як артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу. Серед пацієнтів, які страждали на ІХС без супутньої пневмонії, рідше зустрічалось тютюнопаління порівняно з хворими основної групи та пацієнтами із НП без супутньої ІХС, але відмінності між групами не мали

статистичної значущості ( $\chi^2=0,810$  та  $\chi^2=1,781$  відповідно;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Обидві групи хворих на ІХС, як із супутньою НП, так і без НП, за стадією серцевої недостатності суттєво не відрізнялись одна від одної. Хворі на ІХС без супутньої НП мали дещо вищий ІМТ і частіше страждали на ожиріння порівняно з пацієнтами інших груп, але відмінності не досягли статистичної значущості ( $\chi^2=1,513$  порівняно з хворими основної групи та  $\chi^2=1,128$  порівняно з хворими на НП без супутньої ІХС,  $df=1$ ;  $p>0,05$ ).

Під час об'єктивного обстеження було виявлено, що пацієнти основної групи під час надходження до стаціонару мали вірогідно нижчі показники сатурації кисню на 3,03%, а ЧСС і ЧДР – вірогідно вищі на 25% і на 11,11% відповідно ( $p<0,05$ ) порівняно з пацієнтами групи 2; різниця показників порівняно з пацієнтами групи 3 не мала статистичної вірогідності. За ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT пацієнти основної групи не відрізнялись від хворих на НП без супутньої ІХС.

Всі пацієнти з ІХС (1 та 2 групи) отримували стандартну терапію згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження» (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 року), яка включала антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту 75-100 мг/добу), статин (аторвастатин 10-40 мг/добу),  $\beta$ -адреноблокатор (бісопролол 5-10 мг/добу), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) (еналаприл 10-20 мг/добу або лізиноприл 10-20 мг/добу) або блокатор рецепторів ангіотензину II (блокатор АРА II) (лозартан 25-50 мг/добу), та, за необхідністю, короткодійчі нітрати. При умові недосягнення цільового рівня АТ на тлі прийому іАПФ чи блокаторів АРА II додатково призначалися антагоністи кальцію (амлодипін в дозі 5-10 мг/добу). В залежності від клінічної ситуації додатково, за необхідністю, призначалися петльові діуретики (фуросемід 40-80 мг/добу або торасемід 10-20 мг/добу).

Дані про частоту призначення препаратів базисної терапії у хворих на ІХС на момент включення в дослідження наведені в табл.2.2.

Таблиця 2.2 – Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії у хворих на ІХС на момент включення в дослідження, n(%)

Препарат	Група 1 Хворі на ІХС із НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без супутньої НП (n=30)
1	2	3
Антиагреганти	56 (93,33%)	29 (96,67%)
Статини	48 (80,00%)	27 (90,00%)
β-блокатори	46 (76,67%)	24 (80,00%)
ІАПФ	38 (63,33%)	20 (66,67%)
Блокатори АРА II	7 (11,67%)	8 (26,67%)
Антагоністи кальцію	5 (8,33%)	4 (13,33%)
Діуретики	9 (15,00%)	5 (16,67%)
Нітрати	13 (21,67%)	12 (40,00%)

Таким чином, групи пацієнтів були зіставні за частотою призначення препаратів базисної терапії для лікування ІХС: стабільної стенокардії напруження.

Лікування НП проводилось відповідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб» і включало антибактеріальні препарати та муколітики. В якості препаратів першого ряду призначалась комбінація захищеного амінопеніциліну (амоксициліну/ клавуланової кислоти) чи цефалоспорину III покоління (цефтриаксону) з макролідом (klarитроміцин або азитроміцин), в якості препаратів другого ряду призначався респіраторний фторхінолон (левофлоксацин).



Частоту призначення антибактеріальних препаратів хворим на негоспітальну пневмонію наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Частота призначення антибактеріальних препаратів хворим на негоспітальну пневмонію, n (%)

Препарат	Група 1 Хворі на ІХС із НП (n=60)	Група 3 Хворі на НП без супутньої ІХС (n=30)
Захищені амінопеніциліни	11 (18,33%)	6 (20%)
Макроліди	54 (90%)	28 (93,33%)
Цефалоспорини	51 (85%)	25 (83,33%)
Фторхінолони	36 (60%)	20 (66,67%)

Як видно з наведеної таблиці, за частотою призначення основних класів антибактеріальних препаратів 1 та 3 групи суттєво не відрізнялись одна від одної.

В залежності від призначеної терапії пацієнти основної групи були рандомізовані на 2 підгрупи: підгрупа А – 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ІХС та НП у відповідності до діючих нормативних актів МОЗ України). До підгрупи Б увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну.

Підгрупи хворих суттєво не відрізнялись одна від одної за статтю, віком, ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, основними факторами ризику ІХС, стадією серцевої недостатності та характером супутньої патології. У хворих підгрупи Б дещо частіше зустрічалось тютюнопаління (9 (30%) проти 3 (10%)) та цукровий діабет (6 (20%) проти 4 (13,33%)) в анамнезі, але розбіжності не мали статистичної значущості ( $\chi^2=2,604$  та  $\chi^2=0,120$  відповідно;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ).

Клінічну характеристику підгруп лікування хворих на ІХС, які перенесли НП, наведено в табл. 2.4

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика підгруп лікування хворих на ІХС, які перенесли НП

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А базисна терапія (n=30)	Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)
Чоловіча стать (абс./%)	17 (56,67%)	17 (56,67%)
Вік, роки	72,00 (64,00; 75,00)	72,50 (66,00; 75,00)
Артеріальна гіпертензія (абс./%)	24 (80,00%)	25 (83,33%)
СН I ст. (абс./%)	13 (43,37%)	12 (40,00%)
СН II-А ст. (абс./%)	17 (56,67%)	18 (60,00%)
Цукровий діабет 2 типу (абс./%)	4 (13,33%)	6 (20,00%)
Тютюнопаління (абс./%)	3 (10,00%)	9 (30,00%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,62 (25,35; 31,14)	26,42 (24,21; 31,63)
Сатурація кисню,%	96,00 (92,00; 98,00)	96,00 (95,00; 98,00)
PSI/PORT, бали	73,00 (62,00; 82,00)	72,50 (64,00; 84,00)
Примітка. Дані наведені у вигляді Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) або абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

Дані про частоту призначення препаратів базисної терапії в обох підгрупах пацієнтів з ІХС, які перенесли НП, наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Частота призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, які перенесли НП, n (%)

Препарат	Підгрупа А базисна терапія (n=30)	Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)
Антиагреганти	29 (96,67%)	28 (93,33%)
Статини	25 (83,33%)	23 (76,67%)
β-блокатори	24 (80,00%)	22 (73,33%)
ІАПФ	18 (60,00%)	20 (66,67%)
Блокатори АРА II	4 (13,33%)	3 (10,00%)
Антагоністи кальцію	3 (10,00%)	2 (6,67%)
Діуретики	5 (16,67%)	4 (13,33%)
Нітрати	6 (20,00%)	7 (23,33%)

Як видно з наведеного, за призначеною базисною терапією підгрупи лікування хворих на ІХС із супутньою НП статистично не відрізнялись одна від одної.

Обстеження хворих проводили протягом перших трьох діб та через 1 та 3 місяці після включення в дослідження. Протягом перших трьох діб від надходження до стаціонару проводили клінічну оцінку стану пацієнтів, інструментальні і лабораторні методи дослідження: збір скарг та анамнезу, рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ, ЕХО КС, добове моніторування ЕКГ за Холтером, загальноклінічні лабораторні методи дослідження, проводили забір крові для проведення імуноферментного аналізу. Контрольне рентгенологічне дослідження проводили через 7 діб від надходження хворого до стаціонару та перед випискою. Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювався амбулаторний нагляд. Через місяць від

початку лікування повторно відбирались зразки крові для проведення імуноферментного аналізу, реєструвалась ЕКГ; повторне добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіоскопія проводились через 3 місяці від початку включення хворих у дослідження. Через 1 рік від моменту включення хворих у дослідження проводили оцінку клінічних кінцевих точок, до яких відносили усі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, випадки порушень ритму і провідності, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу однієї або декількох вищеназваних причин.

## 2.2. Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (накази МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. та №127 від 19.03.2007 р.).

Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, яке включало загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, ехокардіографію, добове моніторування ЕКГ за Холтером, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Всім обстежуваним проводили антропометричні вимірювання, в ході яких визначали зріст з точністю до 0,5 см, масу тіла з точністю до 0,1 кг. Ступінь ожиріння визначали на підставі обчислення індексу маси тіла (ІМТ) або індексу Кетле, який розраховували як відношення ваги тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах. Ожиріння діагностували при показнику ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>.

**Імуноферментний аналіз.** Зразки крові відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу протягом перших 3-х діб від початку надходження

до стаціонару та через 1 місяць від дати першого забору крові, натще в ранкові години (8.00-9.00). Для отримання сироватки використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» («Becton Dickinson and Company») із сепаруючим гелем. Пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при +37 °С, після чого центрифугували протягом 15 хв. при 1500 об/хв, отриману сироватку негайно розливали в пробірки типу «Епендорф». Біологічний матеріал для подальших досліджень заморожували і зберігали при температурі -25 °С. Дозволялось одноразове розморожування безпосередньо перед дослідженням.

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 «SIRIOS» (Італія) при безпосередній участі автора.

Рівень високочутливого С-РП у сироватці крові досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів виробництва фірми Biomerica (США), неоптерину – за допомогою набору реактивів виробництва фірми IBL International (Німеччина), PAPP-A – за допомогою набору реактивів DRG Diagnostics (Німеччина), NT-proBNP – за допомогою набору реактивів виробництва Biomedica (Австрія), твердофазним імуноферментним методом згідно з інструкціями, що додавались до набору.

**Ліпідний обмін.** Рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська республіка) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора.

Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ) розраховували за формулою Friedewald (1972):

$$\text{ХС ЛПНЦ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЦ} + \text{ТГ}/2,2), \quad (2.1)$$

де ЗХС – рівень загального холестерину (мМоль/л);

ХС ЛПВЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (мМоль/л);

ТГ – рівень тригліцеридів (мМоль/л).

**Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)** розраховували за формулою Кокрофта-Голта:

Для чоловіків:

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2\text{)} = 1,23 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{вага}) / \text{креатинін} \quad (2.2)$$

Для жінок:

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2\text{)} = 1,05 \times ((140 - \text{вік}) \times \text{вага}) / \text{креатинін}, \quad (2.3)$$

де вік – кількість повних років пацієнта

вага – вага тіла в кілограмах

креатинін – рівень креатиніну у сироватці крові, мкМоль/л

**Електрокардіографія.** Дослідження проводилось на 3-канальному електрокардіографі "Юкард 100" ("ЮТАС", Україна) у 12 відведеннях. Визначали водій ритму, частоту серцевих скорочень, порушення ритму і провідності, ознаки гіпертрофії, ішемічних і рубцових змін міокарда.

**Еходоплеркардіографія.** Дослідження проводилось на ультразвуковому діагностичному сканері "SONOACE" 8000SE фірми «Medison» (Корея) за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [170, 171]. Реєстрація зображення здійснювалась у М- і В-режимах із парастернальної та апікальної позиції зі швидкістю 50 см/с, в імпульсно-хвильовому і постійно-хвильовому доплер-режимах зі швидкістю 100 см/с. Для усунення впливу ЧСС на часові показники проводили їх корекцію співвідношенням до квадратного кореня з RR. Вимірювання здійснювалося у 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням показників. Параметри

систоличної і діастолічної функції серця визначали в положенні хворого на лівому боці. Під контролем двомірного зображення серця в позиції парастернальної довгої вісі лівого шлуночка проводили М-модальне дослідження, при якому визначали кінцево-систоличний (КСР ЛШ, см) і кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ, см) лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя в діастолу (ЛПд, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПд, см) і задньої стінки (ТЗСЛШд, см) лівого шлуночка в діастолу [172]. На основі отриманих даних розраховували кінцево-діастолічний (КДО ЛШ, мл) та кінцево-систоличний (КСО ЛШ, мл) об'єми, кінцево-діастолічний (КДІ ЛШ, мл/м<sup>2</sup>) та кінцево-систоличний (КСІ ЛШ, мл/м<sup>2</sup>) індекси ЛШ. Для виявлення гіпертрофії міокарда ЛШ визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) за методикою Penn Convention [173], індекс маси міокарда лівого шлуночка (ИММЛШ, г/м<sup>2</sup>), відносну товщину стінок (ВТС). Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні ИММЛШ більше 115г/м<sup>2</sup> у чоловіків та 95 г/м<sup>2</sup> – у жінок [174].

Для оцінки систолічної функції/скоротливості міокарда ЛШ як показник, що характеризує процес вигнання крові, визначали фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ за методом Simpson [175].

Оскільки скорочення м'язових волокон середнього шару стінки ЛШ може краще відбивати власне скорочувальну здатність міокарда порівняно зі скороченням волокон ендокарду, та має особливу цінність у пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ, проводили розрахунок фракції укорочення середніх волокон (ФУСВ, %) в М-режимі з використанням формули [176]:

$$\text{ФУСВ} = \frac{([\text{КДР} + \text{ТМШПд}/2 + \text{ТЗСЛШд}/2] - [\text{КСР} + \text{ВО}])}{([\text{КДР} + \text{ТМШПд}/2 + \text{ТЗСЛШд}/2]} \times 100, \quad (2.4)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см;

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, см;

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, см;

КСР – кінцево-систоличний розмір ЛШ, см;

ВО – внутрішня «оболонка», розрахована за формулою:

$$ВО = [(КСР + ТМШПд/2 + ТЗСЛШ/2)^3 - КДР^3 + КСР^3]^{1/3} - КСР \quad (2.5)$$

Діастолічна функція визначалась згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства і рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції (ДД) (2005 р.) [177]. В імпульсно-хвильовому режимі у верхівковій 4-камерній позиції вивчалися швидкості раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення з наступним вирахуванням відношення Е/А, а також часу гальмування потоку Е (DT) – період від піка Е до моменту, коли потік припиняється. В імпульсно-хвильовому режимі з верхівкової п'ятикамерної позиції визначали час ізвольюмічного розслаблення ЛШ (IVRT) – як інтервал між закінченням потоку у вихідному тракті ЛШ і початком потоку через мітральний клапан. Кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ ЛШ, мм рт. ст.) визначали за формулою T. V. Stork (1989) [178]:

$$КДТ = 1,06 + 15,15 \times (Ia / Ie), \quad (2.6)$$

де Ia/Ie – співвідношення між площами потоків періодів раннього і пізнього наповнення.

Під час дослідження в верхівковій 2-камерній позиції візуалізували тристулковий клапан, контрольний обсяг встановлювали в устя стулок клапана і реєстрували тристулкову регургітацію.

Середній тиск в легеневій артерії (СТЛА, мм.рт.ст.) визначали за формулою [179]:



$$\text{СТЛІА} = -2,8 \times (\text{АТ}/\text{ЕТ}) + 2,4 \quad (2.7)$$

де АТ – час прискорення потоку в виносному тракті правого шлуночка;

ЕТ – час викиду правого шлуночка.

**Добове моніторування ЕКГ за Холтером.** Для дослідження ВСР використовували прилад «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди. Користувалися часовими і спектральними показниками, рекомендованими Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму [180]:

SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

mRR – середнє значення інтервалів RR;

rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів, виражений в мс;

pNN50% – відсоток NN-інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений в %;

LF – потужність низькочастотного спектру кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>;

HF – потужність високочастотного спектру кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>;

LFn – потужність низькочастотного спектру кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розрахована за формулою:

$$LF_n = 100 \times LF / (LF + HF), \quad (2.8)$$

де LF – потужність низькочастотного спектру, виражена в  $ms^2$ ;

HF – потужність високочастотного спектру, виражена в  $ms^2$ ;

HF<sub>n</sub> – потужність високочастотного спектру кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розрахована за формулою:

$$HF_n = 100 \times HF / (LF + HF), \quad (2.9)$$

де LF – потужність низькочастотного спектру, виражена в  $ms^2$ ;

HF – потужність високочастотного спектру, виражена в  $ms^2$ .

LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектру на значення потужності високочастотного спектру;

VLF – потужність спектру дуже низькочастотного компоненту варіабельності у % від сумарної потужності коливань [181].

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень 5-електродного кабеля кардіореєстратора СМ-5 (електрод "-" встановлюється праворуч від рукоятки грудини, електрод "+" – відповідно відведенню V5 стандартної ЕКГ) – для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бокової стінок лівого шлуночка, і CS-2 (електрод "-" встановлюється у лівій підключичній ділянці за передньо-пахвовою лінією, електрод "+" – відповідно відведенню V2 стандартної ЕКГ) – для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка [182]. ЕКГ реєструвалася безперервно протягом усього періоду дослідження.

Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ слугувало горизонтальне або косонисхідне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, яке супроводжується або не супроводжується ангінозним синдромом і/або його

еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку та ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнтів.

Оцінювали такі показники:

- тривалість депресії сегмента ST протягом доби (по обох каналах), виражена у хвилинах;

- глибину депресії сегмента ST у вигляді максимальної амплітуди зміщення нижче ізолінії (по трьох каналах), виражена в мкВ.

Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу: кількість суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, наявність, кількість та загальну тривалість пароксизмальних порушень ритму та провідності.

**Рентгенологічне дослідження** органів грудної клітки в двох проекціях (передній прямій та боковій) проводили до призначення антибіотиків, через  $7 \pm 1$  добу від початку лікування та перед випискою зі стаціонару. Оцінювали наявність інфільтрації легеневої тканини та плеврального випоту, зворотній розвиток рентгенологічних змін під впливом лікування.

### 2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

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 перцентіль) 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  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці - з поправкою Йетса); якщо кількість значень очікуваного явища у вибірці становила менше 5, використовували точний критерій Фішера F [183].

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). Для оцінки впливу факторів ризику та додаткового призначення L-аргініну на клінічний перебіг ІХС 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 і 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.

**РОЗДІЛ 3**  
**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ**  
**СЕРЦЯ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ**  
**ПНЕВМОНІЮ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО**  
**АНАЛІЗУ**

З метою оцінки впливу перенесеної НП на перебіг ІХС нами було проведено ретроспективний аналіз 203 історій хвороб пацієнтів з ІХС (чоловіків – 105 (51,72%), жінок – 98 (48,28%), віком 73,00 (63,00; 80,50) роки, кількість балів за шкалою PSI/PORT – 80 (69; 93)), що знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя з 2010 по 2012 рр. з приводу НП. Вивчення основних кардіоваскулярних подій проводилось під час телефонного контакту з пацієнтом або його родичами. Враховували наявність повторної госпіталізації та звернення пацієнта до медичних закладів з приводу аритмічних ускладнень, прогресування серцевої недостатності, дестабілізації ІХС протягом 1 року після перенесеної НП.

За класом ризику летального наслідку НП за шкалою PSI/PORT пацієнти розподілились таким чином: II клас (61 (53; 67) бал) – 60 (29,56%) осіб, III клас (81 (76; 85) бал) – 87 (42,86%) осіб, IV клас 104 (95; 114) бали) – 56 (27,58%) осіб. Осіб з I та V класами ризику не зареєстровано, оскільки їх лікування здійснюється за межами терапевтичного відділення (відповідно в амбулаторних умовах та в реанімаційному відділенні).

Клінічна характеристика осіб в залежності від класу ризику летального наслідку пневмонії наведена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Клінічна характеристика груп хворих на ІХС, які перенесли НП, в залежності від класу ризику летального наслідку за даними ретроспективного аналізу

Показник, одиниці вимірювання	II клас PSI/PORT (n=60)	III клас PSI/PORT (n=87)	IV клас PSI/PORT (n=56)
1	2	3	4
Вік, роки	61,50*# (54,00; 69,00)	75,50 § (70,25; 81,75)	80,50 (74,00; 84,00)
Чоловіки (абс./ %)	28 (46,67%)	41 (47,13%)	33 (58,93%)
Жінки (абс./%)	32 (53,33%)	46 (52,87%)	23 (41,07%)
Перенесений інфаркт міокарда (абс./%)	13 (21,67%)	9 (10,34%)	14 (25,00%)
Артеріальна гіпертензія (абс./%)	50 (83,33%)	73 (83,91%)	43 (76,79%)
Стенокардія напруження (абс./%)			
I ФК	2 (3,33%)	---	--
II ФК	29 (48,33%)	36 (41,38%)	17 (30,36%)
III ФК	28 (46,67%)	50 (57,47%)	37 (66,07%)
IV ФК	1 (1,67%)	1 (1,15%)	2 (3,57%)
Порушення ритму (абс./%)	20 (33,33%)	31 (35,63%)	22 (39,29%)
СН (абс./%)			
I ст.	27 (45,00%)	15 (17,24%)	9 (16,07%)
II-А ст.	31 (51,67%)	64 (73,56%)	31 (55,36%)
II-Б ст.	2 (3,33%)	8 (9,20%)	16 (26,79%)
Цукровий діабет 2 типу (абс./%)	7 (11,67%)*#	22 (25,29%)	17 (30,36%)
Ожиріння (абс./ %)	25 (41,67%)	28 (32,18%)	13 (23,21%)

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Тютюнопаління (абс./%)	19 (31,67%)	21 (24,14%)	13 (23,21%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,65# (26,07; 34,05)	28,63§ (24,21; 32,12)	27,18 (23,38; 29,74)
Сатурація кисню, %	96,07±0,32*#	94,04±0,56	93,06±0,95
САТ, мм рт. ст.	135,52±2,40*#	150,76±3,45§	131,92±4,27
ДАТ, мм рт. ст.	83,79±1,12*#	87,09±1,44§	77,21±1,97
ЧСС, уд. за хв..	91,34±2,24#	95,54±2,13	99,06±3,15
ШКФ, мл/х/1,73м <sup>2</sup>	75,71*# (62,66; 92,09)	52,40§ (42,61; 68,58)	41,02 (29,21; 49,50)
Тривалість стаціонарного лікування, дні	14 (10;20)	13 (11;20)	13 (8; 20)
<p>Примітка 1.* – вірогідність різниці показників між II та III класом ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT (p&lt;0,05);</p> <p>Примітка 2. #– вірогідність різниці показників між II та IV класом ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT (p&lt;0,05);</p> <p>Примітка 3. §– вірогідність різниці показників між III та IV класом ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT (p&lt;0,05);</p> <p>Примітка 4. Дані наведені у вигляді Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) або M±m залежно від характеру розподілу даних, або у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).</p>			

Як видно з наведеного, в групі більш високого класу ризику летального наслідку (IV клас за шкалою PSI/PORT) переважали чоловіки, але відмінності не мали статистичної значущості ( $\chi^2=2,335$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ). Перенесений інфаркт міокарда в анамнезі зустрічався дещо рідше у пацієнтів з III класом ризику летальності порівняно з пацієнтами інших груп, але відмінності не досягли статистичної вірогідності ( $\chi^2=5,919$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ). Переважна більшість пацієнтів в усіх групах страждали на ІХС: стенокардію напруження II-III ФК; артеріальна гіпертензія та порушення ритму (постійна

форма фібриляції передсердь) зустрічались майже з однаковою частотою, декомпенсована серцева недостатність (СН II-Б ст. за Стражеско-Василенко) зустрічалась вірогідно частіше ( $\chi^2=33,121$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ) у хворих із IV класом ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT. Групи дещо відрізнялись за характером супутньої патології та основних факторів ризику: частота наявності цукрового діабету зростала із зростанням класу ризику летального наслідку з 11,6% (клас II) до 30,36% (клас IV) та була вірогідно вищою у пацієнтів з більш високим класом ризику летального наслідку ( $\chi^2=6,373$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ); кількість осіб, що палили, була майже однаковою в усіх групах ( $\chi^2=1,379$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ); розбіжності в частоті реєстрації ожиріння в групах не мали статистичної вірогідності ( $\chi^2=4,502$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ). Тривалість стаціонарного етапу лікування була майже однаковою незалежно від ступеня важкості пневмонії.

