

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

СТРЕС І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

За редакцією В. М. Коваленка

Київ – 2022

УДК 616.1:612.176
С84

С84 Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. Рекомендовано для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики

За редакцією:

Коваленка Володимира Миколайовича –
директора ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, академіка НАМН України, професора, д. мед. н., заслуженого діяча науки і техніки України

Наукові редактори:

Мітченко О. І., Несукай О. Г., Сичов О. С.

Редакційна колегія:

Корнацький В. М., Талаєва Т. В., Сіренко Ю. М.,
Міщенко Л. А., Ревенько І. Л., Мітченко О. І.,
Пархоменко О. М., Соколов Ю. М., Лутай М. І.,
Сичов О. С., Коваленко В. М., Несукай О. Г.,
Воронков Л. Г., Кожухов С. М., Шумаков В. О.

ЗМІСТ

Проблема здоров'я в умовах війни <i>Корнацький В. М.</i>	5
Патогенетичні механізми розвитку та прогресування серцево-судинної патології в умовах стресу <i>Талаєва Т. В., Третяк І. В., Василичук Н. М., Вавілова Л. Л.</i>	24
Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо <i>Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Рековець О. Л.</i>	39
Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічна хвороба нирок: особливості перебігу в умовах стресу та військового стану <i>Мищенко Л. А., Соколова Л. К., Купчинська О. Г.</i>	63
Вплив стресу на артеріальну гіпертензію та цереброваскулярні захворювання <i>Ревенько І. Л., Корнацький В. М., Мищенко Л. А.</i>	78
Дисліпідемія і стрес <i>Мітченко О. І.</i>	92
Стрес, гострий коронарний синдром та раптова серцева смерть в умовах дії несприятливих природно-соціальних факторів <i>Пархоменко О. М., Іркін О. І., Лутай Я. М.</i>	106
Стрес та патологічний розвиток атеросклеротичної бляшки. Інвазивна діагностика та лікування <i>Соколов М. Ю.</i>	131
Стрес та стрес, пов'язаний з воєнними діями: вплив на серцево-судинні захворювання та ІХС <i>Лутай М. І., Голікова І. П., Швидка М. П.</i>	168

Вплив несприятливих психологічних факторів на захворюваність та перебіг фібриляції передсердь <i>Сичов О. С., Романова О. М.</i>	192
Раптова серцева смерть в умовах впливу стресових чинників <i>Коваленко В. М., Несукай О. Г., Чернюк С. В.</i>	209
Хронічний стрес, тривожно-депресивні розлади та їх клінічні наслідки у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю <i>Воронков Л. Г., Ляшенко А. В., Луцак О. А., Солоневич А. С.</i>	230
Вплив стресорних факторів на розвиток та перебіг онкологічних захворювань <i>Кожухов С. М., Довганич Н. В., Базика О. Є., Деяк С. І.</i>	248
Посттравматичний стрес-синдром в умовах воєнних дій <i>Шумаков В. О.</i>	259

ПРОБЛЕМА ЗДОРОВ'Я В УМОВАХ ВІЙНИ

Корнацький В.М.

Проблеми із здоров'ям в умовах війни пов'язані з нестабільністю соціально-політичної ситуації в країні, що призвела до погіршення психічного здоров'я населення та підвищення серцево-судинного ризику в значної частини населення (військові, а також потерпілі внаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь) за рахунок перенесеного травматичного стресу. Соціально-економічний наслідок недооцінки цих станів полягає у значному зростанні кардіо-васкулярної патології саме серед працездатного населення. Основними факторами, що впливають на індивідуальну стресостійкість є: психосоціальні чинники, психологічний розвиток індивідуума, його нейробіологічні особливості (обумовлені генетично та епігенетичні впливи). Дослідження індивідуальної стресостійкості на сьогоднішній день є актуальним як для всього населення – виокремлення людей високого ризику психічних розладів, суїцидів, так і окремих його груп – удосконалення професійного відбору та прогнозування діяльності військовослужбовців, пожежників, рятувальників, працівників авіації. Розуміння основ стресової вразливості дає можливість ефективно прогнозувати, запобігати та лікувати постстресорні патологічні стани. Особливо актуальним є вивчення зв'язку стресостійкості з розвитком, перебігом та виникненням ускладнень серцево-судинної та судинно-мозкової патології. Незважаючи на досягнення в галузі діагностики, лікування та профілактики ХСК, питання поєднання останньої з психічними розладами пограничного типу є проблемними як в методологічному плані, так і з точки зору практичної медицини. Виходячи з цього, вивчення стресостійкості може стати підґрунтям для розробки

індивідуальної профілактики та комплексного надання медичної допомоги хворим з ХСК і супутніми розладами, пов'язаними з травмою чи впливом стресу.

В ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України проблема психосоматичних розладів у кардіологічній практиці почала вивчатись з 2003 року. Набутий досвід проведених досліджень та аналіз літератури засвідчує, що проблема серцево-судинної