За клінічними характеристиками групи суттєво відрізнялись між собою. Пацієнти із IV класом ризику летального наслідку мали вірогідно нижчий ІМТ порівняно з хворими з II та III класом ризику (на 11,32% та 5,06 % відповідно;  $p<0,05$ ). У хворих із II класом ризику летального наслідку показник сатурації кисню був вірогідно вищим порівняно з пацієнтами III класу ризику на 2,16% та на 3,23% порівняно з хворими IV класу ризику ( $p<0,05$ ). Пацієнти з IV класом ризику летального наслідку мали вірогідно нижчі показники артеріального тиску порівняно з хворими інших груп. Так, рівень САТ у них був на 2,66% нижче, ніж у хворих із II класом ризику, та на 12,5% нижче порівняно з хворими III класу ризику; ДАТ був нижче на 7,85% та 11,34% відповідно ( $p<0,05$ ). Із зростанням класу ризику летального наслідку спостерігалось зростання ЧСС із 91,34 до 99,06 ударів за хвилину та було вірогідно вищим у хворих IV класу ризику на 8,45% порівняно із хворими із II класом ризику ( $p<0,05$ ); відмінності між групами пацієнтів із III та IV класами не досягли рівня статистичної вірогідності. ШКФ у пацієнтів



IV класу ризику була вірогідно нижчою порівняно з пацієнтами II класу ризику – на 45,42% та із хворими III класу ризику – на 21,72% ( $p < 0,05$ ). Зазначені відмінності між групами хворих мали закономірний характер, оскільки більшість з цих факторів включено до шкали ризику летального наслідку від пневмонії PSI/PORT.

Встановлено, що основними причинами погіршення самопочуття пацієнтів протягом року після перенесеної негоспітальної пневмонії були порушення ритму та провідності – у 53 (26,11%) пацієнтів, збільшення функціонального класу стенокардії – у 9 (4,43%) пацієнтів, декомпенсація серцевої недостатності – у 37 (18,23%) пацієнтів. Повторної госпіталізації потребували 37 (18,23%) пацієнтів, з них у 2-х (5,41%) причиною госпіталізації була нестабільна (прогресуюча) стенокардія, у 26 (70,27%) – декомпенсація серцевої недостатності, у 9 (24,32%) – збільшення функціонального класу стенокардії. Порушення ритму і провідності серця були причиною госпіталізації у 32 (15,76%) пацієнтів: 15 (46,88%) випадків – пароксизмальна форма фібриляції передсердь, 16 (50%) випадків – шлуночкова екстрасистоля II-IV клас за V.Lowen, 2 (6,25%) випадки АВ-блокади I ступеня та 1 (3,13%) випадок АВ-блокади III ступеня. З числа госпіталізованих хворих 20 (62,5%) мали комбінацію 2-х та більше із зазначених ускладнень. Розвиток гострого інфаркту міокарда спостерігався у 3-х (1,48%) пацієнтів на 7 і 9 добу від моменту госпіталізації з приводу НП, в той час як в більш пізні терміни (протягом 1 року спостереження) зазначене ускладнення не зареєстроване.

Протягом року після перенесеної НП у 72 (35,47%) хворих на ІХС розвинулись кардіоваскулярні події (сумарно 104), з них 27 (37,5%) пацієнтів мали комбінацію 2-х та більше серцево-судинних ускладнень.

. Основні типи серцево-судинних ускладнень наведено на рис. 3.1.

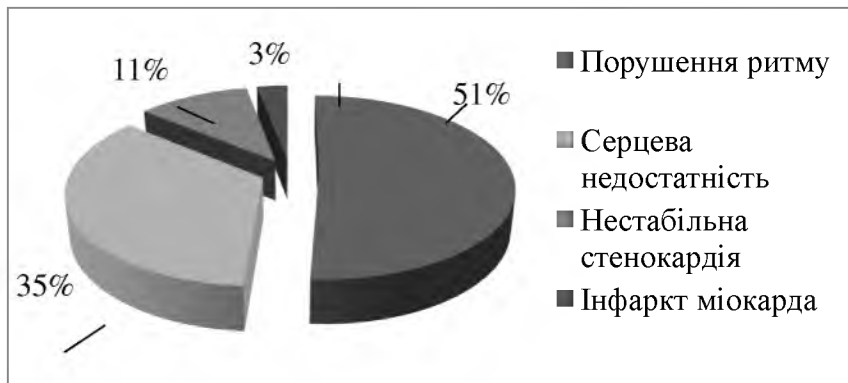


Рисунок 3.1 – Основні типи кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС протягом 1 року після перенесеної НП за даними ретроспективного аналізу

Таким чином, найчастішими причинами погіршення самопочуття пацієнтів з ІХС після перенесеної НП були порушення ритму і провідності, виникнення або декомпенсація раніше існуючої серцевої недостатності та розвиток нестабільної стенокардії.

Частоту та особливості кардіоваскулярних подій в залежності від класу ризику летального наслідку НП наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Особливості кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС, які перенесли НП, в залежності від класу ризику летального наслідку пневмонії за даними ретроспективного аналізу, (абс/%)

Вид події	II клас PSI/PORT (n=60)	III клас PSI/PORT (n=87)	IV клас PSI/PORT (n=56)
Порушення ритму та провідності	9 (15%)	13 (14,94%)	8 (14,29%)
Декомпенсація серцевої недостатності	8 (13,33%)	15 (17,24%)	8 (14,29%)
Нестабільна стенокардія	6 (10,00%)	2 (2,30%)	2 (3,57%)
Інфаркт міокарда	1 (1,67%)	1 (1,15%)	1 (1,79%)

Як видно з наведеного, порушення ритму і провідності, розвиток гострого інфаркту міокарда і декомпенсація серцевої недостатності спостерігались з однаковою частотою у пацієнтів всіх груп, незалежно від ступеня важкості пневмонії та класу ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT. Розвиток нестабільної стенокардії дещо частіше спостерігався у хворих II класу ризику летального наслідку порівняно із хворими інших груп, але розбіжності між групами не були статистично значущими ( $\chi^2=4,800$ ,  $df=2$ ,  $p>0,05$ ).

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

Причини смерті хворих на ІХС після НП наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Причини смерті у хворих на ІХС, які перенесли НП, в залежності від класу ризику летального наслідку пневмонії за даними ретроспективного аналізу (абс/%)

Вид події	II клас PSI/PORT (n=60)	III клас PSI/PORT (n=87)	IV клас PSI/PORT (n=56)
Гострий інфаркт міокарда	1 (1,67%)	1 (1,15%)	1 (1,79%)
ТЕЛА	1 (1,67%)	2 (2,30%)	1 (1,79%)
Гостра лівошлуночкова недостатність	4 (6,67%)	8 (9,19%)	10 (17,87%)
Порушення ритму	1 (1,67%)	--	--
Всього осіб	7 (11,67%)	8 (9,19%)	12 (21,43%)

Летальний наслідок спостерігався вірогідно частіше у хворих з більш тяжким перебігом НП ( $\chi^2=9,025$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ). Такі несприятливі серцево-

судинні події, як розвиток гострого інфаркту міокарда і тромбоемболія легеневої артерії спостерігались з однаковою частотою незалежно від ступеня важкості НП, частота розвитку гострої лівошлуночкової недостатності зростала із ступенем важкості НП і була найвищою у хворих IV класу за шкалою PSI/PORT, але відмінності не були статистично значущими ( $\chi^2=4,179$ ;  $df=2$ ;  $p>0,05$ ).

З метою виявлення впливу різних факторів на розвиток кінцевих точок, нами було проведено розрахунок відносного ризику, результати якого наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Вплив основних факторів на ймовірний розвиток несприятливих подій у хворих на ІХС, які перенесли НП

Фактор	Всі події		Летальний наслідок	
	ВР	95% ДІ	ВР	95% ДІ
Стать (чоловіча)	1,053	0,723-1,532	1,299	0,774-2,180
Перенесений ІМ	0,582	0,307-1,105	0,705	0,262-1,896
Артеріальна гіпертензія	0,829	0,527-1,305	0,913	0,460-1,815
Стенокардія напруження III-IV ФК	0,805	0,529-1,221	0,582	0,263-1,289
Порушення ритму серця	1,256	0,864-1,825	0,858	0,425-1,733
СН II-Б ст.	1,811*	1,214-2,702	1,135	0,433-2,971
Тютюнопаління	1,364	0,887-2,098	1,851	0,903-3,796
Цукровий діабет	1,159	0,759-1,769	1,441	0,711-2,932
IV клас PSI/PORT	1,290	0,873-1,906	2,655*	1,393-5,060
Примітка: * - рівень статистичної вірогідності ( $p<0,05$ )				

За результатами аналізу не виявлено впливу на розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС, які перенесли НП, таких факторів, як чоловіча стать, наявність в анамнезі перенесеного ІМ, артеріальної гіпертензії, стенокардії напруження III-IV ФК, порушень ритму, а також таких традиційних факторів, як тютюнопаління та цукровий діабет. Наявність у пацієнтів застійної СН (II-Б ст. за Стражеском – Василенком) підвищувала ймовірність розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом року у 1,8 раза, однак не виявлено статистично вірогідного впливу цього фактора на розвиток летального наслідку у хворих на ІХС, які перенесли НП. Тяжкий перебіг НП (IV клас ризику за шкалою PSI/PORT) асоціювався із підвищенням ризику летального наслідку у 2,7 раза, однак не виявлено статистично значущого впливу на вірогідність розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій.

Таким чином, за даними наших спостережень, перенесена НП чинить несприятливий вплив на клінічний ІХС за рахунок збільшення функціонального класу стенокардії, прогресування серцевої недостатності та розвитку аритмічних ускладнень, які потребують повторної госпіталізації до стаціонару. Найбільш частою причиною летального наслідку хворих на ІХС після перенесеної НП є гостра серцева недостатність (альвеолярний набряк легень).

Вірогідність виникнення кардіоваскулярних подій зростала у хворих із СН II-Б ст. Зв'язку між традиційними факторами ризику та розвитком ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на ІХС після перенесеної НП не виявлено. Серцево-судинні події спостерігались з однаковою частотою у пацієнтів з різними класами за шкалою PSI/PORT, незалежно від ступеня важкості пневмонії. Шкала ризику летального наслідку виявилася корисною щодо прогнозування розвитку фатальних подій, однак не забезпечувала адекватного прогнозування виникнення нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС, які перенесли НП, тому пошук інших прогностичних критеріїв перебігу ІХС, у тому числі з використанням біомаркерів, став метою наших наступних розділів дослідження.

**РОЗДІЛ 4**  
**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ, СТРУКТУРНО-  
 ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ, СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ  
 РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МІОКАРДА У ХВОРИХ  
 НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ НА ТЛІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ  
 ПНЕВМОНІЇ**

4.1 Клініко-лабораторні особливості, структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії

Особливості клініко-лабораторних змін у хворих на ІХС на тлі НП на момент надходження у стаціонар наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Особливості клініко-лабораторних змін у хворих на ІХС на тлі НП

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Хворі на ІХС з НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без НП (n=30)
1	2	3
Задишка (абс/%)	54 (90,00%)*	15 (50,00%)
Ангінозний біль (абс/%)	24 (40,00%)*	25 (83,33%)
Порушення серцевого ритму (абс/%)	28 (46,66%)*	7 (23,33%)
Екстрасистолія (абс/%)	10 (16,67%)	2 (6,66%)
Фібриляція передсердь (абс/%)	18 (30,00%)	5 (16,66%)
Температура тіла, °С	37,56±0,14*	36,5±0,03
Сатурація кисню, %	96 (95; 98)*	98 (96; 100)
САТ, мм рт.ст.	130 (120; 150)*	150 (140; 170)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3
ДАТ, мм рт.ст.	80 (80; 90)*	100 (90; 100)
ЧСС, уд. за 1 хв.	90 (82; 104)*	72 (65;82)
ЧДР, за 1 хв.	20 (18; 24)*	18 (16; 21)
Лейкоцити, $\times 10^9$	7,30 $\pm$ 0,53*	5,51 $\pm$ 0,39
ПЯ нейтрофіли,%	3,00 (2,00; 6,00)*	2,00 (1,00; 3,00)
ШОЕ, мм/год	26,27 $\pm$ 1,86*	14,26 $\pm$ 1,80
Глюкоза крові, ммоль/л	4,70 (4,20; 5,30)*	4,90 (4,30; 6,10)
Креатинін крові, мкмоль/л	104 (93; 128)*	96 (87; 100)
ШКФ, мл/хв	58,95 (50,75; 80,58)	71,32 (60,88; 99,10)
ЗХС, ммоль/л	5,29 $\pm$ 0,13	5,54 $\pm$ 0,18
ТГ, ммоль/л	1,36 (1,02; 1,85)	1,53 (1,31; 2,73)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,14 (0,99; 1,37)*	1,32 (1,17; 1,58)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,78 $\pm$ 0,15	3,36 $\pm$ 0,25
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП ( $p < 0,05$ );		
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Ме ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ) або $M \pm m$ залежно від характеру розподілу даних, або у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

На початку дослідження за клініко-лабораторними характеристиками хворі основної групи суттєво відрізнялись від пацієнтів групи порівняння. Так, 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 ритму ( $\chi^2=4,582$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ), а болі ангінозного характеру турбували на 52% рідше ( $\chi^2=13,445$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ІХС без НП.

На момент надходження до стаціонару у хворих основної групи реєструвалась вірогідно вища температура тіла на 2,9%, сатурація кисню була нижче на 3,21%, показники систолічного і діастолічного артеріального

тиску – нижче на 14,04 % і 12,32% відповідно, а ЧСС і ЧДР – вище на 25% і 13,16% відповідно ( $p < 0,05$ ), порівняно з хворими на ІХС без супутньої НП, що пояснюється проявами інтоксикаційного синдрому і дихальної недостатності.

За результатами лабораторного дослідження, у пацієнтів з ІХС та НП були вірогідно вищими рівні лейкоцитів (на 32,49%), паличкоядерних нейтрофілів (на 50%), ШОЕ (на 84,22%) та креатиніну крові (на 8,33%). За рівнями глюкози крові, загального холестерину і ШКФ групи вірогідно не відрізнялись одна від одної. У пацієнтів основної групи спостерігалось вірогідне зменшення рівня ЛПВЩ на 13,64% ( $p < 0,05$ ) та тенденція до збільшення рівня ЛПНЩ, однак розбіжності не досягли рівня статистичної вірогідності.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та рівнями креатиніну ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ) і сечовини ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ), від'ємні – з рівнем сатурації кисню ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ) і ШКФ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), що є закономірним, оскільки частина цих параметрів входить до шкали PSI/PORT. Рівень сатурації кисню прямо корелював із ШКФ ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотно – із ЧСС ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ), ЧДР ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем лейкоцитів ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ) і сечовини крові ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). В той же час не виявлено залежності між ступенем важкості пневмонії та змінами інших показників.

Таким чином, для пацієнтів з ІХС на тлі НП характерні більш виражені прозапальні зміни в крові на тлі зниження сатурації кисню, артеріального тиску та ШКФ порівняно з хворими на ІХС без супутньої НП.

Особливості змін структурно-функціональних показників серця за даними ЕХО-КС у хворих на ІХС на тлі НП наведено в табл. 4.2.

За даними ЕХО-КС, у хворих основної групи, порівняно з пацієнтами з ІХС без супутньої НП, виявлено вірогідне збільшення лінійних розмірів та об'ємних показників лівих відділів серця: ЛП – на 3,02%, КДР ЛШ – на



9,05%, тенденцію до збільшення КСР ЛШ, КДО – на 28,44%, КСО – на 2,15%, КДІ – на 30,38% та КСІ – на 18,76% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Структурно-функціональні показники серця за даними ЕХО-КС у хворих на ІХС на тлі НП

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Хворі на ІХС з НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без НП (n=30)
ЛП, см	4,10±0,05*	3,98±0,02
КДР ЛШ, см	5,54±0,12*	5,08±0,07
КСР ЛШ, см	3,86±0,12	3,10±0,08
ТМШП, см	1,22±0,01*	1,19±0,02
ТЗСЛШ, см	1,20 (1,10;1,30)	1,20 (1,04;1,30)
ФВ, % (Simpson)	46,42±1,38*	55,50±2,43
ФУСВ, %	13,87±0,29*	15,84±0,60
ММ ЛШ, г	253,33±7,65	233,33±14,31
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	130,14±3,11	114,67±3,69
ПШ, см	2,03±0,05*	1,97±0,03
ПП, мм	38,00 (36,00; 40,75)	40,50 (36,75; 42,75)
VE/VA	0,71 (0,65; 0,76)*	1,03 (0,72; 1,39)
IVRT, мс	108 (102; 119)*	104 (100; 117)
СТЛА, мм рт. ст.	23,94±1,67*	16,90±1,09
КДО, мл	155,24±7,77*	120,87±4,46
КСО, мл	49,33 (39,97; 97,34)*	48,29 (40,96; 63,04)
ВТС	0,45±0,01	0,50±0,01
КДТ, мм рт. ст.	22,96 (21,53; 25,36)*	17,01 (13,93; 21,23)
ІЖМ ЛШ	0,17±0,02	0,15±0,01
КДІ ЛШ	78,89 (53,82; 93,55)*	60,51 (57,31; 70,51)
КСІ ЛШ	29,06 (18,81; 50,95)*	24,47 (16,65; 29,15)
Примітка. * – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП ( $p < 0,05$ ).		

За ММ ЛШ та IMM ЛШ групи вірогідно не відрізнялись одна від одної, однак у хворих основної групи виявлено більш значне потовщення МШП – на 2,52% ( $p < 0,05$ ); за розмірами ЗСЛШ розбіжностей між групами не виявлено. У хворих на ІХС із супутньою НП спостерігалось вірогідне збільшення розмірів ПШ на 3,05% та СТЛА на 41,66% ( $p < 0,05$ ); за розмірами ПП групи не мали вірогідних розбіжностей.

Хворі на ІХС із супутньою НП мали вірогідно нижчі показники скоротливої функції ЛШ в порівнянні з пацієнтами з ІХС без НП: ФВ ЛШ в них була вірогідно нижчою на 16,44%, а фракція укорочення середніх волокон (ФУСВ) – на 12,44% ( $p < 0,05$ ). У хворих основної групи спостерігалось суттєве зниження співвідношення швидкостей на мітральному клапані ( $VE/VA$ ) на 31,07%, збільшення часу IVRT на 3,85% та збільшення КДТ на 34,98% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про порушення діастолічної функції ЛШ. Розбіжностей в значенні індексу жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ ЛШ) між групами не виявлено.

У хворих основної групи встановлено кореляційні зв'язки між клінічними показниками та структурно-функціональними змінами серця. Так, виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між СТЛА та сатурацією кисню ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ), прямий – з кількістю балів за шкалою PSI/PORT ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ), ЧДР ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ) та розмірами ЛП ( $r = +0,22$ ;  $p < 0,05$ ). ШКФ зворотно корелювала з КДТ ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ), ІЖМ ЛШ ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ) та прямо – із співвідношенням  $VE/VA$  ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Рівні ЛПВЩ зворотно корелювали з КДР ЛШ ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) і КДО ЛШ ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ); рівень ЛПНЩ прямо корелював із розміром ЛП ( $r = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між КДТ і рівнем лейкоцитів у крові ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, хворим на ІХС із супутньою НП властиві збільшення лінійних розмірів та об'ємних показників лівих камер серця, розвиток систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ, збільшення розмірів ПШ і

підвищення СТЛА, які мають кореляційні зв'язки зі ступенем гіпоксії, станом прозапальної активації та змінами ліпідного спектру крові.

4.2 Варіабельність серцевого ритму та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії

Показники добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС на тлі НП наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Показники добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС на тлі НП, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Хворі на ІХС з НП (n=60)	Група порівняння Хворі на ІХС без НП (n=30)
1	2	3
Середньодобова ЧСС, за 1 хв.	74,00 (68,00; 82,00)*	65,50 (58,50; 72,50)
Середня ЧСС в активному періоді, за 1 хв.	80,00 (72,00; 88,00)*	67,00 (62,50; 77,50)
Середня ЧСС в пасивному періоді, за 1 хв.	66,00 (61,00; 71,00)*	58,00 (54,50; 66,00)
Максимальна ЧСС, за 1 хв.	117,00 (108,00; 129,00)*	108,00 (81,50; 123,50)
Мінімальна ЧСС, за 1 хв.	54,00 (50,00; 70,00)	46,00 (43,50; 54,50)
Загальна тривалість тахікардії за добу, хв.	148,50 (40,50; 254,00)*	39,50 (12,50; 172,50)
Шлуночкова екстрасистоля, всього за добу	123,00 (46,00; 339,00)*	42,00 (7,50; 140,50)

Продовження таблиці 4.3

1	2	3
Суправентрикулярна екстрасистоля, всього за добу	376,00 (88,25; 2075,50)*	158,50 (57,00; 460,25)
Тривалість депресії сегмента ST, хв. за добу	19,00 (3,00; 25,00)*	4,75 (1,60; 8,50)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	148,00 (109,00; 199,00)*	123,00 (115,25; 176,25)
Примітка.* – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП ( $p < 0,05$ ).		

У хворих основної групи частота серцевих скорочень була вірогідно вищою як у середньому протягом доби (на 12,98%), так і окремо в активному (на 19,40%) та пасивному (на 13,79%) періодах ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ІХС без НП. Значення максимальної ЧСС і мінімальної ЧСС в них були також вірогідно вищими (на 8,33% та 17,39%;  $p < 0,05$ ), а тривалість тахікардії протягом доби перевищувала аналогічний показник в групі порівняння у 3,76 рази. Кількість суправентрикулярних екстрасистол, зареєстрованих за добу у хворих на ІХС із супутньою НП, перевищувала аналогічний показник в групі порівняння у 2,37 рази, шлуночкових екстрасистол – у 2,93 рази ( $p < 0,05$ ), дещо частіше реєструвалась шлуночкова екстрасистоля високих градацій (30% проти 16,7% в групі порівняння), однак розбіжності між групами не досягли рівня статистичної значущості ( $\chi^2 = 1,234$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,05$ ). У хворих основної групи загальна тривалість депресії сегмента ST була в 4 рази вище, а глибина депресії ST – на 20,33% ( $p < 0,05$ ) вище порівняно із хворими на ІХС без супутньої НП. Слід зазначити, що за даними аналізу щоденників, які вели пацієнти під час добового моніторування ЕКГ, у хворих основної групи в більшості випадків депресія сегмента ST не супроводжувалась ангінозними нападами, а серед скарг превалювала задишка.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та середньодобовою ЧСС ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), середньою ЧСС в денному ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) і нічному ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ) періодах; тривалість брадикардії зворотно корелювала із температурою тіла ( $r=-0,745$ ;  $p<0,05$ ) і рівнем креатиніну крові ( $r=-0,89$ ;  $p<0,05$ ). Середня ЧСС в денний період мала прямий кореляційний зв'язок із ТЗС ЛШ ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ), в нічний період – прямий із ІММ ЛШ ( $r=+0,59$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний із ФВ ЛШ ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Кількість шлуночкових екстрасистол мала прямий кореляційний зв'язок із ЧДР ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), суправентрикулярних – із тривалістю депресії сегмента ST ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ) та лінійно-об'ємними показниками ЛШ: КДР ЛШ ( $r=+0,53$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=+0,53$ ;  $p<0,05$ ), КСО ЛШ ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), КДІ ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ) та КСІ ( $r=+0,56$ ;  $p<0,05$ ).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між тривалістю депресії сегмента ST та рівнем креатиніну крові ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ), ЧСС як в активному ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), так і в пасивному ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ) періодах, а також із структурними змінами ЛШ за даними ЕХО-КС: КДР ЛШ ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ), КСО ЛШ ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), КДІ ЛШ ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ) та КСІ ЛШ ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ). Глибина депресії сегмента ST прямо корелювала із ЧСС в денний період ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ), рівнем креатиніну крові ( $r=+0,65$ ;  $p<0,05$ ) і мала негативний кореляційний зв'язок із рінями систолічного ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), діастолічного ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ) артеріального тиску та ФВ ЛШ ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ).

Аналіз спектральних та часових показників ВСР наведено в табл. 4.4.

Часові параметри ВСР (mRR, SDNN, rMSSD, pNN50, TP) у досліджуваних групах в активний період вірогідних розбіжностей не мали.

Таблиця 4.4 – Спектральні та часові показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС на тлі НП, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Хворі на ІХС з НП (n=60)	Група порівняння Хворі на ІХС без НП (n=30)
1	2	3
Активний період		
mRR, мс	753,50 (685,75; 840,00)	861,00 (751,00; 939,00)
SDNNi, мс	43,50 (32,03; 54,93)	41,90 (36,95; 66,70)
rMSSD, мс	21,50 (11,25; 42,25)	22,50 (16,50; 34,00)
pNN50,%	3,55 (0,30; 11,20)	3,20 (1,10; 6,28)
HRVTI, у.о.	22,70 (16,13; 30,93)	25,20 (21,35; 32,20)
TP, мс <sup>2</sup>	1752,00 (1012,25; 2995,25)	1692,00 (1336,00; 4177,50)
ULF, мс	561,50 (314,75; 998,75)*	584,00 (390,00; 958,00)
VLF, мс	707,00 (397,00; 1292,00)	684,00 (588,25; 1391,50)
LF, мс	223,50 (129,25; 375,25)*	273,00 (175,00; 745,00)
LFn, н.о.	74,40 (64,73; 78,13)	71,40 (57,15; 76,55)
HF, мс	111,00 (40,00; 222,25)*	142,50 (68,50; 346,25)
HFn, н.о.	25,60 (22,63; 35,23)	28,60 (23,45; 42,85)
LF/HF	3,05 (1,80; 3,65)*	2,36 (1,28; 3,20)
IC, у.о.	10,30 (5,85; 17,20)	8,35 (3,33; 13,70)
SI, у.о.	44,00 (24,25; 75,00)*	34,50 (20,75; 46,25)
Пасивний період		
mRR, мс	913,50 (836,25; 968,50)	980,00 (877,00; 1049,50)
SDNNi, мс	43,75 (29,25; 58,23)*	58,00 (45,15; 84,30)
rMSSD, мс	24,50 (17,00; 37,00)*	30,00 (22,75; 46,00)
pNN50,%	3,80 (0,80; 7,95)*	6,80 (2,30; 12,40)

Продовження таблиці 4.4

1	2	3
HRVTI, у.о.	18,20 (14,98; 20,58)	20,50 (16,55; 24,80)
TP, мс <sup>2</sup>	1839,00 (746,00; 2940,00)*	3291,00 (1973,00; 7026,50)
ULF, мс	301,50 (182,25; 640,25)*	660,00 (342,50; 1284,00)
VLF, мс	1012,00 (403,75; 1549,75)*	1080,00 (801,75; 2264,75)
LF, мс	360,50 (126,25; 649,00)*	446,00 (354,00; 1401,00)
LFn, н.о.	71,50 (53,93; 77,88)	70,70 (55,75; 77,10)
HF, мс	139,00 (82,75; 376,50)*	265,00 (140,00; 561,00)
HFn, н.о.	28,50 (21,73; 44,78)	29,30 (22,90; 44,25)
LF/HF	2,95 (1,68; 3,80)*	2,25 (1,23; 2,93)
IC, у.о.	7,55 (3,55; 13,73)	9,05 (3,30; 11,53)
SI, у.о.	61,00 (28,25; 74,25)*	27,5 (20,00; 62,50)
Примітка. * – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП (p<0,05).		

У пасивний період спостерігалось зниження SDNNi на 24,57%, rMSSD – на 18,33%, TP – на 44,12%, pNN50 – на 44,12% у хворих на ІХС з НП (p<0,05), що може свідчити про зниження загальної варіабельності серцевого ритму та послаблення регуляторної ролі автономної нервової системи у нічний період. За значеннями триангулярного індексу групи вірогідно не відрізнялись одна від одної як в активному, так і в пасивному періоді.

Під час аналізу спектральних показників VCP у хворих основної групи встановлено вірогідне зниження ULF на 3,85% вдень та на 54,32% вночі; вірогідне зниження VLF на 6,30% в пасивний період; зменшення LF на 18,13% вдень і на 19,17% вночі та HF – на 22,11% в активний і на 47,55% в пасивний періоди (p<0,05). Виявлені значні відмінності у групах для співвідношення LF/HF, яке вважається чутливим показником симпато-парасимпатичного балансу: значення цього показника в основній групі були вірогідно вищими 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. За значеннями індексу централізації (IC) групи вірогідно не відрізнялись одна від одної, однак значення стресс-індексу (SI) у хворих на ІХС із супутньою НП були значно вищими як в активному, так і в пасивному періодах (відповідно в 1,28 та 2,22 рази,  $p < 0,05$ ), що свідчить про значне напруження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

Встановлено кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними змінами та часовими і спектральними характеристиками ВСР у хворих основної групи. Так, виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та показниками загальної варіабельності серцевого ритму: mRR – в пасивному періоді ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), SDNNi – в денному ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) і нічному ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) періодах, pNN50 – в активному періоді ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), HRVTI – вдень ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), LF – в активному ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ) і пасивному ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) періодах. Рівень температури тіла прямо корелював з індексом централізації IC вдень ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ) і вночі ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та співвідношенням LF/HF в пасивному періоді ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено зв'язки між змінами ліпідного спектру та показниками ВСР: рівень загального холестерину зворотно корелював із співвідношенням LF/HF в активному періоді ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ); рівень ЛПВЩ прямо корелював із SDNNi ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), TP ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та негативно – із SI ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ) в пасивному періоді.

Показники загальної ВСР і спектральні характеристики корелювали із структурно-функціональними змінами міокарда за даними ЕХО-КС. Так, в активному періоді rMMSD прямо корелював із КДІ ЛШ ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ) і КСІ ЛШ ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ); виявлено негативний кореляційний зв'язок між IC та ІММ ЛШ ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ), КДР ЛШ ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ЛШ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ЛШ ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ), КСО ЛШ ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ЛШ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ) та КСІ ЛШ ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ); співвідношенням LF/HF і розмірами ЛП ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ), КДР ЛШ ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ЛШ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ЛШ ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), КСО ЛШ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ЛШ ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) та КСІ ЛШ ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ).



В пасивному періоді виявлено помірний негативний кореляційний зв'язок між SDNNi та КДР ЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ) і КДО ЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ); триангулярний індекс негативно корелював із КДР ЛШ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ), КСО ЛШ ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ); TP – з КДР ЛШ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ) і КДО ЛШ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлена зворотна залежність між змінами спектральних характеристик, що відображують ступінь активації симпатичної ланки вегетативного балансу в пасивному періоді, та лінійно-об'ємними розмірами ЛШ: VLF і КДР ЛШ ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ); LF і КДР ЛШ ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), КСО ЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ), КДІ ЛШ ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), КСІ ЛШ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ). ФВ ЛШ помірно корелювала із mRR ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ) і TP ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ) в пасивному періоді; ІММ ЛШ негативно корелював із mRR ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), TP ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) та VLF ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ) в пасивному періоді.

Встановлено помірні прямі кореляційні зв'язки між значенням SI в пасивному періоді і структурними змінами міокарда ЛШ: КДР ЛШ ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ), КСО ЛШ ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ), КДІ ЛШ ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ), КСІ ЛШ ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ) та ІММ ЛШ ( $r=+0,73$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ІХС та НП, порівняно з хворими на ІХС без НП, за даними добового моніторингу ЕКГ спостерігалось зниження загальної ВСР у поєднанні із значним підвищенням активності симпатичного відділу ВНС на тлі інтоксикації, гіпоксії та системних запальних змін. Встановлені кореляційні зв'язки свідчать про вплив гострого системного запального процесу при НП на стан кардіогемодинаміки, розвиток аритмічних, ішемічних змін в міокарді та порушень у стані вегетативної регуляції серця у хворих на ІХС.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах [186-190].

**РОЗДІЛ 5**  
**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО**  
**ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ З КЛІНІКО-**  
**ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ОЦІНКА ЇХ**  
**ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ**  
**ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ**  
**ПНЕВМОНІЮ**

5.1 Стан системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі негоспітальної пневмонії

За результатами нашого дослідження було встановлено, що показники імунозапальної активації і дисфункції ендотелію в основній групі та групах порівняння статистично значуще переважали контрольне значення (табл. 5.1) і були найвищими у хворих на ІХС із НП. Так, рівень вчС-РП у хворих з НП був у 7 разів, з ІХС – у 3,9 раза, ІХС та НП – у 8 разів, рівень неоптерину у хворих з НП – в 1,64 раза, з ІХС – в 1,77 раза, ІХС та НП – у 2,11 раза, рівень РАРР-А у хворих з НП – у 2 рази, з ІХС – у 3 рази, ІХС та НП – у 3,58 раза вищий за контрольне значення ( $p < 0,05$ ). За рівнем NT-proBNP групи також суттєво розрізнялись між собою: порівняно з групою контролю в групі хворих на НП цей показник був вищий в 1,62 раза, в групі хворих на ІХС – у 2,19 раза, в основній групі – у 14,13 раза ( $p < 0,05$ ).

Рівень вчС-РП був найвищим у пацієнтів основної групи і групи хворих з НП (відповідно у 2,5 та 1,79 раза більше порівняно з хворими на ІХС;  $p < 0,05$ ), що пояснюється наявністю гострого запального процесу у цієї категорії хворих. Це також підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між рівнем вчС-РП і ШОЕ ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1 – Особливості змін показників імунзапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС на тлі НП, Me (Q25;Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Хворі на ІХС із НП (n=60)	Група 2 Хворі на ІХС без супутньої НП (n=30)	Група 3 Хворі на НП без супутньої 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).				

За рівнем неоптерину групи також суттєво відрізнялись одна від одної. Найвищий рівень цього біомаркера спостерігався у пацієнтів основної групи і переважав аналогічний показник у групах порівняння: на 19,11% – групу з ІХС, на 28,68% – групу з НП (p<0,05). Виявлений помірний 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, а також прямі кореляційні зв'язки між концентрацією неоптерину і рівнями креатиніну (r=+0,56; p<0,05), сечовини (r=+0,46; p<0,05) та негативний – зі ШКФ (r=-0,57; p<0,05). В той же час кореляції між класом ризику летального наслідку за кількістю балів PSI/PORT та рівнем вчС-РП не виявлено.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня неоптерину з концентрацією вчС-РП ( $r=+0,40$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про наявність синергізму між неоптерином і ступенем прозапальної активації у хворих на ІХС із супутньою НП.

Рівень 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 ( $p<0,05$ ). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вчС-РП і 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 і переважав аналогічний показник у хворих на ІХС в 6,44 раза та у хворих на НП – у 8,74 раза ( $p<0,05$ ). З метою більш коректного порівняння проведено додатковий аналіз значень рівнів NT-proBNP у хворих основної групи та у пацієнтів з ІХС без НП в залежності від стадії серцевої недостатності (СН) за Стражеском-Василенком (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Особливості змін рівнів NT-proBNP у хворих на ІХС на тлі НП в залежності від стадії серцевої недостатності, Me (Q25;Q75)

Група 1		Група 2	
Хворі на ІХС із НП		Хворі на ІХС без супутньої НП	
СН I ст (n=23)	СН II-A ст. (n=37)	СН I ст. (n=12)	СН II-A ст. (n=18)
12,17* (8,34; 42,17)	57,05* (24,46; 87,11)	3,61 (3,61; 7,36)	21,10 (7,71; 35,21)
Примітка. * - вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС без НП ( $p<0,05$ ).			

Рівень NT-proBNP у хворих в обох групах суттєво відрізнявся в залежності від стадії СН і підвищувався зі зростанням ступеня прогресування

СН, однак у хворих основної групи значення цього показника суттєво перевищували такий у хворих на ІХС без супутньої пневмонії: у пацієнтів із СН І ст. – у 3,37 раза, із СН II-А ст. – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив гострого запального процесу на перебіг серцевої недостатності у хворих на ІХС і може мати несприятливе прогностичне значення.

За результатами кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між рівнем NT-проBNP та ступенем тяжкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, однак встановлено, що рівень NT-проBNP прямо корелював із ЧСС ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,05$ ) і ЧДР ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, ІХС на тлі НП супроводжується значним підвищенням рівнів вчСР-П, неоптерину, PAPP-A та NT-проBNP. Встановлені прямі кореляційні зв'язки рівня вчСР-П з концентрацією неоптерину і PAPP-A свідчать про патогенетичний взаємозв'язок імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС після перенесеної НП.

5.2 Взаємозв'язок маркерів прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, аритмічних, ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

Для оцінки взаємозв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції із структурно-функціональними змінами міокарда, ішемічними і вегетативними порушеннями нами було проведено кореляційний аналіз.

Дані про взаємозв'язок маркерів прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції і структурно-функціональними змінами міокарда наведено в табл.

5.3.

Таблиця 5.3 – Взаємозв'язок маркерів прозапальної активації, дисфункції ендотелію і серцевої недостатності зі структурно-функціональними показниками серця у хворих на ІХС на тлі НП, г

Показник, одиниці вимірювання	вчС-РП, мг/л	Неоптерин, мМоль/л	РАРР-А, мкг/мл	NT-proBNP, пмоль/л
1	2	3	4	5
Ао, см	-0,12	-0,23	+0,49*	+0,18
ЛП, см	+0,04	+0,39*	+0,29	+0,63*
КДР ЛШ, см	-0,05	-0,08	+0,67*	+0,19
КСР ЛШ, см	+0,07	-0,13	+0,60*	+0,18
КДО ЛШ, мл	-0,06	-0,08	+0,63*	+0,19
КСО ЛШ, мл	+0,09	-0,13	+0,55*	+0,18
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	-0,07	-0,01	+0,53*	+0,31
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	0,05	-0,18	+0,51*	+0,15
ТМШП, см	+0,21	-0,59*	-0,06	+0,19
ТЗСЛШ, см	+0,27	+0,12	-0,19	+0,06
ММ ЛШ, г	-0,02	-0,06	+0,51*	+0,39*
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	+0,02	+0,06	+0,20	+0,46*
ВТС ЛШ	+0,17	+0,04	-0,53*	-0,08
ФВ, %	-0,18	+0,02	-0,53*	-0,50*
ФУСВ, %	-0,43*	-0,55*	+0,05	+0,01
ПШд, см	+0,16	+0,10	-0,03	+0,70*
ППд, мм	-0,02	+0,20	+0,63*	+0,65*
VE	+0,33	+0,31	-0,20	+0,14

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
A	-0,89*	+0,52*	-0,89*	+0,33
VE/VA	+0,08	-0,65*	-0,04	-0,69*
IVRT, мс	+0,02	-0,33	-0,33	+0,05
КДТ, мм рт ст.	-0,08	+0,05	+0,33	-0,14
СТЛА, мм рт ст	-0,22	-0,11	-0,04	+0,55*
Примітка. * - статистично вірогідний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).				

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що рівень вчС-РП негативно корелював із таким показником скоротливої здатності міокарда, як ФУСВ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), водночас вірогідного зв'язку між концентрацією вчС-РП і ФВ ЛШ, показниками діастолічної функції міокарда, а також лінійно-об'ємними розмірами серця не виявлено.

Рівень неоптерину прямо корелював із розмірами ЛП ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) і показниками систолічної і діастолічної функції міокарда ЛШ: встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили із швидкістю пізнього наповнення ЛШ ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ) та від'ємний – із співвідношенням VE/VA ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ) і ФУСВ ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляції між рівнем цього біомаркера та розмірами лівого і правого шлуночків не виявлено.

Рівень PAPP-A у хворих на ІХС із НП прямо корелював із діаметром аорти ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ), розміром ПП ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та лінійно-об'ємними розмірами ЛШ: КДР ( $r = +0,67$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), ММ ЛШ ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ), КСО ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,05$ ), КСІ ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено негативний кореляційний зв'язок помірної сили між концентрацією PAPP-A і ФВ ЛШ ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ).

Рівень NT-proBNP прямо корелював із ММ ЛШ ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та ІММ ЛШ ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлені помірні прямі кореляційні зв'язки між

ступенем підвищення NT-proBNP і розмірами ЛП ( $r=+0,63$ ;  $p<0,05$ ), ПШ ( $r=+0,70$ ;  $p<0,05$ ), ПП ( $r=+0,65$ ;  $p<0,05$ ), СТЛА ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ) та негативні – із ФВ ЛП ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ) і співвідношенням VE/VA ( $r= -0,64$ ;  $p<0,05$ ).

Результати кореляційного аналізу між маркерами прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції, серцевої недостатності та показниками варіабельності серцевого ритму наведено в табл. 5.4

Таблиця 5.4 – Взаємозв'язок маркерів прозапальної активації, дисфункції ендотелію, серцевої недостатності з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС на тлі НП, r

Показник, одиниці вимірювання	вчС-РП, мг/л	Неоптерин, мМоль/л	РАРР-А, мкг/мл	NT-proBNP, пмоль/л
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	-0,04	-0,10	-0,34	+0,29
SDNNi, мс	-0,16	-0,04	-0,10	+0,57*
rMSSD, мс	-0,26	+0,05	-0,23	+0,34
pNN50,%	-0,37*	-0,06	-0,17	+0,23
HRVTI, у.о.	-0,48*	-0,07	+0,13	+0,64*
TP, мс <sup>2</sup>	-0,37*	-0,01	-0,15	+0,72*
ULF, мс	-0,08	+0,05	-0,19	+0,83*
VLF, мс	-0,05	+0,07	-0,13	+0,77*
LF, мс	-0,16	-0,10	-0,11	+0,48*
LFn, н.о.	+0,35	+0,05	+0,27	+0,12
HF, мс	-0,48*	-0,17	+0,11	+0,13
HFn, н.о.	-0,34	-0,05	-0,27	-0,01



Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
LF/HF	+0,29	-0,14	+0,45*	-0,16
IC, у.о.	+0,39*	+0,07	+0,25	-0,10
SI, у.о.	+0,10	+0,26	-0,20	-0,24
Пасивний період				
mRR, мс	+0,01	+0,06	-0,25	+0,57*
SDNNi, мс	-0,17	+0,11	-0,18	+0,58*
rMSSD, мс	-0,12	+0,31	-0,36*	+0,03
pNN50,%	-0,15	+0,24	-0,45*	+0,13
HRVTI, у.о.	-0,04	+0,22	-0,37*	+0,67*
TP, мс <sup>2</sup>	-0,19	+0,03	-0,13	+0,06
ULF, мс	-0,04	+0,43*	-0,31	+0,50*
VLF, мс	-0,13	-0,02	-0,19	+0,02
LF, мс	-0,20	-0,11	+0,03	+0,48*
LFn, н.о.	+0,16	-0,35	+0,18	+0,08
HF, мс	-0,21	+0,05	+0,02	-0,09
HFn, н.о.	-0,23	+0,02	-0,07	-0,05
LF/HF	-0,06	-0,18	-0,09	-0,16
IC, у.о.	-0,04	-0,31	+0,22	-0,09
SI, у.о.	+0,05	-0,22	+0,10	-0,27
Примітка. * - статистично вірогідний кореляційний зв'язок (p<0,05).				

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що рівень вчС-РП негативно корелював із показниками загальної варіабельності в денному періоді: PNN50% ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), HRVTI ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ) і TP ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) та показником парасимпатичної активності HF ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ). В пасивному періоді вірогідного кореляційного зв'язку між концентрацією вчС-РП та часовими і спектральними показниками ВСР не виявлено. Рівень

неоптерину прямо корелював із показником ULF в пасивному періоді ( $r=-+0,43$ ,  $p<0,05$ ), інших зв'язків з показниками ВСР не виявлено.

Встановлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією PAPP-A та показниками загальної варіабельності серцевого ритму RMSSD ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), pNN50 ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ) і HRVTI ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) в пасивному періоді, та прямий кореляційний зв'язок середньої сили із співвідношенням LF/HF в активному періоді ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ).

Рівні NT-proBNP прямо корелювали із показниками загальної варіабельності і симпатичного спектру: SDNNi в денному ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ) і нічному ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ) періодах, триангулярним індексом HRVTI вдень ( $r=+0,64$ ;  $p<0,05$ ) і вночі ( $r=+0,67$ ;  $p<0,05$ ), TP в активному ( $r=+0,72$ ;  $p<0,05$ ) періоді; спектральними показниками ULF в активному ( $r=+0,83$ ;  $p<0,05$ ) і пасивному ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ) періодах, VLF ( $r=+0,77$ ;  $p<0,05$ ) в денному періоді, LF в пасивному періоді ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз виявив 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.

Таким чином, у хворих на ІХС із супутньою НП виявлено кореляційні зв'язки між маркерами прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції і серцевої недостатності зі структурно-функціональними, ішемічними змінами міокарда і порушеннями вегетативної регуляції серцевої діяльності. Найбільший зв'язок із змінами лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка мало збільшення концентрації PAPP-A; із розміром лівого передсердя, правих камер і СТЛА – зростання концентрації NT-proBNP; розвиток діастолічної дисфункції асоціювався із підвищенням рівня неоптерину крові, а порушення глобальної скоротливої здатності серця – із усіма біомаркерами. Показники ВСР найбільш суттєво пов'язані з рівнем NT-proBNP.

### 5.3 Прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

Після виписки зі стаціонару за хворими основної групи здійснювали амбулаторний нагляд. За результатами нашого дослідження виявлено, що 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 та частотою виникнення серцево-судинних подій не виявлено ( $\chi^2=1,0666$ ;  $df=3$ ;  $p>0,05$ ).

З метою подальшого аналізу пацієнтів основної групи додатково розподілено на 2 підгрупи: пацієнти, які досягли кінцевих точок (підгрупа 1), та пацієнти, які не мали протягом року спостереження повторних госпіталізацій або ускладнень (підгрупа 2). Клінічна характеристика обох підгруп наведена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Клінічна характеристика підгруп пацієнтів з ІХС після перенесеної НП в залежності від клінічного наслідку протягом 1 року спостереження

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки (n=15)	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки (n=45)
1	2	3
Вік, роки	66 (62; 74)	72 (66; 75)
Чоловіки (абс./ %)	5 (33,33%)	27 (60,00%)
Жінки (абс./%)	10 (66,67%)	18 (40,00%)

Продовження таблиці 5.5

1	2	3
Артеріальна гіпертензія (абс./%)	12 (80,00%)	38 (80,85%)
СН I ст. (абс./%)	6 (40,00%)	17 (37,78%)
СН II-A ст. (абс./%)	9 (60,00%)	28 (62,22%)
Цукровий діабет 2 типу (абс./%)	1 (6,67%)	9 (20,00%)
Ожиріння (абс./ %)	5 (33,33%)	16 (35,56%)
Тютюнопаління (абс./%)	1 (6,67%)	11 (24,44%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,00 (26,61; 31,04)	26,81 (25,27; 31,85)
PSI/PORT, бали	72,50 (62,00; 76,00)	71,50 (64,00; 83,50)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 (p<0,05);		
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) або абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

Хворі підгрупи 2 були дещо старші за віком, однак різниця не досягла рівня статистичної вірогідності. Пацієнти обох підгруп відрізнялись за гендерним складом: в групі пацієнтів, які досягли кумулятивної кінцевої точки, переважали жінки, однак розбіжності не мали статистичної значущості ( $\chi^2=2,232$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Обидві підгрупи були зіставними за частотою реєстрації артеріальної гіпертензії, стадіями серцевої недостатності та кількістю балів за шкалою PSI/PORT. Ожиріння реєструвалось в обох підгрупах з однаковою частотою, групи не відрізнялись між собою за ІМТ; в підгрупі 2, порівняно з підгрупою 1, переважала частота реєстрації таких факторів ризику, як цукровий діабет і тютюнопаління, однак рівня статистичної значущості відмінності між групами не досягли (F=0,426 та F=0,262 відповідно;  $p>0,05$ ).

Особливості клініко-лабораторних змін у хворих обох підгруп наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Особливості клініко-лабораторних змін у хворих на ІХС після перенесеної НП в залежності від клінічного наслідку протягом 1 року спостереження

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки (n=15)	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки (n=45)
1	2	3
Задишка (абс/%)	13 (86,67%)	43 (93,33%)
Ангінозний біль (абс/%)	6 (40,00%)	18 (40,00%)
Порушення серцевого ритму (абс/%)	9 (60,00%)	19 (42,22%)
Екстрасистолія (абс/%)	5 (33,33%)*	5 (11,11%)
Фібриляція передсердь (абс/%)	4 (26,67%)	14 (31,11%)
Температура тіла, °С	37,80 (36,90; 37,90)	37,35 (36,78; 38,28)
Сатурація кисню, %	98,00 (95,50; 98,50)	96,50 (95,00; 98,00)
САТ, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 160,00)	130,00 (120,00; 150,00)
ДАТ, мм рт.ст	90,00 (80,00; 95,00)*	80,00 (80,00; 90,00)
ЧСС, уд. за хв	110,00 (96,00; 125,00)	88,00 (80,00; 100,00)
ЧДР, за хв	20,00 (18,00; 24,00)	20,00 (18,00; 24,00)

Продовження таблиці 5.6

1	2	3
Лейкоцити, $\times 10^9$	6,40 (4,80; 6,80)*	5,60 (4,75; 8,23)
ПЯ нейтрофіли, %	3,00 (3,00; 4,00)*	3,00 (2,00; 5,25)
ШОЕ, мм/год.	27,15 $\pm$ 3,59*	23,05 $\pm$ 2,20
Глюкоза крові, ммоль/л	4,30 (3,90; 4,80)*	4,80 (4,20; 5,33)
Креатинін крові, мкмоль/л	116,00 (95,50; 124,00)*	103,00 (93,50; 129,50)
ШКФ, мл/хв.	58,11 (55,19; 58,95)	59,13 (45,60; 81,68)
ЗХС, ммоль/л	4,54 $\pm$ 0,32	5,02 $\pm$ 0,17
ТГ, ммоль/л	1,10 (0,96; 1,36)*	1,53 (1,17; 1,92)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,40 (1,18; 1,61)	1,14 (1,01; 1,30)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,06 $\pm$ 0,18	3,95 $\pm$ 0,12
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 ( $p < 0,05$ );		
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ) або $M \pm m$ залежно від характеру розподілу даних, або у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

Задишка та ангінозний біль спостерігались у пацієнтів обох підгруп з однаковою частотою. У пацієнтів, які в подальшому мали несприятливі серцево-судинні події, дещо частіше спостерігались порушення ритму, екстрасистолія в них реєструвалась у 3 рази частіше ( $\chi^2=2,560$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ), частота реєстрації фібриляції передсердь була однаковою в обох підгрупах. За рівнями температури тіла, сатурації кисню, ЧСС і ЧДР підгрупи не відрізнялись між собою, ДАТ був вірогідно вищим у хворих підгрупи 1 на 12,5% ( $p < 0,05$ ), за рівнем САТ підгрупи були зіставними.

Пацієнти, які досягли кумулятивної кінцевої точки, мали вірогідно вищий рівень лейкоцитів на 14,29%, ШОЕ – на 17,79%, креатиніну крові – на 12,62%, рівень глюкози в них був вірогідно нижчий на 10,42 ( $p < 0,05$ ), що

пов'язане з меншою кількістю хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу в цій підгрупі. За основними показниками ліпідограми хворі обох підгруп не відрізнялись вірогідно одна від одної.

Зміни структурно-функціональних показників серця у пацієнтів обох підгруп наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7 – Структурно-функціональні показники серця за даними ЕХО-КС у хворих на ІХС після перенесеної НП в залежності від клінічного наслідку протягом 1 року спостереження

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки, n=15	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки, n=45
1	2	3
ЛП, см	4,30 (3,93; 4,35)	4,00 (3,80; 4,20)
КДР ЛШ, см	5,70 (5,30; 6,70)	5,00 (4,75; 6,00)
КСР ЛШ, см	3,30 (3,20; 4,80)	3,30 (3,10; 4,70)
КДО ЛШ, мл	181,34±18,05	147,95±10,30
КСО ЛШ, мл	44,13 (40,96; 107,79)	44,13 (37,92; 102,36)
КДІ ЛШ	80,63 (66,41; 119,33)	59,03 (52,76; 91,16)
КСІ ЛШ	29,06 (18,81; 50,95)	22,49 (17,31; 53,55)
ТМШП, см	1,20 (1,15; 1,25)	1,20 (1,20; 1,30)

Продовженн таблиці 5.7

1	2	3
ТЗСЛШ, см	1,20 (1,20; 1,22)	1,20 (1,10; 1,30)
ВТС	0,41±0,02	0,46±0,01
ММ ЛШ,г	282,00 (226,00; 353,75)	245,00 (227,00; 280,00)
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	115,00 (110,00; 161,00)	133,00 (111,00; 144,50)
ФВ, %	44,00 (32,50; 51,00)	45,00 (40,00; 50,00)
ФУСВ, %	15,53±0,88	14,03±0,55
ПШ, см	1,80 (1,71; 2,15)	2,00 (1,70; 2,30)
ПП, мм	40,00 (37,00; 45,50)*	38,00 (36,50; 40,50)
VE/VA	0,71 (0,67; 0,73)	0,71 (0,65; 0,77)
IVRT, мс	108,00 (101,50; 119,00)	108,00 (101,00; 121,00)
КДТ, мм рт ст.	23,27 (22,23; 24,31)	22,96 (21,86; 27,06)
ІЖ	0,20±0,02	0,27±0,02
СТЛА, мм рт ст.	20,00±2,55	21,54±1,51
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 (p<0,05)		
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) або M±m залежно від характеру розподілу даних.		

За результатами ЕХО-КС виявлено, що пацієнти, у яких в подальшому були зареєстровані несприятливі кардіоваскулярні події, мали тенденцію до збільшення лінійно-об'ємних показників серця: ЛП, КДР ЛШ, КДО ЛШ та КДІ ЛШ, а розміри ПП в них були вірогідно вищими на 5,26% (p<0,05)



порівняно з пацієнтами, які не мали в подальшому ускладнень. За показниками систолічної і діастолічної функції підгрупи суттєво не відрізнялись одна від одної.

Результати добового моніторування ЕКГ за Холтером наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8 – Результати добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС після перенесеної НП в залежності від клінічного наслідку протягом 1 року спостереження, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки (n=15)	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки (n=45)
Середньодобова ЧСС, за 1 хв.	82,00 (78,75; 83,75)*	74,00 (69,00; 78,00)
Середня ЧСС в активному періоді, за 1 хв	86,50 (85,00; 91,00)*	80,00 (73,00; 85,00)
Середня ЧСС в пасивному періоді, за 1 хв.	73,00 (69,25; 76,75)	66,00 (62,00; 69,00)
Загальна тривалість тахікардії за добу, хв.	232,50* (152,50; 454,50)	122,00 (41,00; 242,00)
Шлуночкова екстрасистоля, всього за добу	148,00 (64,00; 955,00)	109,50 (48,00; 330,50)
Суправентрикулярна екстрасистоля, всього за добу	1130,50 (82,75; 2615,50)	548,00 (162,75; 1601,50)
Тривалість депресії сегмента ST, хв. за добу	25,50* (5,00; 54,00)	19,00 (3,00; 23,00)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	183,50 (158,25; 210,50)	139,00 (109,00; 199,00)
Примітка. * – вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 (p<0,05)		

За результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером пацієнти підгрупи 1 мали вірогідно вищу середньодобову ЧСС на 10,81% та ЧСС в денний період на 8,13%, тенденцію до збільшення ЧСС в нічному періоді, загальна тривалість тахікардії протягом доби в них була вірогідно вищою на 90,57%, а тривалість депресії сегмента ST – на 34,21% ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими підгрупи 2. Також у хворих, які в подальшому мали кардіоваскулярні ускладнення, спостерігалась тенденція до збільшення добової кількості суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол, але розбіжності між групами не досягли рівня статистичної вірогідності.

Зміни спектральних показників ВСР у хворих на ІХС на тлі НП за результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером наведено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9 – Зміни спектральних показників ВСР у хворих на ІХС на тлі НП за результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки, n=15	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки, n=45
1	2	3
Активний період		
mRR, мс	705,00 (682,00; 713,00)*	768,00 (686,00; 828,00)
SDNNi, мс	35,70 (24,40; 55,10)*	42,60 (32,75; 52,10)
rMSSD, мс	13,00 (12,00; 23,00)	20,00 (11,00; 40,50)
pNN50, %	1,10 (0,30; 6,00)	2,00 (0,30; 10,40)
HRVTI, у.о.	16,80 (16,10; 33,80)*	22,70 (16,05; 27,75)
TP, мс <sup>2</sup>	1246,00 (523,00; 3023,00)*	1734,00 (1058,50; 2640,50)

Продовження таблиці 5.9

1	2	3
ULF, мс	523,00 (204,00; 1015,00)*	543,00 (334,50; 828,50)
VLF, мс	548,00 (195,00; 1323,00)*	707,00 (432,00; 1215,50)
LF, мс	139,00 (62,00; 335,00)*	188,00 (133,50; 368,00)
LFn, н.о.	68,50 (50,20; 79,50)	74,80 (64,75; 77,75)
HF, мс	62,00 (36,00; 71,00)*	125,00 (40,00; 214,50)
HFn, н.о.	31,50 (20,50; 49,80)	26,50 (23,13; 35,28)
LF/HF	2,20 (1,00; 3,90)	3,20 (1,80; 3,60)
IC, у.о.	10,10 (4,20; 19,20)	10,30 (6,10; 17,10)
SI, у.о.	67,00 (60,00; 102,00)*	62,00 (30,50; 73,50)
Пасивний період		
mRR, мс	846,00 (792,00; 859,00)*	923,00 (840,50; 950,00)
SDNNi, мс	43,30 (27,60; 46,10)	43,40 (30,90; 52,15)
rMSSD, мс	22,00 (13,00; 23,00)*	25,00 (17,00; 36,50)
pNN50, %	3,10 (0,70; 3,50)	4,00 (0,80; 7,05)
HRVTI, у.о.	16,90 (12,60; 18,00)	18,40 (15,05; 20,00)
TP, мс <sup>2</sup>	1724,00 (711,00; 2114,00)*	1804,00 (834,25; 2391,50)
ULF, мс	471,00 (274,00; 649,00)	257,00 (178,50; 435,00)
VLF, мс	860,00 (309,00; 1026,00)	998,00 (431,50; 1382,50)
LF, мс	358,00 (74,00; 363,00)*	346,00 (133,50; 625,50)
LFn, н.о.	73,80 (62,00; 75,60)	62,70 (47,40; 77,85)
HF, мс	82,00 (54,00; 129,00)*	146,00 (88,50; 420,00)
HFn, н.о.	26,20 (24,40; 38,00)	32,80 (21,85; 49,25)
LF/HF	2,80 (1,60; 3,10)	3,50 (1,70; 3,60)
IC, у.о.	9,50 (7,10; 15,70)	6,70 (3,30; 12,80)
SI, у.о.	72,00 (37,00; 97,00)*	51,00 (29,00; 70,50)
Примітка. * – вірогідність різниці показників у хворих основної групи порівняно з хворими на ІХС без НП (p<0,05).		

За результатами аналізу часових характеристик ВСР (табл. 5.8) встановлено, що для пацієнтів підгрупи 1 було характерне зниження загальної варіабельності серцевого ритму як в денному, так і в нічному періодах: вірогідне зменшення TP вдень на 28,14% і вночі на 4,43%, SDNN і триангулярного індексу вдень – на 16,99% і 25,99% ( $p < 0,05$ ) та тенденція до зниження цих показників вночі порівняно з хворими підгрупи 2. Під час аналізу спектральних показників ВСР виявлено, що в денному періоді у пацієнтів, які мали в подальшому серцево-судинні ускладнення, спостерігалось зниження як LF (на 26,06%;  $p < 0,05$ ) і VLF (на 22,49%;  $p < 0,05$ ), так і HF (на 50,04%;  $p < 0,05$ ) та вірогідне збільшення показника SI на 8,06% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про послаблення регулюючої ролі вегетативної нервової системи в активному періоді. В пасивному періоді, за даними аналізу спектральних показників, у пацієнтів підгрупи 1, порівняно з хворими підгрупи 2, виявлено значне зниження тону парасимпатичного відділу ВНС: вірогідне зниження HF на 43,84%, збільшення LF на 17,70%, стрес-індексу – на 41,18% та тенденція до зростання індексу централізації, що свідчить про підвищення тону симпатичної ланки вегетативної нервової регуляції в нічному періоді.

Таким чином, для хворих, які досягли кумулятивної кінцевої точки, було властиве збільшення загальної тривалості тахікардії на тлі підвищення тону симпатичної ланки ВНС та зниження загальної ВСР, що асоціювалось з більшою частотою реєстрації аритмічних порушень і збільшенням тривалості депресії сегмента ST.

Динаміка рівнів біомаркерів у хворих на ІХС, що перенесли НП в залежності від клінічного наслідку наведена в табл. 5.10.

Таблиця 5.10 – Динаміка рівнів біомаркерів у пацієнтів з ІХС після перенесеної НП, Ме (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)

Показник, одиниці вимірювання		Підгрупа 1 Хворі, які досягли кумулятивної кінцевої точки, n=15	Підгрупа 2 Хворі, у яких не зафіксовано кінцевої точки, n=45
1		2	3
вчС-РП, мг/л	На початку дослідження	8,00 (4,00; 9,00)	8,00 (4,00; 9,50)
	Через 1 місяць	5,00   (4,00; 5,00)	3,00 (1,00; 8,00)
Неоптерин, мМоль/л	На початку дослідження	16,13* (10,87; 30,60)	11,56 (8,14; 20,90)
	Через 1 місяць	11,12 #   (8,06; 26,28)	9,26# (8,13; 16,70)
РАРР-А, мкг/мл	На початку дослідження	0,48* (0,33; 0,56)	0,34 (0,28; 0,52)
	Через 1 місяць	0,32   (0,27; 0,39)	0,24 (0,07; 0,43)
NT-proBNP, пмоль/л	На початку дослідження	64,5* (51,44; 150,85)	34,94 (14,34; 73,28)
	Через 1 місяць	43,54 #   (32,05; 100,73)	16,37 # (7,50; 42,29)
<p>Примітка 1. * – вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 на початку дослідження (p&lt;0,05);</p> <p>Примітка 2.   - вірогідність різниці показників у хворих підгрупи 1 порівняно з хворими підгрупи 2 через 1 місяць від початку дослідження (p&lt;0,05);</p> <p>Примітка 3. # - вірогідність різниці показників порівняно з початковим вимірюванням (p&lt;0,05).</p>			

На початок дослідження пацієнти обох підгруп не відрізнялись одна від одної за рівнем вчСР-П, в той час як рівні неоптерину і PAPP-A були вірогідно вищими у пацієнтів підгрупи 1 на 39,53% і 41,18% відповідно ( $p < 0,05$ ). Концентрація NT-proBNP у сироватці крові у пацієнтів основної групи, які в подальшому мали несприятливі серцево-судинні події, також була вірогідно вищою і переважала аналогічний показник у хворих підгрупи 2 на 84,6% ( $p < 0,05$ ), хоча групи на початку дослідження вірогідно не відрізнялись одна від одної за стадією серцевої недостатності за Стражеском-Василенком ( $\chi^2 = 0,024$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,05$ ).

При повторному дослідженні через 1 місяць спостерігалось зниження рівнів всіх 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 істотно – на 62,50%, 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%, 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% ( $p < 0,05$ ).

Рівень NT-proBNP вірогідно знизився протягом місяця у пацієнтів обох підгруп, але зниження виявилось більш суттєвим у пацієнтів, які в подальшому не мали несприятливих серцево-судинних подій (на 53,15% проти 32,49% у хворих, що досягли кінцевих точок,  $p < 0,05$ ). Через 1 місяць спостереження концентрація NT-proBNP у пацієнтів підгрупи 1 залишалась вірогідно вищою у 2,66 рази порівняно з хворими підгрупи 2 ( $p < 0,05$ ).

Зниження рівнів біомаркерів прозапальної активності в обох підгрупах можна пояснити тим, що протягом 1 місяця відбувається згасання гострого

запального процесу після перенесеної НП. Проте більш високий рівень маркерів системного запалення, нестабільності атероми і серцевої недостатності у пацієнтів, які в подальшому мали серцево-судинні події, може свідчити про несприятливий вплив гострого запального процесу після перенесеної НП на перебіг ІХС.

Отже, ІХС на тлі НП супроводжується підвищенням рівнів вчСР-П, неоптерину, PAPP-A і NT-proBNP як на початку захворювання, так і протягом 1 місяця спостереження, що може асоціюватись із несприятливим перебігом захворювання при більш тривалому спостереженні. Тому з метою виявлення незалежних предикторів досягнення кумулятивної кінцевої точки та створення прогностичної моделі перебігу ІХС після НП був проведений дискримінантний аналіз.

За результатами дослідження, кумулятивної кінцевої точки досягли 15 (25%) пацієнтів (підгрупа 1), до підгрупи 2 увійшло 45 (75%) пацієнтів, які не мали протягом року спостереження повторних госпіталізацій або ускладнень. В якості кумулятивної кінцевої точки враховували усі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, включаючи раптову коронарну смерть, а також випадки порушень ритму і провідності, декомпенсацію серцевої недостатності і госпіталізацію з приводу однієї або декількох вищеназваних причин.

У межах математичного моделювання прогнозу у хворих на ІХС, які перенесли НП, використовували дискримінантний аналіз, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних параметрів була застосована процедура покрокового включення змінних. Ці клініко-лабораторні та інструментальні ознаки були оцінені шляхом розрахунку значень Wilks' Lambda.

Відповідно до отриманих даних, найбільшу дискримінаційну здатність у межах прогнозування ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 1 року спостереження мали такі показники: рівні неоптерину, PAPP-A, NT-proBNP, розміри ЛП, КДІ, КСІ, SІ в денному і нічному періодах та загальна варіабельність ВНС в пасивному періоді. Результати

дискримінантного аналізу Фішера прогнозу розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС на тлі НП наведено в табл. 5.11.

Таблиця 5.11 – Результати дискримінантного аналізу Фішера прогнозу розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС на тлі НП

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F-величина	Рівень значущості
Неоптерин	0,519	0,769	5,981	0,024
РАРРА	0,560	0,714	8,029	0,010
NT-proBNP	0,907	0,695	8,759	0,008
КДІ	0,995	0,765	8,317	0,008
КСІ	0,940	0,809	6,359	0,018
SI в денному періоді	0,756	0,717	6,725	0,019
TP в нічному періоді	0,628	0,797	4,580	0,046
SI в нічному періоді	0,996	0,735	7,556	0,012

Далі було цілеспрямовано проведено аналіз із вищезазначеними змінними, які мають найбільші дискримінантні здатності щодо прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеної НП у хворих на ІХС. В процесі аналізу з моделі був виключений показник SI в денному періоді, що не призвело до значущого зниження якості і раціональності моделі прогнозу (значення Wilks' Lambda склало 0,173;  $F=15,125$ ;  $p<0,001$ ).

На наступному етапі було проведено розрахунок канонічних коефіцієнтів для змінних. Дискримінантне рівняння, отримане для пацієнтів з ІХС на тлі НП, має такий вигляд:



$$0,046 \times X_1 - 0,040 \times X_2 - 0,009 \times X_3 - 0,047 \times X_4 - 5,798 \times X_5 - 0,012 \times X_6 + 5,22613 = 0, \quad (5.1)$$

- де  $X_1$  – кінцево-систоличний індекс, мл/м<sup>2</sup>;  
 $X_2$  – кінцево-діастолічний індекс, мл/м<sup>2</sup>;  
 $X_3$  – стрес-індекс в нічний період за даними добового моніторингу ЕКГ, ум.од;  
 $X_4$  – рівень неоптерину у сироватці крові, мМоль/л;  
 $X_5$  – плазмовий протеїн А, асоційований з вагітністю, мкг/мл;  
 $X_6$  – рівень NT-pro BNP, пмоль/л;  
5,22613 – константа дискримінації.

Інтерпретація результатів проводилася шляхом арифметичного обчислення значення функції: після проведення обстеження пацієнта, а саме: ЕХО-КС, добового моніторингу ЕКГ за Холтером, визначення активності біомаркерів, вищезазначені показники використовувалися для розрахунку значень дискримінантної функції. Пацієнт відноситься до групи високого ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій, 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. Результати верифікації отриманої моделі показали, що чутливість даного методу склала 85,71%, специфічність 94,73%, загальна інформативність методу – 90,22%.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС, за результатами покрокового дискримінантного аналізу, основними предикторами розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеної НП слід вважати збільшення КДІ і КСІ, зростання стрес-індексу в пасивному періоді, а також підвищення концентрації неоптерину, PAPP-A і NT-proBNP.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах [191, 192].

## РОЗДІЛ 6

### **КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКЗОГЕННОГО L-АРГІНІНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ**

6.1 Вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

З метою оптимізації лікування ІХС у хворих, які перенесли НП, було проаналізовано ефективність додавання препарату екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг ІХС, структурно-функціональні показники серця, варіабельність серцевого ритму та зміни біомаркерів прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції і серцевої недостатності. Для цього пацієнти основної групи методом рандомізації були поділені на 2 підгрупи: підгрупа А – 30 осіб, що отримували лише базисну терапію ІХС та НП згідно з чинними нормативними актами МОЗ; підгрупа Б – 30 осіб, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну за схемою. З метою проведення коректного аналізу впливу лікування на досліджувані показники динаміку змін рівнів біомаркерів у хворих на ІХС на тлі згасання гострого запального процесу оцінювали через 1 місяць, зміни структурно-функціональних показників серця та ВСР – через 3 місяці від початку НП.

Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, які перенесли НП, наведена в табл. 6. 1.

Таблиця 6.1 – Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, які перенесли НП, Ме (Q25;Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А базисна терапія (n=30)		Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 3 місяці	на початку дослідження	через 3 місяці
1	2	3	4	5
Ао, см	3,40 (3,10; 3,60)	3,42 (3,30; 3,60)	3,30 (3,20; 3,50)	3,50 (3,30; 3,64)
ЛП, см	4,20 (3,80; 4,30)	4,10 (3,90; 4,45)	4,10 (3,90; 4,20)	4,16 (3,90; 4,35)
КДР ЛШ, см	5,25 (4,69; 6,00)	5,30 (4,60; 5,95)	5,20 (4,80; 5,70)	4,95 (4,69; 5,78)
КСР ЛШ, см	3,45 (3,05; 4,60)	3,40 (3,10; 4,38)	3,35 (3,10; 4,00)	3,34 (3,10; 3,75)
КДО ЛШ, мл	156,85 (101,85; 180,00)	160,11 (112,81;190,44)	131,58 (107,52;170,02)	123,81 (101,85;164,96)
КСО ЛШ, мл	49,28 (36,46; 97,40)	47,44 (37,92; 86,56)	47,44 (37,92; 70,60)	45,30 (37,92; 60,83)
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	73,15 (52,07; 90,61)	77,42 (53,18; 91,52)	70,70 (56,70; 90,19)	63,37 (53,78; 89,50)
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	25,72 (18,17; 50,85)	25,40 (18,59; 45,36)	25,44 (18,74; 35,29)	25,17 (19,09; 30,54)
ТМШП, см	1,20 (1,20; 1,26)	1,20 (1,20; 1,28)	1,20 (1,10; 1,30)	1,30 (1,20; 1,30)

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
ТЗСЛШ, см	1,20 (1,10; 1,30)	1,20 (1,13; 1,30)	1,22 (1,10; 1,30)	1,30 (1,20; 1,30)
ВТС ЛШ, у.о.	0,46 (0,40; 0,52)	0,47 (0,40; 0,52)	0,47 (0,41; 0,53)	0,48 (0,41; 0,54)
ММЛШ , г	283,68 (226,67; 340,02)	284,13 (213,26;349,22)	264,69 (231,20;312,15)	252,66 (223,43;299,89)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	139,48 (120,14; 163,25)	139,24 (111,90;170,57)	133,86 (120,16;168,89)	132,51 (122,19;165,52)
ФВ ЛШ, %	45,00 (35,00; 50,00)	46,50 (37,00; 51,00)	45,00 (40,00;47,00)	47,00* (45,00; 50,00)
ФУСВ, %	13,20 (11,65; 15,61)	14,40 (11,62; 16,85)	13,82 (11,72; 16,52)	14,72 (12,15; 17,16)
ПШд, см	1,95 (1,70; 2,50)	2,01 (1,80; 2,50)	2,00 (1,70; 2,20)	2,00 (1,80; 2,25)
ППд, мм	38,00 (35,00; 40,00)	38,00 (34,00; 40,00)	38,00 (37,00; 42,00)	38,00 (36,00; 42,00)
VE/VA	0,69 (0,67; 0,77)	0,72 (0,71; 0,79)	0,70 (0,53; 0,76)	0,76 (0,60; 0,76)
IVRT, мс	112,50 (108,00; 121,00)	114,00 (107,00;122,00)	108,00 (100,00;113,50)	112,50 (100,00;120,00)
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	22,93 (22,09; 24,11)	22,20 (21,83; 23,72)	21,13 (20,73; 23,13)	21,09 (20,22; 26,31)
ДЖМ, мм рт. ст./мл	0,22 (0,18; 0,28)	0,23 (0,19; 0,28)	0,20 (0,17; 0,27)	0,21 (0,18; 0,27)
СТЛА, мм рт.ст	17,00 (16,00; 20,00)	16,50* (14,50; 20,00)	18,00 (12,50; 24,00)	16,50* (13,00; 20,00)
Примітка.* - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05)				

У динаміці спостереження через 3 місяці у пацієнтів підгрупи Б виявлено тенденцію до зменшення КДО ЛШ, ММ та ІММ ЛШ, вірогідне підвищення ФВ ЛШ на 4,44% ( $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів підгрупи А, які отримували лише базисну терапію, вірогідної зміни ФВ ЛШ не відбулося, а КДО ЛШ мав тенденцію до збільшення. В обох підгрупах в динаміці лікування спостерігалось вірогідне зниження СТЛА, але в групі L-аргініну воно було більш значущим (8,33% проти 2,94%;  $p < 0,05$ ). Зміни інших структурно-функціональних показників серця у пацієнтів обох підгруп протягом лікування не досягли рівня статистичної вірогідності.

За результатами добового моніторування ЕКГ у пацієнтів обох підгруп в динаміці лікування спостерігалось зменшення ЧСС як в активному, так і в пасивному періодах, та середньодобової ЧСС (табл. 6.2), що можна пояснити згасанням гострого запального процесу в ході одужання від пневмонії.

Таблиця 6.2 – Динаміка змін результатів добового моніторування ЕКГ за Холтером в процесі лікування у хворих на ІХС, які перенесли НП, Me (Q25;Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А базисна терапія (n=30)		Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 3 місяці	на початку дослідження	через 3 місяці
1	2	3	4	5
Середньодобова ЧСС, за 1 хв.	76,00 (69,00; 72,00)	72,00 (71,00;78,00)	73,00 (66,50;80,00)	69,00 (65,50;75,00)
Середня ЧСС в денному періоді, за 1 хв.	82,00 (71,00;85,00)	81,00 (75,00; 84,00)	78,50 (72,50; 89,00)	76,00 (68,50; 80,50)

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5
Середня ЧСС в нічному періоді, за 1 хв.	69,00 (62,00; 76,00)	64,00 (63,00; 69,00)	66,00 (57,50; 70,00)	64,50 (57,00; 67,50)
Загальна тривалість тахікардії за добу, хв.	165,00 (57,50; 245,00)	217,00 (163,00; 321,00)	163,00 (42,00; 354,00)	109,00*# (32,00; 208,00)
Шлуночкова екстрасистолія, всього за добу	58,00 (21,00; 202,00)	26,50 (3,50; 309,00)	62,50 (2,00; 142,00)	23,00*# (2,00; 76,00)
Тривалість депресії сегмента ST за добу, хв.	19,00 (1,50; 26,00)	11,50 (6,00; 46,00)	19,50 (3,00; 25,00)	5,00*# (4,00; 6,00)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ.	148,00 (109,00; 199,00)	156,00 (110,00; 195,00)	146,50 (107,00; 201,00)	128,00 (113,00; 134,00)
Примітка 1. * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ( $p < 0,05$ ).				
Примітка 2. # - вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін ( $p < 0,05$ ).				

Загальна тривалість тахікардії протягом доби зменшилась на 33,13% ( $p < 0,05$ ) і була вірогідно меншою на 49,77% у пацієнтів підгрупи Б у зіставленні з хворими, що отримували лише базисну терапію, у яких спостерігалась тенденція до збільшення цього показника. Кількість шлуночкових екстрасистол в динаміці лікування зменшувалась в обох підгрупах (на 54,31% в підгрупі А та на 63,2% в підгрупі Б), проте тільки в групі аргініну ці зміни досягли рівня статистичної значущості ( $p < 0,05$ ). Тривалість депресії сегмента ST у хворих, які отримували базисне лікування

з додаванням L-аргініну, вірогідно знизилась на 74,36% і була меншою на 56,52% ( $p < 0,05$ ) порівняно з традиційною схемою лікування, в якій зазначені зміни не досягли рівня статичної значущості.

Зміни спектральних характеристик ВСР обох підгруп на тлі лікування наведено в табл. 6.3.

Таблиця 6.3 – Динаміка змін часових і спектральних показників ВСР під впливом лікування у хворих на ІХС, які перенесли НП, Ме (Q25;Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А базисна терапія (n=30)		Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 3 місяці	на початку дослідження	через 3 місяці
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	740,50 (678,00; 876,00)	769,00 (705,00; 789,00)	770,50 (675,00; 831,00)	798,50# (748,00; 877,50)
SDNNi, мс	48,45 (38,25; 62,70)	46,20 (41,60 50,20)	41,35 (28,70; 52,70)	50,75 (42,20; 60,25)
rMSSD, мс	21,50 (12,50; 37,50)	30,00 (17,00; 45,00)	23,50 (11,00; 45,00)	32,00 (20,50; 50,00)
pNN50, %	3,55 (0,70; 9,00)	5,40 (1,10; 21,20)	4,40 (0,30; 17,00)	4,70 (0,35; 8,90)
HRVTI, у.о.	23,30 (18,55; 34,30)	26,40 (24,40; 31,50)	21,80 (15,90; 29,50)	24,00 (20,95; 33,25)
TP, мс <sup>2</sup>	1770,00 (1335,00; 3166,00)	2199,00 (1601,00; 2461,00)	1533,00 (805,00; 2651,00)	2401,00 (1483,50; 2874,00)

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5
ULF, мс	643,00 (201,50; 1032,50)	717,00 (431,00; 990,00)	543,00 (374,00; 792,00)	568,50 (367,50; 778,00)
VLF, мс	708,00 (319,00; 1323,00)	993,00 (589,00; 1094,00)	629,50 (397,00; 1195,00)	842,50 (572,00; 1155,25)
LF, мс	219,50 (135,75; 362,50)	307,00 (203,00; 328,00)	173,00 (121,00; 438,00)	340,00* (179,00; 612,75)
LFn, н.о.	75,80 (50,13; 79,53)	74,90 (50,00; 81,20)	71,60 (64,80; 76,50)	72,50# (70,00; 77,03)
HF, мс	111,00 (51,00; 209,00)	113,00 (47,00; 241,00)	115,00 (33,00; 230,00)	133,00 (93,00; 226,50)
HFn, н.о.	25,20 (21,00; 49,96)	25,10 (18,80; 50,00)	28,40 (23,50; 35,10)	27,50# (22,98; 30,00)
LF/HF	3,00 (1,00; 3,75)	3,00 (1,00; 4,30)	3,05 (1,88; 3,73)	2,65# (2,30; 3,33)
Пасивний період				
mRR, мс	894,00 (819,00; 974,50)	925,00 (846,00; 960,00)	913,50 (833,00; 955,00)	930,00 (899,00; 1043,50)
SDNNi, мс	43,35 (30,90; 61,70)	43,00 (36,80; 54,90)	47,25 (28,30; 59,40)	61,80 (36,40; 80,30)
rMSSD, мс	24,50 (17,50; 32,50)	25,00 (18,00; 37,00)	24,50 (17,00; 39,00)	42,50# (19,00; 58,00)



Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5
pNN50, %	3,55 (1,20; 6,65)	4,10 (1,60; 8,20)	4,40 (0,48; 14,95)	4,70 (0,35; 8,90)
HRVTI, у.о.	17,45 (15,05; 19,65)	19,80 (17,10; 23,50)	19,05 (14,90; 26,00)	18,05 (15,15; 22,68)
TP, мс <sup>2</sup>	1881,50 (1601,50; 3462,00)	1802 (1296,00; 2988,00)	2012,00 (790,00; 2940,00)	3557,50# (1314,00; 6375,00)
ULF, мс	372,50 (188,50; 653,50)	333,00 (244,00; 501,00)	301,50 (182,00; 632,00)	460,50 (296,00; 813,00)
VLF, мс	1012,00 (456,00; 1564,50)	933,00 (655,00; 1248,00)	1053,50 (474,00; 1584,00)	1125,00# (522,00; 1941,00)
LF, мс	360,50 (112,00; 932,50)	368,00 (241,00; 625,00)	374,50 (148,00; 655,00)	492,00 (231,50; 915,25)
LFn, н.о.	71,10 (60,00; 79,65)	58,60 (49,90; 79,70)	71,50 (53,80; 77,80)	58,75 (55,45; 71,55)
HF, мс	132,00 (68,00; 183,50)	175,00 (102,00; 445,00)	130,50 (79,00; 432,5)	314,00 (80,25; 553,25)
HFn, н.о.	28,90 (22,33; 40,00)	41,40 (20,30; 50,10)	28,50 (21,75; 44,63)	41,25 (28,45; 44,55)
LF/HF	2,80 (1,50; 3,50)	1,40 (1,00; 3,90)	2,40 (1,20; 3,50)	1,45 (1,25; 2,50)
Примітка 1. * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05).				
Примітка 2. # - вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін (p<0,05).				

В динаміці лікування у пацієнтів обох підгруп спостерігалась тенденція до зростання загальної варіабельності серцевого ритму (TP) та зниження співвідношення симпато-вагального балансу (LF/HF) за рахунок підвищення активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (HF) як в денний, так і в нічний періоди. Через 3 місяці лікування пацієнти, які отримували лікування L-аргініном, в денному періоді мали вірогідно нижчі показники співвідношення LF/HF на 11,67% за рахунок вірогідного ( $p < 0,05$ ) зменшення вкладу симпатичної складової (LFn на 3,2%) і підвищення активності парасимпатичної складової (HFn на 9,56%). В нічному періоді у пацієнтів підгрупи Б через 3 місяці лікування спостерігались вірогідно вищі показники загальної варіабельності серцевого ритму (rMSSD – на 70,00%, TP – на 97,42%;  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. За спектральними характеристиками при повторному обстеженні підгрупи вірогідно не відрізнялись одна від одної.

Таким чином, включення до базисної терапії ІХС препарату екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, які перенесли НП, чинить позитивний вплив на стан кардіогемодинаміки: сприяє підвищенню ФВ ЛШ, зменшенню об'ємних показників ЛШ та більш значному зниженню СТЛА порівняно з традиційною схемою лікування. Під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігається зменшення частоти серцевих скорочень, кількості шлуночкових екстрасистол, ступеня і тривалості ішемії міокарда та нормалізація симпато-парасимпатичного балансу вегетативної серцевої регуляції.

Порівняно з хворими підгрупи А, які отримували стандартну терапію ІХС та НП, тривалість стаціонарного періоду лікування пацієнтів підгрупи Б, які додатково в схемі терапії отримували препарат екзогенного L-аргініну, була вірогідно меншою:  $14,7 \pm 1,02$  днів проти  $17,53 \pm 1,49$  днів ( $p < 0,05$ ).

Вливу лікування на прогноз хворих на ІХС після перенесеної НП вивчали протягом року спостереження (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Частота виникнення несприятливих подій протягом 1 року спостереження у хворих на ІХС, які перенесли НП (абс/%)

Кінцеві точки	Підгрупа А базисна терапія (n=30)	Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)	Критерій Фішера, F	p
Повторні госпіталізації, всього	12 (40%)	3 (10%)	0,009	p<0,05
Декомпенсація СН	8 (26,67%)	1 (3,33%)	0,014	p<0,05
Порушення ритму	5 (16,67%)	2 (6,67%)	0,423	p>0,05
Гострі атеротромботичні події	4 (13,33%)	1 (3,33%)	0,203	p>0,05
Серцево-судинна смертність	1 (3,33%)	0	0,500	p>0,05

В підгрупі хворих, які отримували лікування L-аргініном, частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу основного захворювання була вірогідно меншою: 3 (10%) випадки проти 12 (40%) випадків в групі порівняння (F=0,009; p<0,05). За частотою аритмічних, атеротромботичних ускладнень і смертності протягом періоду спостереження підгрупи хворих вірогідно не відрізнялись, в той же час частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності в підгрупі L-аргініну була вірогідно нижчою: 1 (3,33%) випадок проти 8 (26,67%) випадків (F=0,014; p<0,05).

Включення до базисної терапії препарату екзогенного L-аргініну вірогідно зменшувало ризик повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС на 33% (BP=0,250; 95% ДІ 0,078-0,797;  $p<0,05$ ). Виявлено вірогідне зниження ризику декомпенсації серцевої недостатності у підгрупі Б на 87,51% (BP=0,125; 95% ДІ 0,017-0,939;  $p<0,05$ ). В той же час призначення екзогенного L-аргініну не впливало на частоту виникнення атеротромботичних подій (BP=0,250; 95% ДІ 0,030-2,108;  $p>0,05$ ) та аритмічних ускладнень (BP=0,400; 95% ДІ 0,084-1,903;  $p>0,05$ ) у хворих на ІХС, які перенесли НП.

Отже, додавання до базисного лікування хворих на ІХС, які перенесли НП, препарату L-аргініну сприяє скороченню термінів перебування хворих у стаціонарі, асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання за рахунок зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС та кількості випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності протягом 1 року спостереження.

6.2 Вплив екзогенного L-аргініну на активність системного запалення та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

Динаміка змін біомаркерів у хворих на ІХС після перенесеної НП під впливом лікування наведена в табл. 6.5. Рівні більшості біомаркерів знижувались протягом періоду лікування в обох підгрупах, але у пацієнтів, які отримували екзогенний L-аргінін, спостерігалось більш суттєве зниження концентрації біомаркерів від початкового рівня порівняно з підгрупою хворих, які отримували лише базисну терапію.

Таблиця 6.5 – Динаміка рівнів біомаркерів під впливом лікування у хворих на ІХС, які перенесли НП, Me (Q25;Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа А базисна терапія (n=30)		Підгрупа Б базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 1 місяць	на початку дослідження	через 1 місяць
вчС-РП, мг/л	7,00 (2,40; 9,00)	5,00* (1,50; 6,50)	7,00 (4,00; 10,00)	3,00* (2,00; 5,00)
Неоптерин, мМоль/л	13,44 (10,87;32,15)	10,63* (8,10; 14,19)	14,00 (8,37; 22,64)	8,88*# (7,48; 15,64)
РАРР-А, мкг/мл	0,42 (0,33; 0,58)	0,40 (0,18; 0,51)	0,42 (0,19; 0,48)	0,27* (0,07; 0,31)
Примітка 1. * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05).				
Примітка 2. # - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін (p<0,05).				

Рівень інфламаторних маркерів (вчС-РП, неоптерину) у пацієнтів, які додатково отримували в схемі лікування препарат L-аргініну, вірогідно знизився. Так, в динаміці лікування концентрація вчС-РП в підгрупі А 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 препарат L-аргініну, через 1 місяць від початку терапії був вірогідно нижчий на 16,46% (p<0,05) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію.

Рівень РАРР-А, маркера, який відображає стан ендотеліальної дисфункції та стабільності атероми, у пацієнтів підгрупи Б після лікування знизився на 35,71% (p<0,05), в той час як в підгрупі хворих, які 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 хронічної серцевої недостатності (за Василенком-Стражеском): підгрупа з ХСН I стадії і підгрупа з ХСН II-A ст. (рис. 6.1).

Пацієнти із СН I ст., які отримували додаткове лікування L-аргініном, мали вірогідне зменшення рівня NT-proBNP на 50,97% ( $p < 0,05$ ); у хворих, які отримували лише базисну терапію, цей показник знизився на 21,82% порівняно з початковим рівнем, але зазначені зміни не мали статистичної вірогідності. В підгрупі пацієнтів із СН II-A ст. у динаміці лікування спостерігалось зменшення концентрації NT-proBNP на 43,82% ( $p < 0,05$ ), в той час як на тлі базисної терапії цей показник мав лише тенденцію до зниження – на 5,61%.

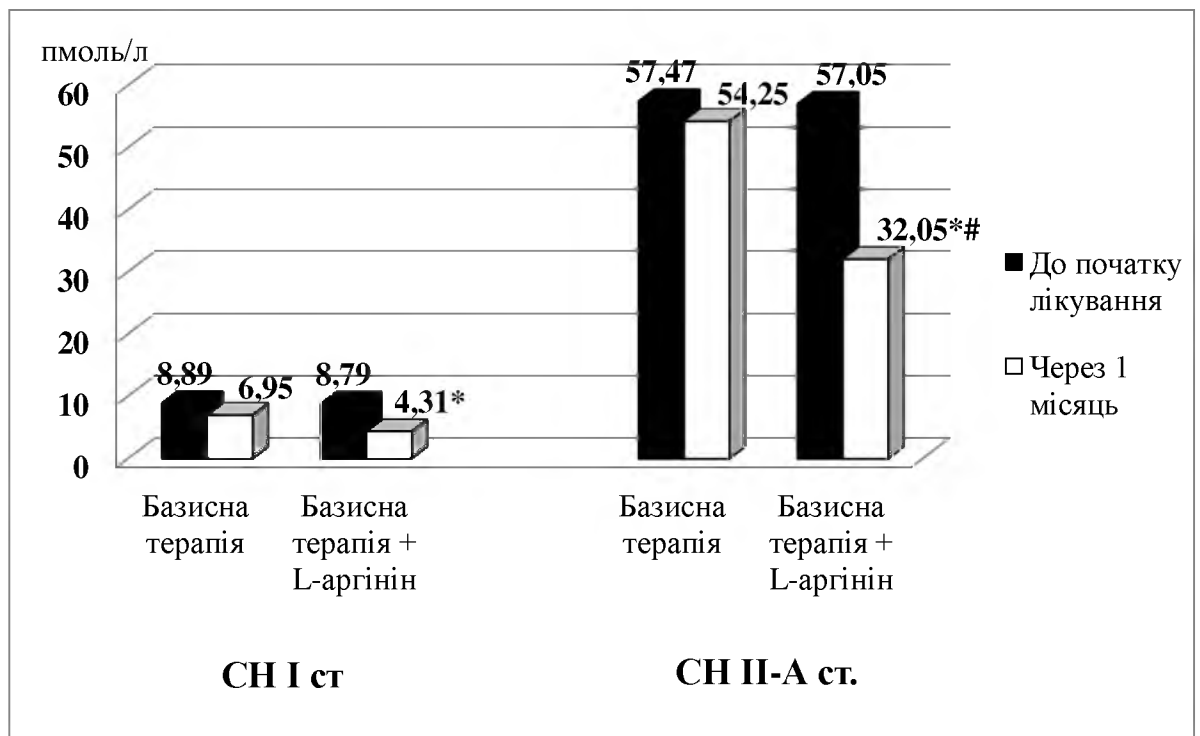


Рисунок 6.1 – Динаміка рівня NT-proBNP (пмоль/л) в процесі лікування в залежності від стадії ХСН

Примітка 1. \* - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. # - вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін ( $p < 0,05$ ).

Через 1 місяць спостереження пацієнти із СН II-A ст., які отримували додатково до базисного лікування препарат L-аргініну, мали вірогідно нижчий рівень NT-proBNP на 40,92%, ніж хворі, які отримували лише базисну терапію ( $p < 0,05$ ); різниця в показниках пацієнтів із СН I ст. не була вірогідною.

Отже, під впливом базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну спостерігається суттєве зниження NT-proBNP, рівнів вчС-РП, неоптерину та PAPP-A, що свідчить про вплив препарату на стан імунозапальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у зазначеній категорії хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [193–195].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІХС залишається найпоширенішою причиною смерті серед кардіоваскулярних захворювань: в країнах Європи у структурі загальної смертності її частка становить 19,5%, вона є причиною смерті у 20% жінок та у 19% у чоловіків [2]. В Україні у структурі поширеності хвороб серед дорослого населення частка ІХС складає 12,2 %, а в осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 % [24]. Станом на 2016 рік смертність в Україні від ІХС склала 651,8 на 100 тис. населення, що становить 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу [5].

На перебіг ІХС значно впливає супутня патологія, зокрема захворювання органів дихання, серед яких провідне місце належить НП. В Україні щороку на пневмонію хворіє 2-3% дорослого населення, і впродовж останніх років спостерігається зростання захворюваності на НП [8]. Станом на 2016 кількість НП становила 458,3 на 100 тис. дорослого населення. В той же час залишаються досить високими показники смертності від пневмонії – 14,1 на 100 тис. дорослого населення, що на 21,6% вище порівняно з минулими роками [8]. Існує вірогідний зв'язок між перенесеними гострими інфекціями і частотою кардіоваскулярних подій, ризик яких є найвищим протягом перших днів від початку захворювання і зберігається підвищеним протягом декількох тижнів [12]. За даними іноземних вчених, основними серцево-судинними ускладненнями, які призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [11, 12, 29, 33, 196–198].

Дані вітчизняних вчених щодо впливу НП на перебіг ІХС нечисленні і стосуються переважно госпітального періоду лікування хворих [13–15]. Вплив НП на віддалений прогноз у хворих на ІХС залишається невідомим.



Потребують уточнення патогенетичні механізми, які лежать в основі виникнення несприятливих серцево-судинних подій в означеній категорії хворих, визначення основних факторів ризику розвитку ускладнень з метою удосконалення підходів до лікування.

Отже, визначення інформативних діагностичних і прогностичних критеріїв у хворих на ІХС після перенесеної НП є актуальним завданням сучасної внутрішньої медицини, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики, лікування і 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 і нестабільності атеросклеротичної бляшки та їх фармакологічної корекції.

Для досягнення поставленої мети було намічено виконання таких завдань:

1. Визначити частоту та особливості серцево-судинних подій у хворих на ІХС, які перенесли НП, за результатами ретроспективного аналізу.
2. Дослідити зміни структурно-функціонального стану серця і 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, які перенесли НП.
4. Виявити предиктори несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП за даними однорічного спостереження.
5. Вивчити ефективність комплексного лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, які перенесли НП.

Робота була проведена у два етапи. Перший етап передбачав вивчення частоти та особливостей серцево-судинних подій у хворих на хронічну

ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію. 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, серед яких чоловіків – 105 (51,72%) та жінок – 98 (48,28%), медіана віку 73 (63,00; 80,50) роки.

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'язок і динаміку під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у пацієнтів з ІХС, які перенесли НП. Для виконання цього етапу до багатоцентрового, проспективного, подвійного відкритого дослідження з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах, залучено 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК, серед яких чоловіків – 47 (52,22%), жінок – 43 (47,78%), медіана віку 69,15 (64,75; 74,25) року, та 30 хворих на негоспітальну пневмонію без супутньої ІХС, чоловіків – 13 (43,33%), жінок – 17 (56,67%), медіана віку 66,5 (61,00; 74,00) року.

До основної групи (1 група) увійшли 60 хворих на ІХС, які перенесли НП III клінічної групи, серед них чоловіків – 34 (56,67%), жінок – 26 (43,33%), медіана віку хворих 71,5 (64,75; 74,25) року.

Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК без супутньої НП, серед них чоловіків – 14 (46,67%), жінок – 16 (53,33%), медіана віку 69,6 (62,75; 74,25) року. 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, медіана віку хворих – 66,5 (61,00; 74,00) року, серед них 13 (21,67%) чоловіків і 17 (56,67%) жінок.

Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, які були зіставні за віком і статеву належністю, без захворювань серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

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.

З метою отримання вірогідних результатів в дослідження не включалися пацієнти із наявністю будь-якого гострого запального процесу іншої локалізації; з хронічними запальними, аутоімунними, онкологічними, психічними захворюваннями, пацієнти із захворюваннями крові, з нирковою та печінковою недостатністю, серцевою недостатністю II Б-III стадії за Стражеском-Василенком, а також хворі з іншими захворюваннями серцево-судинної системи, окрім стабільних форм ішемічної хвороби серця.

Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти основної групи були рандомізовані на 2 підгрупи:

Підгрупу А склали 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ІХС, згідно з наказом МОЗ України №436 (2006р.) та №152 (2016р.), та НП - у відповідності до наказу МОЗ України №128 (2007р).

До підгрупи Б увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну («Тивортін» 4,2% - 100 мл; ТМ «Юрія-фарм») шляхом в/в крапельної інфузії протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування «Тивортіну аспартату» по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів.

Протягом перших трьох діб від надходження до стаціонару проводили клінічну оцінку стану пацієнтів, інструментальні і лабораторні методи дослідження: збір скарг та анамнезу, рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ, ЕХО КС, добове моніторування ЕКГ за Холтером,

загальноклінічні лабораторні методи дослідження, відбирали зразки крові для проведення імуноферментного аналізу. Після виписки зі стаціонару за хворими проводився амбулаторний нагляд. Через місяць від початку лікування здійснювали повторний відбір зразків крові для проведення імуноферментного аналізу, реєструвалась ЕКГ; повторне добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіоскопія проводились через 3 місяці від початку включення хворих у дослідження. Через 1 рік від моменту включення хворого у дослідження проводили оцінку клінічних кінцевих точок, до яких відносили усі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, включаючи раптову коронарну смерть, а також випадки порушень ритму і провідності, декомпенсацію серцевої недостатності і 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 були 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 Стюдента для незалежних і залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок і критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  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 метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Кендала (при

розподілі, що відрізняється від нормального). Для оцінки впливу факторів ризику і додаткового призначення L-аргініну на клінічний перебіг ІХС розраховували відносний ризик (ВР) з визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для виявлення незалежних предикторів досягнення кумулятивної кінцевої точки і 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.

За результатами ретроспективного аналізу встановлено, що перенесена НП чинить несприятливий вплив на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця за рахунок збільшення функціонального класу стенокардії, прогресування серцевої недостатності та розвитку аритмічних ускладнень, які потребують повторної госпіталізації до стаціонару. Найбільша кількість летальних наслідків спостерігалась протягом першого місяця від початку виникнення НП, однак значна кількість серцево-судинних ускладнень була зафіксована в більш пізні терміни – протягом року. Найчастішою причиною летального наслідку у хворих на ІХС після перенесеної негоспітальної пневмонії є гостра серцева недостатність (альвеолярний набряк легень).

Вірогідність виникнення кардіоваскулярних подій зростала у хворих із СН II-Б ст.. Зв'язку між такими традиційними факторами ризику, як цукровий діабет, ожиріння, тютюнопаління, та розвитком ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на ІХС після перенесеної НП не виявлено. Нефатальні серцево-судинні події спостерігались з однаковою частотою у пацієнтів з різними класами за шкалою PSI/PORT незалежно від ступеня важкості пневмонії, в той же час фатальні кардіоваскулярні події реєструвались вірогідно частіше у хворих із IV класом ризику за шкалою PSI/PORT.

Отримані дані збігаються з думкою інших науковців та даними світової статистики, які свідчать, що перенесена НП негативно впливає на перебіг ІХС [6, 11, 196, 198], що призводить до збільшення повторних госпіталізацій протягом 3 місяців спостереження з приводу виникнення або декомпенсації раніше існуючої серцевої недостатності, розвитку гострого коронарного синдрому та аритмічних ускладнень. Дані щодо основних чинників дестабілізації перебігу ІХС після НП різняться. Так, за даними T. W. Perry et al. (2011), до таких чинників належать: наявність захворювання серця в анамнезі, цукровий діабет і захворювання нирок [12]. Найвищою частота ускладнень була на початку захворювання та зберігалась підвищеною протягом 30 днів спостереження. За даними P. Mandal et al. (2010), несприятливі серцево-судинні події асоціювалися зі зростанням 9-денної летальності та з такими факторами ризику, як старший вік і наявність попередньо існуючого серцево-судинного захворювання [33]. Слід зазначити, що після перенесеної НП ускладнення з боку серцево-судинної системи також спостерігались у хворих, які не мали в анамнезі ІХС [198, 199].

Нами не виявлено вірогідного зв'язку між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та розвитком нефатальних кардіоваскулярних подій, однак частота розвитку гострої лівошлуночкової недостатності, яка призводила до летального наслідку, та кількості летальних випадків з приводу серцево-судинних подій зростала із ступенем важкості НП. Це збігається з результатами спостереження F. D. Viasus (2013), згідно з якими серцево-судинні ускладнення частіше спостерігались у групах високого ризику за результатами бальної оцінки за шкалою PSI/PORT [83]. Кореляція між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та ризиком розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії, спостерігається також в інших дослідженнях: найчастіше інциденти серцево-судинних ускладнень спостерігались у хворих, які відносились до IV-V класів ризику летального наслідку [82, 83, 196]. Більшість пацієнтів з цих

груп мали більше одного типу кардіоваскулярного ускладнення, близько шостої частини випадків нової або декомпенсації існуючої серцевої недостатності, третина аритмій та більше двох третин випадків інфаркту міокарда були зафіксовані в той же день або через день після встановленої іншої серцево-судинної події [33]. Це також підтверджується результатами нашого дослідження, згідно з яким 62,5% пацієнтів, які досягли кінцевої точки, мали комбінацію 2-х і більше серцево-судинних подій, а більшість фатальних кардіоваскулярних подій була зафіксована протягом перших 30 діб від початку захворювання на НП.

При проведенні нами проспективного спостереження встановлено, що у хворих основної групи вірогідно частіше спостерігались задишка (в 1,8 раза), порушення серцевого ритму (у 2 рази). Частота серцевих скорочень і дихання у пацієнтів основної групи були вище, а показники артеріального тиску і сатурації кисню – вірогідно нижче, 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 раза ( $p < 0,05$ ), СРП - у 9,19 раза ( $p < 0,05$ ), що відображує розвиток системного запального процесу в умовах прокоагулянтних порушень, які супроводжують системне запалення [200]. За даними іноземних дослідників [33, 34, 196], ці зміни можуть сприяти ушкодженню атеросклеротичної бляшки та подальшому розвитку коронаротромбозу.

У хворих на ІХС із супутньою НП рівень ЛПВЩ був вірогідно меншим на 13,64%, спостерігалась тенденція до збільшення рівня ЛПНЩ, в той час як за вмістом загального холестерину групи хворих суттєво не відрізнялись. Отримані дані можна пояснити здатністю вірусно-бактеріальної інфекції індукувати синтез білків гострої фази з наступним порушенням рецепторного поглинання клітинами ліпопротеїдів низької щільності і змінами функції

апоА-1 ліпопротеїдів високої щільності, що призводить до збільшення атерогенних фракцій ліпідів у крові [72, 101].

За даними ЕХО-КС, у хворих основної групи виявлено вірогідне збільшення лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка (КДР ЛШ – на 9,05%, тенденцію до збільшення КСР ЛШ, КДО – на 28,44%, КСО – на 2,15%, КДІ – на 30,38% та КСІ – на 18,76%), лівого передсердя (на 3,02%), правого шлуночка (на 3,05%), підвищення середнього тиску в легеневій артерії (на 41,66%), порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ (зменшення ФВ ЛШ на 16,44%, VE/VA – на 31,07%, збільшення IVRT на 3,85% та КДТ на 34,98%) порівняно з хворими без НП ( $p < 0,05$ ). Отримані дані збігаються з думкою інших авторів [15, 35, 46, 79, 202], які пов'язують зміни структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС і НП з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, які мають негативну інотропну дію, та розвитком ендотеліальної дисфункції, яка призводить до збільшення тону артерій середнього і дрібного калібру, підвищення навантаження на серце, що, у свою чергу, створює умови для подальшого ремоделінгу серцево-судинної системи та прогресуванню серцевої недостатності.

За результатами добового моніторування ЕКГ за Холтером, у хворих основної групи частіше реєструвались порушення ритму, збільшення тривалості ішемії міокарда (у 4 рази) та глибини депресії сегмента ST ( $p < 0,05$ ) на тлі зростання загальної тривалості епізодів тахікардії (у 3,76 рази) протягом доби, встановлені кореляційні зв'язки між кількістю шлуночкових екстрасистол та тривалістю депресії сегмента ST ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

Значні відмінності між групами в частоті реєстрації порушень ритму можна пояснити як результатами безпосереднього впливу гіперкатехоламінемії в умовах гострого запального процесу [10], так і прийомом певних медикаментів, зокрема макролідів і фторхінолонів [34, 203]. Крім цього, гостре запалення під час НП сприяє підвищенню тону артерій середнього і дрібного калібру, що збільшує післянавантаження на



лівий шлуночок та потребу міокарда в кисні [34, 40]. Гостре погіршення функції ендотелію, викликане інфекційним процесом, може посилити вазоконстриктору відповідь і призвести до парадоксальних реакцій на стимули, які в інших випадках сприяють вазодилатації. Поряд з цим, бактеріальні ендотоксини самі по собі здатні викликати коронарну вазоконстрикцію [40, 78]. Зниження системного кров'яного тиску погіршує перфузію крізь стенозовані сегменти, в той час як гіпоксемія і підвищення метаболічних потреб міокарда може сприяти подальшому розвитку ішемії [34, 79].

Часові параметри ВСР (SDNNi, rMSSD) у досліджуваних групах в активний період вірогідних розбіжностей не мали. Однак у пасивний період спостерігалось зниження SDNNi на 24,57%, rMSSD – на 18,33%, TP – на 44,12%, тенденція до зниження pNN50 у хворих на ІХС із НП ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про послаблення регуляторної ролі автономної нервової системи у нічний період.

Аналіз спектральних показників ВСР виявив зменшення LF на 18,13% вдень і на 19,17% вночі та HF – на 22,11% в активний і на 47,55% в пасивний періоди; зменшення HF на 20,81% в активний та на 28,16% в пасивний періоди ( $p < 0,05$ ). Виявлені значні відмінності у групах для співвідношення LF/HF, яке вважається чутливим показником симпато-парасимпатичного балансу: значення цього показника в основній групі були вірогідно вищими на 29,24% в активний період і на 31,11% - в пасивний період, порівняно з хворими на ІХС без НП ( $p < 0,05$ ), за рахунок зменшення вкладу парасимпатичної складової.  $p < 0,05$ ). Значення стрес-індексу у хворих на ІХС із супутньою НП були значно вищими як в активному, так і в пасивному періодах (відповідно на 27,54% і 121,82%,  $p < 0,05$ ), що свідчить про значне напруження регуляторних систем та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

Таким чином, у хворих на ІХС і НП, порівняно з хворими без НП, за даними аналізу ВСР спостерігалось значне підвищення активності симпатичного відділу ВНС на тлі інтоксикації, гіпоксії та системних запальних змін. Отримані нами результати збігаються з результатами інших дослідників [47, 49, 64, 146, 204], згідно з якими для хворих на НП, в тому числі із супутніми серцево-судинними захворюваннями, характерне значне збільшення ЧСС на тлі пригнічення загальної варіабельності серцевого ритму, зміни симпато-вагального балансу із підвищенням внеску симпатичної складової, що асоціювалось із несприятливим короткочасним прогнозом за рахунок розвитку кардіоваскулярних ускладнень (гострого інфаркту міокарда, набряку легень і порушень ритму).

Встановлено, що показники імунозапальної активації і дисфункції ендотелію в основній групі та групах порівняння статистично значуще переважали контрольне значення. Разом з тим, рівень вЧС-РП був найвищим у пацієнтів основної групи і групи хворих із НП (відповідно у 2,5 та 1,79 раза більше порівняно з хворими на ІХС;  $p < 0,05$ ), що пояснюється наявністю гострого запального процесу у цієї категорії хворих.

За рівнем неоптерину групи також суттєво відрізнялись одна від одної. Найвищий рівень цього біомаркера спостерігався у пацієнтів основної групи і переважав аналогічний показник в групах порівняння: на 19,11% – групу хворих на ІХС без НП, на 28,68% – групу з НП без супутньої ІХС ( $p < 0,05$ ). Виявлений 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. Отримані результати узгоджуються з даними іноземних дослідників, які встановили підвищення вмісту неоптрину при патологічних станах, пов'язаних з активацією імунної системи: вірусних і бактеріальних інфекціях, аутоімунних та онкологічних

захворюваннях, атеросклерозі, інфаркті міокарда, застійній серцевій недостатності [10, 97, 100, 101].

Виявлений прямий кореляційний зв'язок рівня неоптерину з концентрацією вчС-РП ( $r=+0,40$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про наявність синергізму між неоптерином і ступенем прозапальної активації у хворих на ІХС із супутньою НП. Отримані дані збігаються з літературними щодо наявності прямого кореляційного зв'язку між рівнями неоптерину і вчС-РП у плазмі крові та подальшим перебігом ІХС [205].

Рівень PAPP-A у пацієнтів основної групи на 19,44% вище порівняно з групою хворих на ІХС та на 79,17% порівняно з групою хворих на НП ( $p<0,05$ ). Отримані результати свідчать про можливе ушкодження атероми внаслідок запального процесу, що може мати несприятливе прогностичне значення. Так, за даними Л. Г. Гайкової та співавт., синтез PAPP-A підвищується у відповідь на пошкодження ендотелію судин і транзиторну ішемію [118], водночас в стабільних атеромах локальний PAPP-A не виявляється [206]. Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вчС-РП та PAPP-A ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ), що збігається з результатами іноземних дослідників [207], які довели, що підвищення PAPP-A корелює з рівнем С-РП та асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у хворих зі стабільними формами ІХС.

Рівень NT-proBNP у пацієнтів основної групи переважав аналогічний показник у хворих на НП у 8,74 раза, у хворих на ІХС – у 6,44 раза ( $p<0,05$ ), при цьому концентрація цього біомаркера суттєво відрізнялась в залежності від стадії СН і підвищувалась із зростанням ступеня прогресування СН, однак у хворих основної групи значення цього показника суттєво перевищували такий у хворих на ІХС без супутньої пневмонії: у пацієнтів із СН 1 ст. – у 3,37 раза, із СН 2-А ст. – у 2,7 раза ( $p<0,05$ ), що свідчить про несприятливий вплив гострого запального процесу на перебіг серцевої недостатності. Доведено, що рівні BNP значно збільшуються у хворих із

важкими інфекціями та ознаками сепсису [138, 141–143]. За результатами іноземних дослідників [138, 140], IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  та інші прозапальні цитокіни сприяють індукції секреції BNP культурою кардіоміоцитів *in vitro*.

У хворих на ІХС із супутньою НП виявлено кореляційні зв'язки між маркерами прозапальної активації, ендотеліальної дисфункції і серцевої недостатності зі структурно-функціональними, ішемічними змінами міокарда і порушеннями вегетативної регуляції серцевої діяльності. Найбільший зв'язок із змінами лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка мало збільшення концентрації PAPP-A; розміром лівого передсердя, правих камер та СТЛА – зростання концентрації NT-proBNP; розвиток діастолічної дисфункції асоціювався із підвищенням рівня неоптерину крові, а порушення глобальної скоротливої здатності серця – із усіма біомаркерами. Показники ВСР найбільш суттєво пов'язані з рівнем NT-proBNP.

Отримані дані збігаються з результатами інших дослідників [126–128, 130], які довели, що кумулятивний рівень NT-proBNP відображає функцію міокарда в цілому, а його концентрація корелює зі ступенем міокардіальної дисфункції.

При порівняльному аналізі даних пацієнтів основної групи, які досягли кумулятивної кінцевої точки, і хворих, у яких не було зареєстровано протягом року несприятливих кардіоваскулярних подій, встановлено, що на початок дослідження пацієнти обох підгруп не відрізнялись одна від одної за рівнем вчСР-П, в той час як рівні неоптерину і 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 всіх 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 істотно – на 62,50%, 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%, 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% ( $p < 0,05$ ).

Зниження рівнів біомаркерів прозапальної активності в обох підгрупах можна пояснити тим, що протягом 1 місяця відбувається згасання гострого запального процесу після перенесеної НП. Проте більш високий рівень маркерів системного запалення і нестабільності атероми у пацієнтів, які в подальшому мали серцево-судинні події, може свідчити про несприятливий вплив гострого запального процесу після перенесеної НП на перебіг ІХС. Так, за даними іноземних дослідників, підвищений рівень високочутливого С-реактивного білку асоціюється з ризиком розвитку раптової смерті [88], інфаркту міокарда [89] і фібриляції передсердь [95, 96]. Існує прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину і високочутливого С-реактивного білку у плазмі крові та подальшим перебігом ІХС [103, 205]. Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює зі ступенем розповсюдженості атеросклерозу, ступенем стенозу артерій, рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6 сироватки крові та ін. [108], а концентрація неоптерину у крові хворих з гострим коронарним синдромом значно вища, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця [205]. За даними E. Zengin et al. (2015), існує прямий взаємозв'язок між рівнем PAPP-A і розвитком несприятливих подій (смерть, інфаркт міокарда, процедури ревазуляризації) у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром [114]. За даними інших дослідників [113, 116, 123], підвищення PAPP-A корелює з рівнем С-реактивного протеїну та асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у хворих зі стабільними формами ІХС. Підвищення

рівня PAPP-A у хворих на ІХС свідчить про високий ризик розвитку гострого коронарного синдрому [119, 121].

Концентрація NT-proBNP у сироватці крові у пацієнтів основної групи, які в подальшому мали несприятливі серцево-судинні події, була вірогідно вищою і переважала аналогічний показник у хворих підгрупи 2 на 84,6% ( $p < 0,05$ ), хоча групи на початку дослідження вірогідно не відрізнялись одна від одної за стадією серцевої недостатності за Стражеском-Василенком. Через 1 місяць спостереження концентрація NT-proBNP у пацієнтів підгрупи 1 залишалась вірогідно вищою у 2,66 раза порівняно з хворими підгрупи 2 ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що рівні BNP значно збільшуються у хворих із важкими інфекціями та ознаками сепсису [141, 142, 144]. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо корисності використання BNP у хворих на НП [139, 212]. Так, за результатами дослідження [139], рівень BNP корелював із рівнем сатурації кисню, ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT і був значно вищим у пацієнтів високого ризику (IV-V клас ризику летального наслідку). Також авторами виявлено, що рівень BNP є більш точним предиктором летального наслідку протягом 30-денного періоду у хворих на НП порівняно з С-реактивним протеїном.

У дослідженні A. Nowak et al. (2012), автори вивчали прогностичну роль NT-proBNP, BNP та передсердного натрійуретичного пептиду у прогнозуванні коротко- (протягом 30-денного періоду) і довгострокової смертності (медіана спостереження 942 дні) у 341 пацієнта з НП у порівнянні з традиційними шкалами [144]. За результатами дослідження, рівні всіх трьох натрійуретичних пептидів були значно підвищені у пацієнтів з несприятливим перебігом пневмонії і мали схожу прогностичну цінність із шкалами PSI та CURB-65, але лише підвищення рівня NT-proBNP вище 300 пмоль/мл було незалежним предиктором як коротко-, так і довгострокової смертності у хворих на НП [144].

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

Під впливом базисної терапії з додаванням L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігались покращення систолічної функції серця (підвищення ФВ ЛШ на 4,44%  $p < 0,05$ ), тенденція до зменшення об'ємних показників ЛШ та вірогідне зменшення СТЛА (на 8,33%,  $p < 0,05$ ). Аналогічні результати, що свідчать про позитивний вплив L-аргініну на стан кардіогемодинаміки, були отримані в інших дослідженнях [162–164]. Так, А. Alyavi et al. (2016) досліджували вплив додаткового застосування L-аргініну на тлі базисної терапії на показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну стенокардію напруження після черезшкірного коронарного втручання. За результатами їх спостереження, у пацієнтів, які додатково отримували в/в інфузію L-аргініну протягом 10 днів, спостерігалось вірогідне зменшення ЧСС, систолічного і діастолічного артеріального тиску, покращення систолічної функції лівого шлуночка [162]. Аналогічні результати отримані G.T. Barcelos et al. (2017): інфузія L-аргініну у хворих із застійною серцевою недостатністю приводила до достовірного зменшення ЧСС, зниження системного судинного опору, збільшення ФВ ЛШ і хвилинного об'єму крові [209]. У дослідженні А. Orea-Tajeda et al. (2012) додаткове призначення L-аргініну протягом 2 місяців пацієнтам із серцевою

недостатністю із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка сприяло вірогідному зниженню СТЛА, ПШД та КСР ЛШ [22]. За даними N. Nagaya et al. (2001), короткочасне (протягом 1 тижня) лікування L-аргініном пацієнтів з легеневою гіпертензією сприяло зниженню СТЛА і периферичного судинного опору [165], а в дослідженні M.V. Brown et al. (2016) призначення L-аргініну протягом 6 тижнів хворим з легеневою гіпертензією приводило до збільшення толерантності до навантажень та покращення якості життя [166].

За результатами нашого дослідження, додаткове призначення L-аргініну на тлі базисного лікування сприяло збільшенню загальної варіабельності серцевого ритму і відновленню симпато-парасимпатичного балансу за рахунок зростання парасимпатичної складової, що виявилось більш значущим в активному періоді. Отримані результати підтверджуються іншими науковими даними. Так, за даними вітчизняних та іноземних дослідників [21, 163, 164], призначення L-аргініну хворим на ІХС сприяло зниженню активності симпатичного компоненту ВСР та відновленню симпато-вагального балансу за рахунок активації парасимпатичної складової.

Отримані результати можна пояснити впливом L-аргініну на синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [20]. Крім того, показано, що препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах [150], а це, у свою чергу, сприяє поліпшенню функції ендотелію, збільшенню толерантності до фізичного навантаження, зменшенню потреби у нітратах короткої дії, поліпшенню якості життя пацієнтів [161]. Аналогічні дані були отримані у дослідженнях вітчизняних вчених [21, 210], які відмічали зменшення тривалості депресії сегмента ST у хворих похилого віку зі стабільною стенокардією напруження на тлі базисного лікування з додаванням L-аргініну, що пояснювалось



зменшенням ступеня ендотеліальної дисфункції, помірним вазодилатуючим ефектом препарату і позитивним впливом на коронарний кровоток [20, 211].

Рівень інфламаторних маркерів (вчС-РП, неоптерину) у пацієнтів основної групи вірогідно знизився. Так, в динаміці лікування концентрація вчС-РП зменшилась на 57,14%, а в групі порівняння – на 28,57% ( $p < 0,05$ ); рівень неоптерину у пацієнтів основної групи був вірогідно нижче порівняно з початковим значенням на 36,57% ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів групи порівняння – на 20,91%. При цьому рівень неоптерину у пацієнтів основної групи через 1 місяць від початку терапії був вірогідно нижчий на 16,46% ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. Дані щодо позитивного впливу екзогенного L-аргініну на стан імунозапальної активації (за рівнями ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2) отримано також в дослідженні М.М. Отровського, О.І. Варунківа (2013), що збігається з нашими результатами [23].

Рівень PAPP-A, маркера, який відображає стан ендотеліальної дисфункції і стабільності атероми, у пацієнтів основної групи після лікування знизився на 35,71% ( $p < 0,05$ ), в той час як в групі порівняння спостерігалась лише тенденція до його зниження – на 4,76%. Позитивний вплив екзогенного L-аргініну на функціональний стан ендотелію у хворих з ІХС: стабільною стенокардією напруження доведено також іншими науковцями [159, 211], що підтверджувалося зменшенням явищ оксидативного стресу. За результатами нашого дослідження, додаткове призначення L-аргініну на тлі базисної терапії також приводило до вірогідного зниження рівня PAPP-A, маркера, який відображає стан ендотеліальної дисфункції і стабільності атероми. Оскільки PAPP-A є металопротеїназою з доведеною проатерогенною властивістю, яка експресується в нестабільних атеромах та асоційованому з ними позаклітинному матриксу [116], зниження його концентрації у нашому дослідженні свідчить про можливий позитивний вплив препарату не тільки на функцію ендотелію, а також на стабілізацію атеросклеротичної бляшки.

За даними закордонних і вітчизняних дослідників, рівень NT-proBNP корелює з важкістю серцевої недостатності та ризиком її декомпенсації, а також зі ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT [130, 133, 139, 143, 146, 212].

З метою коректного аналізу динаміки рівня NT-proBNP кожна з груп лікування додатково була поділена на дві підгрупи залежно від стадії хронічної серцевої недостатності (за Василенком-Стражеском): підгрупа 1 – з СН I стадії та підгрупа 2 – з СН II-A ст.

Пацієнти підгрупи 1, які отримували додаткове лікування L-аргініном, мали вірогідне зменшення рівня NT-proBNP на 50,97% ( $p < 0,05$ ); у хворих, які отримували лише базисну терапію, цей показник знизився на 21,82% порівняно з початковим рівнем, але зазначені зміни не мали статистичної вірогідності. В підгрупі 2 у динаміці лікування спостерігалось зменшення концентрації NT-proBNP на 43,82% ( $p < 0,05$ ), в той час як на тлі базисної терапії цей показник мав лише тенденцію до зниження – на 5,61%. Через 1 місяць спостереження пацієнти підгрупи В основної групи мали вірогідно нижчий рівень NT-proBNP на 40,92%, ніж хворі з групи порівняння ( $p < 0,05$ ); різниця в показниках підгрупи 1 не була вірогідною. Отриманий результат збігається з даними інших дослідників [21], згідно з якими додаткове призначення L-аргініну в схемі терапії стабільної ІХС сприяло значному зниженню концентрації NT-proBNP порівняно з традиційною схемою лікування.

Таким чином, під впливом базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну спостерігається суттєве зниження рівнів вчС-РП, неоптерину та RAPP-A, що свідчить про вплив препарату на стан імунозапальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у зазначеної категорії хворих. Додаткове призначення препарату аргініну сприяє зменшенню кількості випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, що підтверджується зниженням рівня NT-proBNP.

## 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 перенесеної 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

ЛПІ на 3,02%, ПШІ на 3,05%, КДІ ЛШІ на 30,38%, КСІ ЛШІ на 18,76%; порушення систолічної і діастолічної функції ЛШІ, що підтверджується зниженням ФВ ЛШІ 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 ЛШІ 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 ЛШІ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), КДІ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ), загальною тривалістю депресії сегмента ST за добу ( $r=+0,56$ ;  $p<0,05$ ); NT-proBNP і ЛПд ( $r=+0,63$ ;  $p<0,05$ ), ПШІ ( $r=+0,70$ ;  $p<0,05$ ), ПП ( $r=+0,65$ ;  $p<0,05$ ), ФВ ЛШІ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ), 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 покрокового 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% (ВР=0,250; 95% ДІ 0,078-0,797;  $p<0,05$ ), декомпенсації хронічної серцевої недостатності на 87,51% (ВР=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 моніторування 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 імунозапальних 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 протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування «Тивортину аспартату» по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Food consumption and the actual statistics of cardiovascular diseases: an epidemiological comparison of 42 European countries / P. Grasgruber, M. Sebera, E. Hrazdira et al. *Food & nutrition res.* 2016. Vol. 60 (1). P. 31694.
2. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar et al. *Eur. Heart J.* 2016. URL : <https://doi.org/10.1111/crj.12791>
3. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe et al. Brussels: European Heart Network. 192 p.
4. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах : посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К., 2016. 260 с.
5. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2016. № 3 (74). С. 5–14.
6. Welte T., Pletz M. Pneumonia and the risk of cardiovascular death. Time to change our strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 196 (5). P. 541–543.
7. Eurostat: Respiratory diseases statistics, 2017. URL: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory\\_diseases\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory_diseases_statistics)
8. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010-2016 рр. / М. І. Линник, О. П. Недоспасова, О. Р. Тарасенко та ін. К. : Вид-во Ліра-К, 2017. 48 с.
9. Кузнецова Л. Ф., Богослав Т. В., Решетиллов Ю. И. Рациональная стратегия ведения пациентов с внебольничной пневмонией в пожилом и старческом возрасте. *Запорож. мед. журн.* 2014. № 2. С. 36–38.

10. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. Incidents, timing, risk factors, and association with short-term mortality / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, G. A. Wells et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 773–781.

11. Rae N., Finch S., Chalmers J. D. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016. Vol. 22 (3). P. 212–218.

12. Incidence of cardiovascular events following hospital admission for pneumonia / T. W. Perry, M. Jo V. Pugh, G. W. Waterer et al. *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124 (3). P. 244–251.

13. Островський М. М., Варунків О. І. Особливості метаболізму оксиду азоту у хворих негоспітальною пневмонією на тлі ішемічної хвороби серця в залежності від верифікації *Chlamydophila pneumoniae*. *Укр. пульмонолог. журн.* 2010. №3. С. 27–29.

14. Сиволап В. В., Курілець Л. О., Лукашенко Л. А. Імунологічні зміни у хворих на позалікарняну пневмонію із супутньою ІХС під впливом симвастатину. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 2. С. 31–35.

15. Курілець Л. О. Особливості центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію 3 та 4 групи із супутньою ІХС. *Запорозж. мед. журн.* 2010. № 3. С. 21–23.

16. Feldman C., Anderson R. Cardiac troponin T as a predictor of short-and long-term mortality in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2017. Vol. 22 (5). P. 845-846

17. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская и др. *Кардиология*. 2012. №5. С. 37–41.



18. Жаркова А. В., Орловський В. Ф. Гіпергомоцистеїнемія і серцево-судинний ризик при комор бідному перебігу ішемічної хвороби серця і кислото залежних захворювань. *Лікарська справа*. 2014. № 1-2. С. 35–39.

19. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А. Илющенко и др. *Кардиология*. 2012. № 1. С. 4–14.

20. Значения L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М. І. Лутай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко та ін. *Укр. кардіол. журн.* 2011. №. 4. С. 96–107.

21. Крайдащенко О. В., Шальмина М. А. Эндотелийопосредованный антиишемический эффект тивортина у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вин. 2, т. 2 (93). С. 105–109.

22. Влияние L-аргинина и цитруллина на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца / А. Orea-Tejeda, J. J. Orozco-Gutiérrez, L. Castillo-Martinez et al. *Terapia*. 2012. №. 5. P. 69.

23. Островський М. М., Варунків О. І. Вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumonia*, на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь. *Укр. пульмонолог. журн.* 2013. № 3. С. 63–67.

24. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ«УІСД МОЗ України». К., 2017. 516 с.

25. Restrepo N. I., Reyers L. F. Pneumonia as cardiovascular disease. *Respirology*. 2018. Vol.23 (3). P. 250–259.

26. Heron M. Death: Leading Causes for 2009. *Nat. Vital Statistics Rep.* 2012. Vol. 61 (7). P. 3–96.

27. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. Москва, 2010. 106 с.

28. Дзюблик Я. О. Особливості епідеміології негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в Україні. *Укр. пульмонол. журн.* 2012. № 4. С. 30–32.

29. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study / A. Cilli, O. Cakin, E. Aksoy et al. *Clin. Respir. J.* 2018. URL : <https://doi.org/10.1111/crj.12791>

30. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії». *Укр. пульмонол. журн.* 2013. № 2. С. 26–30.

31. Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О. Выбор медикаментозного лечения и профилактики осложнений у сосудистого коморбидного больного *Амб. прием.* 2016. Т. 2. №. 1. С. 46–50.

32. Мешков В. В., Шепеленко А. Ф. Внебольничная пневмония и сочетанная сердечно-сосудистая патология. *Воен.-мед. журн.* 2009. № 9. С. 76–77.

33. Vascular complications are associated with poor outcome in community-acquired pneumonia / P. Mandal, J. D. Chalmers, G. Choudhury et al. *QJM: Int. J. Med.* 2011. Vol. 104. P. 489–495.

34. Feldman C., Anderson R. Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. *Pneumonia.* 2016. Vol. 8 (1). P. 11.

35. Крахмалова Е. О. Эхокардиография в оценке нарушений гемодинамики у больных с негоспитальной пневмонией. *Вісник морфології.* 2011. № 3 (17). С. 555–558.

36. Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? / B. Yıldırım, F. S. Biteker, Ö. Başaran et al. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. Vol. 33 (11). P. 1672–1676.

37. TAPSE: a novel prognostic marker in community-acquired pneumonia / F. S. Biteker, O. Basaran, V. Dogan et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 259.

38. Right heart function during and after community-acquired pneumonia in adults / K. E. Boczar, V. F. Corrales-Medina, I. G. Burwash et al. *Heart, Lung Circ.* 2017. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.06.730>.

39. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling / L. F. Reyes, M. I. Restrepo, C. A. Hinojosa et al. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 169 (5). P.609–620.

40. Acute pneumonia and the cardiovascular system / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, S. Shachkina et al. *Lancet.* 2013. Vol. 381, N 9865. P. 496–505.

41. High sensitivity T troponins and risk of mortality and cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia / R. Cangemi, G. F. Romiti, M. Falcone et al. *Eur. Heart J.* 2017. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6228>.

42. Viral pneumonia / O. Ruuskanen, E. Lahti, L. C. Jennings, D. R. Murdoch. *Lancet.* 2011. Vol. 377, N 9773. P. 1264–1275.

43. Waterer G., Rajwani A. Pneumonia as a cause of chronic cardiac disease. *Ann. Res. Hosp.* 2017. Vol. 1 (2). P. 1–19.

44. Active bacterial myocarditis: a case report and review of the literature / F. Haddad, G. Berry, R. L. Doyle et al. *J. Heart Lung Transplant.* 2007. Vol. 26 (7). P. 745–749.

45. Nelson K. H., Li T., Afonso L. Diagnostic approach and role of MRI in the assessment of acute myocarditis. *Cardiol. Rev.* 2009. Vol. 17 (1). P. 24–30.

46. Myocardial injury in critically ill patients with community-acquired pneumonia / J. F. Frencken, L. van Baal, T. H. Kappen et al. *BioRxiv*. 2017. P. 155747.

47. Cardiovascular autonomic alterations in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / S. Aliberti, E. Tobaldini, F. Giuliani et al. *Resp. Res.* 2016. Vol. 17 (1). P. 98–105.

48. Restrepo M. I., Reyes L. F., Anzueto A. Complication of community-acquired pneumonia (including cardiac complications). *Semin. Resp. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 37 (6). P. 897–904.

49. Pneumonia: An arrhythmogenic disease? / N. Soto-Gomez, A. Anzueto, G. W. Waterer et al. *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126. P. 43–48.

50. Rivera A. R., Sanabria O., Sanchez M. F. Specific components of the inflammatory reflex: heart rate variability (HRV) and IL-6 predict septic shock in critical ill patients. *Am J Resp. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193. P. 7043.

51. Heart rate variability predicts 30-day all-cause mortality in intensive care units / D. G. Bishop, R. D. Wise, C. Lee et al. *South. Afr. J. Anaesth. Analg.* 2016. Vol. 22 (4). P. 125–128.

52. Use of the low-frequency/high-frequency ratio of heart rate variability to predict short-term deterioration in emergency department patients with sepsis / D. P. Barnaby, S. M. Fernando, K. J. Ferrick et al. *Emerg. Med J.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821492>.

53. Shen M. J., Zipes D. P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114 (6). P. 1004–1021.

54. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death / S. Franciosi, F. K. Perry, T. M. Roston et al. *Auton. Neurosci.* 2017. Vol. 205. P. 1–11.

55. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study / H. Tsuji, F. J. Venditti, E. S. Manders et al. *Circulation.* 1994. Vol. 90 (2). P. 878–883.

56. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / A. Sajadieh, O. W. Nielsen, V. Rasmussen et al. *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25 (5). P. 363–370.

57. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men: the Zutphen Study / J. M. Dekker, E. G. Schouten, P. Klootwijk et al. *Am. J. Epidemiol.* 1997. Vol. 145 (10). P. 899–908.

58. ChuDuc H., NguyenPhan K., NguyenViet D. A review of heart rate variability and its applications. *APCBEE Procedia.* 2013. Vol. 7. P. 80–85.

59. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) / A. Ghuran, F. Reid, M. T. La Rovere et al. *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89 (2). P. 184–190.

60. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression / S. Hillebrand, K. B. Gast, R. de Mutsert et al. *Europace.* 2013. Vol. 15 (5). P. 742–749.

61. Lower heart rate variability predicts increased level of C-reactive protein 4 years later in healthy, nonsmoking adults / M. N. Jarczok, J. Koenig, D. Mauss et al. *J. of int. med.* 2014. Vol. 276 (6). P. 667–671.

62. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway / T. M. Cooper, P. S. McKinley, T. E. Seeman et al. *Brain. Behav. Immun.* 2015. Vol. 49. P. 94–100.

63. Prognostic relevance of the interaction between short-term, metronome-paced heart rate variability, and inflammation: results from the population-based CARLA cohort study / D. Medenwald, C. A. Swenne, H. Loppnow et al. *Europace.* 2017. Vol. 19 (1). P. 110–118.

64. Papaioannou V., Pneumatikos I., Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Front. Physiol.* 2013. Vol. 4. P. 174.

65. Heart rate variability density analysis (Dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction / R. M. Jorgensen, S. Z. Abildstrom, J. Levitan et al. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2016. Vol. 21 (1). P. 60–68.

66. Methods to increase clinical applicability of heart rate variability analysis for noninvasive detecting severity of coronary lesions in patients with coronary heart disease / A. R. Kiselev, V. A. Shvartz, A. S. Karavaev et al. *Anatol. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15 (5). P. 431–437.

67. Correlation between inflammatory cytokines and heart rate variability in patients with unstable angina pectoris / D. F. Ma, X. D. Yao, X. Zhuang et al. *Chin. J. Evidence-Based Cardiovasc. Med.* 2015. Vol. 2. P. 18–19.

68. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study / R. von Känel, R. M. Carney, S. Zhao et al. *Clin. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 100 (3). P. 241–247.

69. Pilot Randomized Study of a Gratitude journaling intervention on heart rate variability and inflammatory biomarkers in patients with stage B heart failure / L. S. Redwine, B. L. Henry, M. A. Pung and al. *Psychosom. Med.* 2016. Vol. 78 (6). P. 667–676.

70. Sager H. B., Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 60 (3). P. 185–193.

71. Rosenfeld M. E., Campbell L. A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. P. 858–867.

72. Campbell L. A., Rosenfeld M. E. Infection and atherosclerosis development. *Arch. Med. Res.* 2015. Vol. 46 (5). P. 339–350.

73. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia / E. B. Milbrandt, M. C. Reade, M. Lee et al. *Mol. Med.* 2009. Vol. 15 (11-12). P. 438–445.

74. Soeki T., Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis. *Int.heart J.* 2016. Vol. 57 (2). P. 134–139.

75. Feldman C., Anderson, R. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. *Chest*, 2015. Vol. 148 (2). P. 523–532.

76. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia / P. Schuetz, M. Christ-Crain, W. Zimmerli et al. *Intens. Care Med.* 2011. Vol. 37 (6). P. 970–980.

77. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia / R. Cangemi, M. Casciaro, E. Rossi et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64 (18). P. 1917–1925.

78. Mechanistic links between acute respiratory tract infections and acute coronary syndromes / R. Bazaz, H. M. Marriott, S. E. Francis, D. H. Dockrell. *J. Infect.* 2013. Vol. 66 (1). P. 1–17.

79. Куренкова И. Г., Яковлев В. А. Особенности нарушений гемодинамики и возможные механизмы формирования острого легочного сердца у больных внебольничной пневмонией. *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* 2012. № 1. С. 296–300.

80. Chlamydia pneumoniae-mediated inflammation in atherosclerosis: a meta-analysis / S. Filardo, M. Di Pietro, A. Farcomeni et al. *Mediators inflam.* 2015. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2015/378658>

81. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events / D. M. Musher, A. M. Rueda, A. S. Kaka, S. M. Mapara. *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 15. P. 158–165.

82. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / J. Ramirez, S. Aliberti, M. Mirsaeidi et al. *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47. P. 182–187.

83. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia / D. Viasus, C. Garcia-Vidal, F. Manresa et al. *J. Infect.* 2013. Vol. 66 (1). P. 26–33.

84. Griffin A., Wiemken T., Arnold F. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. P. 1125–1129.

85. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J. Exp. Med.* 2015. Vol. 5 (1). P. 21–32.

86. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease / A. K. Shrivastava, H. V. Singh, A. Raizada et al. *Egypt. Heart J.* 2015. Vol. 67 (2). P. 89–97.

87. Ridker P. M. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease: moving past the marker versus mediator debate. *Circ Res.* 2014. Vol. 114. P. 594–595.

88. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality / C. M. Parrinello, P. L. Lutsey, C. M. Ballantyne et al. *Am. heart j.* 2015. Vol. 170 (2). P. 380–389.

89. Calabro P., Golia E., Yeh E. T. H. C-reactive protein and the risk of atherosclerosis events. *Semin. Immunopathol.* 2009. Vol. 31. P. 79–94.

90. Алекперов Э. З., Наджафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология.* 2010. № 6. С. 88–91.

91. Scirica B. M., Morrow D. A. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2128–2134.



92. Silva D., de Lacerda A. P. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Rev. Portug. Cardiol.* 2012. Vol. 31 (11). P. 733–745.

93. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Белокопытова, Б. И. Минченко, О. В. Москалец. *Креативн. кард.* 2011. № 1. С. 75–80.

94. Montecucco F., Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *J. Clin. Intervent. Aging.* 2008. Vol. 3 (2). P. 341–349.

95. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians / E. B. Windgassen, L. Funtowicz, T. N. Lunsford et al. *Postgrad.Med.* 2015. Vol. 123 (1). P. 114–119.

96. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation / J. Aulin, A. Siegbahn, Z. Hijazi et al. *Am. Heart J.* 2015. Vol. 170 (6). P. 1151–1160.

97. Гладких Р. А., Молочный В. П., Полеско И. В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Дет. инф.* 2016. Т. 15. № 2. С. 19–23.

98. Информативность определения маркеров иммунного воспаления при разных формах ишемической болезни сердца / О. В. Москалец, И. С. Белокопытова, Ф. Н. Палеев, В. В. Яздовский. *Акт. пробл. гуманит. ест. наук.* 2014. Т. 8. №2. С. 113–117.

99. Fibrinogen and neopterin is associated with future myocardial infarction and total mortality in patients with stable coronary artery disease / O. R. Mjelva, G. F. Svingen, E. K. Pedersen et al. *Thromb. Haemost.* 2018. Vol. 118 (4). P. 778–790.

100. Association of plasma neopterin with risk of an inpatient hospital diagnosis of atrial fibrillation: results from two prospective cohort studies / H. Zuo, O. Nygard, P. M. Ueland et al. *J. int. med.* 2018. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.12748>.

101. Орлова О. В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца. *Вестник рос. гос. мед. унив.* 2010. № 1. С. 48–53.

102. Неоптерин-потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях / К. Р. Дудина, М. М. Кутателадзе, О. О. Знойко и др. *Казанск. мед. журн.* 2014. Т. 95, №6. С. 938–943.

103. Дегтярева О. В., Петюнина О. В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома. *Укр. терапевт. журн.* 2008. № 1. С. 41–44.

104. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia / C. Prat, J. Dominguez, F. Andreo et al. *J. Infect.* 2006. Vol. 52. P. 169–177.

105. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores / A. Lacoma, A. Bas, P. Tudela et al. *Enfermed. Inf Microbiol. Clínica.* 2014. Vol. 32. P. 140–146.

106. Diagnostic and prognostic value of inflammatory parameters including neopterin in pneumonia, COPD and acute exacerbations of COPD / A. Pizzini, A. Sahanic, K. Kurz et al. *Pneumologie.* 2016. Vol. 70 (5). P. 20–21.

107. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries / K. Sugioka, T. Naruko, Y. Matsumura et al. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010. Vol. 17 (1). P. 1115–1121.

108. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilization in human coronary atherosclerotic lesions / T. Adachi, T. Naruko, A. Itoh et al. *Heart.* 2007. Vol. 93. P. 1537–1541.

109. Габісонія Т. Н. Значение неоптерина в формировании атеросклероза у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением. *Вісн. пробл. біол. і мед.* 2013. Т. 2, № 1. С. 84–87.

110. Counteractive effects of neopterin on atherosclerosis / R. Shirai, K. Sato, T. A. Matsuyama et al. *J. Am. Coll. Card.* 2016. Vol. 67 (13). P. 2293.

111. Lyu Y., Jiang X., Dai W. The roles of a novel inflammatory neopterin in subjects with coronary atherosclerotic heart disease. *Int. immunopharm.* 2015. Vol. 24 (2). P. 169–172.

112. Neopterin: an immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers / С. К. Firoz, N. R. Jabir, M. A. Kamal et al. *IUBMB life.* 2015. Vol. 67 (6). P. 453–459.

113. Дегтярева О. В. Динамика концентрации сывороточного неоптерина и СРБ, в зависимости от степени развития осложнений у больных острым коронарным синдромом. *Молодой ученый.* 2016. №11. С. 74–77.

114. The utility of pregnancy-associated plasma protein A for determination of prognosis in a cohort of patients with coronary artery disease / E. Zengin, C. Sinning, T. Zeller et al. *Biomark. Med.* 2015. Vol. 9 (8). P. 731–741.

115. Shah P. K. Biomarkers of plaque instability. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014. Vol. 16 (12). P. 547.

116. Шевченко А. О., Слесарева Ю. С., Шевченко О. П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A: (обзор лит.). *Клинич. лаб. диагностика.* 2011. № 5. С. 3–10.

117. Bach L. A. Endothelial cells and the IGF system. *J. Mol. Endocrinol.* 2015. Vol. 54 (1). P. 1–13.

118. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л. Б. Гайковая, Г. А. Кухарчик, Н. Н. Нестерова та ін. *Вестн. аритмологии.* 2009. № 58. С. 52–59.

119. Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque / С. Н. Jespersen, K. R. Vestergaard, M. Schou et al. *Biom. Med.* 2014. Vol. 8 (8). P. 1033–1047.

120. Level of pregnancy-associated plasma protein-A correlates with coronary thin-cap fibroatheroma burden in patients with coronary artery disease:

novel findings from 3-vessel virtual histology intravascular ultrasound assessment / X. F. Wu, M. Yang, A. J. Qu et al. *Medicine*, 2016. Vol. 95 (3). P. 1–7

121. Pregnancy-associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, C. Zhou, X. Zhou et al. *Arch. Med. Sci.* 2013. Vol. 9 (3). P. 389–397.

122. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 435–456.

123. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / K. K. Iversen, A. S. Teisner, B. Teisner et al. *Clin. Biochem.* 2009. Vol. 42. P. 828–834.

124. Value of serum pregnancy-associated plasma protein A for predicting cardiovascular events among patients presenting with cardiac chest pain / S. von Haehling, W. Doehner, E. A. Jankowska et al. *Can. Med. Ass. J.* 2013. Vol. 185 (7), P. 295–303.

125. Elevated pregnancy-associated plasma protein A predicts myocardial dysfunction and death in severe sepsis / Z. Zhang, H. Dai, Y. Yu et al. *Ann. Clin. Biochem.* 2014. Vol. 51 (1). P. 22–29.

126. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams Jr. et al. *Eur. J. Heart Failure.* 2008. Vol. 10. P. 824–839.

127. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6 (1), P. 4–7.

128. Федотова И. Н., Белопольский А. А., Стуров Н. В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент.* 2013. №. 7. С. 32–35.

129. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A. J. Ludman, K. Dworzynski et al. *Brit. Med. J.* 2015. Vol. 350. P. 910.

130. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? *Circulation J.* 2012. Vol. 76 (11), P. 2540–2541.

131. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnea / R. V. Shah, Q. A. Truong, H. K. Gaggin et al. *Eur. Heart J.*, 2012. Vol. 33 (17). P. 2197–2205.

132. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism / M. Lankeit, D. Jiménez, M. Kostrubiec et al. *Eur. Resp. J.* 2014. Vol. 43 (6). P. 1669–1677.

133. Mahadavan G., Nguyen T. H., Horowitz J. D. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease?. *Curr. Opinion Cardiol.* 2014. Vol. 29 (2). P. 160–166.

134. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies / M. F. Sinner, K. A. Stepas, C. B. Moser et al. *Europace.* 2014. Vol. 16 (10). P. 1426–1433.

135. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Y. Chi, E. Y. Kim, H. J. Ban et al. *Lung.* 2012. Vol. 190 (3). P. 271–276.

136. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias / Y. C. Levine, M. A. Rosenberg, M. Mittleman et al. *Heart Rhythm.* 2014. Vol. 11 (7). P. 1109–1116.

137. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study / K. K. Patton, N. Sotoodehnia, C. DeFilippi et al. *Heart Rhythm.* 2011. Vol. 8 (2). P. 228–233.

138. Ogawa T., de Bold A. J. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *J. Transplant.* 2012. Vol. 2012. URL : <https://doi.org/10.1155/2012/962347>.

139. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, T. Breidhardt, D. Stolz et al. *J. Internal Med.* 2008. Vol. 264. P. 166–176.

140. Acute myocardial ischemia directly modulates the expression of brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels via inflammatory cytokines / W. J. Xia, Y. Y. Huang, Y. L. Chen et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 670 (1). P. 7–12.

141. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients / F. Post, L. S. Weilemann, C. M. Messow et al. *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 3030–3037.

142. Березин А. Е. Прогностическое значение компонентов системы натрийуретических пептидов как маркеров миокардиальной дисфункции, ассоциированной с сепсисом и септическим шоком. *Укр. терапевт. журн.* 2013. № 1. С. 78–83.

143. Li J., Ye H., Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J. Emerg. Med.* 2015. Vol. 6. P. 131–133.

144. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia / A. Nowak, T. Breidhardt, S. Dejung et al. *Clin. Chim. Acta.* 2013. Vol. 419. P. 67–72.

145. Concentración del fragmento aminoterminal del NT-proBNP en plasma: un nuevo marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad? / M. T. Valera, H. A. Valle, P. M. Cacho et al. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.* 2014. Vol. 26 (2). P. 94–100.

146. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults / C. L. Chang, G. D. Mills, N. C. Karalus et al. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8 (5). P. e62612.

147. Глушова Т. Влияние на эндотелиальную дисфункцию - новая стратегия превентивной кардионеврологии. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 4 (48). С. 37–41.

148. - Böger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine. *Alternative Therap. Health Med.* 2014. Vol. 20 (3). С. 48–54.

149. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / C. W. Lee, D. Li, K. M. Channon, D. J. Paterson. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 47 (1). P. 149–155.

150. Коноплева Л. Ф., Андреев Е. В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. *Therapia*. 2010. Т. 10, № 51. P. 64–68.

151. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis-a clinical perspective / D. Tousoulis, R. H. Böger, C. Antoniades et al. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 4 (5). P. 274–283.

152. The impact of arginine-modified chitosan-DNA nanoparticles on the function of macrophages / L. Liu, Y. Bai, C. Song et al. *J. Nanoparticle Res.* 2010. Vol. 12 (5). P. 1637–1644.

153. Protective effect of L-arginine in experimentally induced myocardial ischemia: comparison with aspirin / A. I. Saleh, S. M. Abdel Maksoud, S. A. El-Maraghy, M. Z. Gad. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 2011. Vol. 16 (1). P. 53–62.

154. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89 (1). P. 77–84.

155. Safety and effectiveness of arginine in adults / C. J. McNeal, C. J. Meininger, D. Reddy et al. *J. Nutr.* 2016. Vol. 146 (12). P. 2587S–2593S.

156. Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved

ejection fraction / J. J. Orozco-Gutiérrez, L. Castillo-Martínez, A. Orea-Tejeda et al. *Cardiol. J.* 2011. Vol. 17 (6). P. 612–618.

157. L-arginine supplementation prolongs duration of exercise in congestive heart failure / B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, J. Gębalska et al. *Kardiologia Polska.* 2004. Vol. 60 (4). P. 351–353.

158. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 5 (85). С. 97–110.

159. Трещинская М. А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина. *Медицина неотложных состояний.* 2012. № 3 (42). С. 50–54.

160. Слободський В. А. Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. *Здоров'я України.* 2011. Вересень Тематич. номер «Кардіологія». С. 82–83.

161. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. *Укр. мед. часопис.* 2009. № 74. С. 43–48.

162. Influence of Tivortin on hemodynamic parameters in patients with coronary heart disease / A. Alyavi, U. Kamilova, D. Tulyaganova et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68 (16). P. 84.

163. L-Arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure / E. A. Bocchi, A. V. De Moraes, A. Esteves-Filho et al. *Clin. Cardiol.* 2000. Vol. 23 (3). P. 205–210.

164. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / C. W. Lee, D. Li, K. M. Channon, D. J. Paterson. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 47 (1), 149–155.

165. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension / N. Nagaya, M. Uematsu, H. Oya et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163 (4). P. 887–891.



166. A Simple Daily Walking program plus L-arginine supplementation improves aerobic capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension / Brown M. B., Collins C., Gupta S. et al. *Pulmon. Rehabil. Pulmonar. Hypertens, Interstitial Lung Dis., and other conditions: what's new?* / Am. Thoracic Soc., 2016. P. A2316–A2316.

167. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» : наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060703\\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html).

168. Стабільна ішемічна хвороба серця: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 (зі змінами від 23.09.2016 № 994) URL : [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_152\\_IHS/2016\\_152\\_YKPMO\\_IHS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMO_IHS.pdf).

169. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю пульмонологія : наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070319\\_128.htm](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.htm)

170. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Amer. S. EchoCG*. 2005. Vol. 18 (12). P. 1447–1448.

171. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. *Eur. J. Echocardiogr*. 2006. Vol. 7. P. 79–108.

172. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М. : Практика, 2005. 344 с.

173. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up / C. Alli, F. Avanzini, G. Bettelli et al. *Arch. Intern. Med*. 1999. Vol. 159. P. 1205–1212.

174. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.

175. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 16. P. 233–270.

176. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Biering, R. B. Devereux et al. *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 3. С. 1–28.

177. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. Vol. 22. P. 107–133.

178. Митьков В. М., Рыбакова М., Алехин М. Практическое руководство по УЗИ. Эхокардиография. М. : Видар, 2008. 512 с.

179. Неклюдова Г. В., Калманова Е. Н. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии. *Болезни сердца и сосудов.* 2006. № 2. С. 1–18.

180. The task force of the European Society of Cardiology the North American society of pacing electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.

181. Рябыкина Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. *Кардиология.* 2002. № 10. С. 69–87.

182. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. М. : Медпрактика-М, 2008. 456 с.

183. Робертс Ф. С. Дискретные математические модели с приложениями к социальным, биологическим и экологическим задачам. М. : Наука, 1986. 497 с.

184. 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.

185. 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.

186. 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.

187. 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.

188. 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», м. Київ, 30-31 жовт. 2014 р. С. 80–81.

189. Михайловська Н. С., Кулинич Т. О., Кулинич О. В. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію. *Здобутки клінічної і експерим. медицини*: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря», м. Тернопіль, 15 – 16 трав. 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 160–161.

190. 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, м. Київ, 2014. С.133.

191. 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.

192. 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.

193. Кулинич Т. О. Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 1. С. 9–13.

194. 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.

195. 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, м. Київ, 21-23 вер. 2016р. С. 244.

196. Acute myocardial infarction versus other cardiovascular events in community-acquired pneumonia / S. Aliberti, J. Ramirez, R. Cosentini et al. *ERJ Open Res.* 2015. Vol. 1 (1). P. 00020–2015.

197. Cardiac complications in adult patients with community-acquired pneumonia and diabetes mellitus / M. S. Bader, C. Calvieri, M. Falcone et al. *J. Am. Thoracic Soc.* 2016. P. A2094–A2094.

198. Arnold F. W., Ramirez J. A. The burden of cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. *JCOM.* 2016. Vol. 23 (4). P. 173–180.

199. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events / R. Cangemi, C. Calvieri, M. Falcone et al. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116 (4). P. 647–651.

200. Крихтіна М. А. Ризик формування тромботичних подій у хворих на негоспітальну пневмонію третьої та четвертої клінічних груп. *Укр. пульм. журн.* 2018. № 1. С. 29–32.

201. Feingold K. R., Grunfeld C. The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. 2015. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>

202. Акрамова Э. Г., Ахатов А. Ф. Ультразвуковые изменения сердца при внебольничной пневмонии. *Практ. мед.* 2017. № 2. С. 107–112.

203. Azithromycin and the risk of cardiovascular death / W. A. Ray, K. T. Murray, K. Hall et al. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (20). P. 1881–1890.

204. Cardiac electrical and structural changes during bacterial infection: an instructive model to study cardiac dysfunction in sepsis / M. A. Makara, K. V. Hoang, L. P. Ganesan et al. *J. Am. Heart Ass.* 2016. Vol. 5 (9). P. e003820.

205. Neopterin and coronary artery disease / P. Avanzas, A. Dominguez-Rodriguez, R. Arroyo-Espliquero, J. C. Kaski. *J. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 344–345.

206. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of culprit lesion instability in unstable angina patients: an intravascular ultrasound study / X. F. Wu, X. H. Liu, J. Z. Dong et al. *Cardiology.* 2013. Vol. 126. P. 244–251.

207. Pregnancy associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, C. Zhou, X. Zhou et al. *Arch. Med. Sci.* 2013. Vol. 9. P. 389–397.

208. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщ. II : Биохимические, иммунологические и клинические аспекты / К. А. Зыков, Э. Ю. Нуралиев, Е. И. Казначеева и др. *Кардиологич. вестник.* 2011. Т. 6, №. 1. С. 23–32.

209. Effects of l-arginine supplementation associated with continuous or interval aerobic training on chronic heart failure rats / G. T. Barcelos, D. D. Rossato, J. L. Perini et al. *Metabolism-Clin. Experim.* 2017. Vol. 76. P. 1–10.

210. Жаринова В. Ю., Бутинец Ж. С., Павленко Л. А. Эффективность применения L-аргинина в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Семейна медицина.* 2014. №. 5. С. 47–52.

211. Лишневецкая В. Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? *Medicine.* 2014. Т. 10. С. 27–30.

212. The differential diagnostic value of serum NT-proBNP in hospitalized patients of heart failure with pneumonia / S. Yang, L. Li, J. Cao et al. *J. Clin. Lab. Analysis.* 2015. Vol. 29 (1). P. 37–42.

**Додаток А**  
**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА 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 та аналіз 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, узагальнення та 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. № у 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, м. Київ, 21-23 вер.2016. С.244. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, збір матеріалу, клінічне, інструментальне обстеження та імуноферментне визначення рівнів біомаркерів в динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка тез до друку)*.

10. Михайловська Н. С., Кулинич Т.О. Вплив перенесеної негоспітальної пневмонії на частоту аритмічних ускладнень, ступінь 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, м. 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 між нар. участю, м.Запоріжжя, 15-16 трав. 2014р. Запоріжжя, 2014. С.153. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, 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», м.Тернопіль, 15 – 16 трав. 2014р. Тернопіль, 2014. С. 160-161. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, статистичний аналіз та підготовка тез до друку).*

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», м.Київ, 30-31 жовт. 2014 р. С. 80–81. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, статистичний аналіз та підготовка тез до друку).*

**Додаток Б**  
**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. XV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2014 р.  
*(публікація, стендова доповідь).*

2. XVII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2016 р.  
*(публікація, стендова доповідь).*

3. XVIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2017 р.  
*(публікація, стендова доповідь).*

4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя 2014 р. *(публікація, усна доповідь).*

5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря – 2014», м.Тернопіль, 2014 р.  
*(публікація).*

6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сьогодення та майбутнє сімейної медицини», м.Київ, 2014 р.  
*(публікація).*

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.

**Додаток В****АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЇ  
ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА ГАЛУЗЕВОГО  
НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
В.О. Головного лікаря  
КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР  
Шишка І.В.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)  
« 20 / 4 » р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». -2014. С.151  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР,  
пульмонологічне відділення  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2014р. по 10.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії міокарда, порушень ритму та провідності, тонусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
« 20 / 10 » 2014 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач пульмонологічним відділенням  
КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР

О.П.Фолуменова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар  
 КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР  
 Гягали С.В.  
 (керівник установи, в якій проводило впровадження)  
 «02» *лютого* 2014 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій Валерійович  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, пульмонологічне відділення  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 03.2014 р. по 08.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією за рахунок зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, шлуночкових екстрасистол високих градацій (клас 3-5 за В. Lown), відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового монітування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«*1*» лютого 2014 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач пульмонологічним відділенням

КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР



О.П. Фолюменова



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторингу ЕКГ за Холтером  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ІПБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». -2014. С.151  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, кардіологічне відділення  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2014р. по 10.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів іпемії міокарда, порушень ритму та провідності, тonusу вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, долатки немає  
« 20 » 2014 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кардіологічним відділенням  
КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР

О.Є.Литвиненко



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій Валерійович  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, терапевтичне відділення  
( назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 04.2014 р. по 08.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією за рахунок зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, шлуночкових екстрасистол високих градацій (клас 3-5 за В. Lown), відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового монітування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач терапевтичним відділенням  
КУ «Центральна клінічна лікарня №4  
Заводського району» м. Запоріжжя  
«20» серпня 2014 р.

Нечепуренко І.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар  
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4  
 Заводського району» м. Запоріжжя  
 Бочарникова І.С.  
 (керівниця установи, в якій проведено впровадження)  
 20 14 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторингу ЕКГ за Холтером  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, кафедра загальної практики – сімейної медицини 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». – 2014. – С. 151.  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, кардіологічне відділення  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2014 р. по 10.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної не госпітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії, порушень ритму та провідності, тонусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач терапевтичним відділенням  
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4  
 Заводського району» м. Запоріжжя  
 «*І. І. Шобтлюк*» 2014 р.

Нечепуренко І.Г.





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторингу ЕКГ за Холтером  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, кафедра загальної практики – сімейної медицини 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського.26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». – 2014. – С. 151.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2014р. в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, кардіологічне відділення  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2014р. по 10.2014р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної не госпітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії, порушень ритму та провідності, тонуусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кардіологічним відділенням  
КУ «Центральна клінічна лікарня №4  
Заводського району» м. Запоріжжя  
«3 жовтня 2014 р.

Гура Ю.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікар  
КЗ «Центр ПМСД №6»  
Літвінов В.В.  
( керівник установи, в якій проведено впровадження )  
« 30 » травня 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», -2014. С.151  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2016-2017 рр. в КЗ «Центр ПМСД №6  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 05.2017р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії міокарда, порушень ритму та провідності, тонусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
«30» травня 2017 р.  
Відповідальний за впровадження:  
Заступник головного лікаря  
по медичному обслуговуванню населення  
КЗ «Центр ПМСД №6»



Рулевська Л.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 головний лікар  
 КЗ «Центр ПМСД №6»  
 Літвінов В.В.  
 (підписник установи, в якій проведено впровадження)  
 «04» квітня 2017р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017р. в КЗ «Центр ПМСД №6»  
( назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 11.2016 р. по 03.2017р.
6. Загальна кількість спостережень 34
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією за рахунок зменшення кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда, шлуночкових екстрасистол високих градацій (клас 3-5 за В. Lown), відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового моніторування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні на 2-3 дні	на 2-3 дні на 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
 «04» квітня 2017 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Заступник головного лікаря  
 по медичному обслуговуванню населення  
 КЗ «Центр ПМСД №6»



Рулевська Л.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.О. Головний лікар ОБЛ. Лікарня шкірної  
дерматовенерологічної хвороб  
 (назва установи, в якій проведено впровадження)  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 «29» жовтня 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій Валерійович  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2015 р. в ОБЛ. Лікарня шкірної дерматовенерологічної хвороб  
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 02.2015 р. по 12.2015р.
6. Загальна кількість спостережень 40
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією за рахунок зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, плуночкових екстрасистол високих градацій (клас 3-5 за В. Lown), відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3 дні       на 2-3	на 1-2 дні       на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
 «29» жовтня 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач дерматовенерологічного  
відділення №1  
Холерського Т.В.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». -2014. С.151  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за № 13 м. Тернопіль  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2015 р. по 12.2015р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії міокарда, порушень ритму та провідності, тонусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторування ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«28» грудня 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням кардіології

[Signature]

Карпан С.А.

(П.І.Б.особи, відповідальної за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ МОЗ  
 України»  
 Проф. Іпатов А. В.  
 «28» журн 20 15 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за допомогою добового моніторингу ЕКГ за Холтером  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Кулинич Т.О. Особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму та структурно-функціональних змін серця у хворих на стабільну стенокардію напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії. / Т.О. Кулинич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації». -2014. С.151  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2015 р. в кардіологічне відділення ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ МОЗ України  
( назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2015 р. по 12.2015р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити діагностику ІХС: стабільної стенокардії напруження після перенесеної негоспітальної пневмонії за рахунок визначення загальної кількості епізодів ішемії міокарда, порушень ритму та провідності, тонусу вегетативної нервової системи за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
 «28» журн 2015 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Заступник директора з наукової роботи, к.м.н.  
 Завідувач кардіологічного відділення

Мороз О. М.  
 Бірець Н. М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ МОЗ  
 України»  
 Проф. Іпатів А. В.  
 «28» \_\_\_\_\_ 2015 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій  
Валерійович  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00  
від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на  
негоспітальну пневмонію»  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2015р. в кардіологічне відділення ДУ «Укр Держ НДІ МСПІ  
МОЗ України»  
 ( назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 02.2015 р. по 12.2015р.
6. Загальна кількість спостережень 40
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС:  
стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією за рахунок  
зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, шлуночкових екстрасистол високих  
градаций (клас 3-5 за В. Lown), відновлення стану вегетативної нервової регуляції  
за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає  
 «28» \_\_\_\_\_ 2015 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Заступник директора з наукової роботи, к.м.н.  
 Завідувач кардіологічним відділенням

  
 Мороз О. М.  
 Бірець Н. М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи  
Запорізького державного медичного  
університету, д.мед.н., професор

Візіт В.А.

« 11 » листопада 2016 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського,26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016 р. у навчальний процес кафедри Загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 11.2016 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
загальної практики –  
сімейної медицини  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
«11» листопада 2017 р.



Н.С. Михайловська



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи  
 ДЗ «Запорізька медична академія  
 післядипломної освіти  
 МОЗ України»  
 професор І.М. Фустей

«21» лютого 2016 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
 ( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського.26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій Валерійович  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2016 р.  
у навчальний процес кафедри
5. Строки впровадження з 09.2016 р. по 10.2016р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів (курсантів).
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри терапії,  
 клінічної фармакології та ендокринології  
 ДЗ «Запорізька медична академія  
 післядипломної освіти МОЗ України»  
 кандидат медичних наук, доцент

«31» лютого 2016 р.

Подсевахіна С.Л.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*перший проректор СумДУ*

«*Каришай В.Ф.*»

(назва установи, в якій проведено впровадження)

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«*27*» *лютого* 2016 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію за допомогою екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії  
(назва пропозиції для впровадження) 1
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр.. Маяковського, 26  
Михайловська Наталія Сергіївна, Кулинич Таміла Олегівна, Кулинич Олексій Валерійович  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів) 1
3. Джерело інформації: патент №92439 України на корисну модель МПК А61К 31/00 від 11.08.2014 «Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2016 р.  
у навчальний процес кафедри сімейної та соціальної медицини Сумського державного університету
5. Строки впровадження з 09. 2016 р. по 10.2016р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів (курсантів).
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
Д.мед.н., професор Орловський В.Ф.

*В.Ф. Орловський*

«*27*» *лютого* 2016 р.



**ПАТЕНТ**

**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

**№ 92439**

**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У  
ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.08.2014.

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

М.В. Ковіня





ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92439** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
A61K 31/00

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2014 03574</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>07.04.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.08.2014</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Михайловська Наталія Сергіївна (UA), Кулинич Таміла Олегівна (UA), Кулинич Олексій Валерійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Михайловська Наталія Сергіївна, вул. Товариська, 37, кв. 170, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Кулинич Таміла Олегівна, вул. Лермонтова, 21-б, кв. 27, м. Запоріжжя, 69005 (UA), Кулинич Олексій Валерійович, вул. Лермонтова, 21-б, кв. 27, м. Запоріжжя, 69005 (UA)</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ****(57) Реферат:**

Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію шляхом призначення базисної терапії та тівортину. З першої доби від початку захворювання на негоспітальну пневмонію вводять тівортін 4,2 % розчин по 100 мл шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом 10 хвилин та подальшим збільшенням швидкості введення до 30 крапель на хвилину 1 раз на добу протягом 5 діб з наступним переходом на пероральне застосування розчину тівортину аспартату в дозі 5 мл (1г) три рази на добу протягом 4-х тижнів.

UA 92439 U

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА  
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ  
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

«ПОГОДЖЕНО»  
Віце-президент  
НАМН України  
КОВАЛЕНКО І.М.  
19.02 2016 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Заступник Міністра  
охорони здоров'я України  
Григоруканська І.В.  
19.02 2016 р.



**П Е Р Е Л І К**

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження  
досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 2)

## Регістр. № 594/2/15

1. СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ.
2. НДР «Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії», 0104U004094, 2013-2016 рр.
3. Внутрішні хвороби.
4. 2+, С.
5. Пат. України 92439 МПК (2014.01) А61К 31/00. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих на негоспітальну пневмонію // Промислова власність. – 2014. - №15.
6. Немає.
7. Хворому призначають базисну терапію та препарат L-аргінін (Тівортін) шляхом внутрішньовенної інфузії 100 мл 4,2% розчину аргініну гідрохлориду зі швидкістю 10 крапель за хвилину в перші 10-15 хв. та наступним збільшенням швидкості введення до 30 крапель за хвилину 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування тівортину аспартату по 5 мл (1г) три рази на день під час їжі протягом 4-х тижнів.
8. Покращення клінічного стану хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою негоспітальною пневмонією, покращення ліпідного спектру крові, зменшення ознак ендотеліальної дисфункції та системного запалення, підвищення толерантності до фізичних навантажень, зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, шлуночкових ектрасистол високих градаций (клас 3-5 за В. Lowy), відновлення стану вегетативної нервової регуляції за даними добового моніторингування ЕКГ, попередження процесу дилатації порожнини лівого шлуночка, підвищення загальної скоротливої здатності міокарда за даними ЕХО-КГ.
9. Лікарські засоби: базисні препарати (метопролол або бисопролол, кардікет, аспірін, аторвастатин або розувастатин, еналаприл або лізиноприл, антибактеріальні препарати), препарати «Тівортін» (розчин L-аргініну гідрохлориду 4,2% для внутрішньовенної інфузії) та «Тівортин аспартат» (розчин L-аргініну аспартату для перорального прийому). Обладнання: крапельниця або інфузомат, ехокардіограф, електрокардіограф, апарат для добового моніторингування електрокардіограми, ПК.
10. ІХС, стабільна стенокардія напруження II-III ФК у хворих на негоспітальну пневмонію.
11. Підвищена чутливість до препаратів; важкі порушення функції нирок; для аргініну гідрохлориду – застосування калійзберігаючих діуретиків та спіронолактона, гіперхлоремичний ацидоз.
12. У хворих з печінковою недостатністю, що приймали або приймають спіронолактон, Тівортін може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію; попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків може сприяти підвищенню концентрації калію в крові; при одночасному застосуванні з амінофіліном можливе підвищення рівня інсуліну крові. У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії. При застосуванні препарату необхідно дотримуватись збалансованого режиму сну та відпочинку, відмовитись від вживання алкоголю, нікотину та психостимуляторів. Препарат проникає через плаценту, тому в період вагітності його можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Препарат несумісний з тіопенталом.
13. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, тел. (061) 224-64-69.
14. Немає.
15. Михайлюк Н.С., Кулинич Т.О. (06123658-33), Кулинич О.В.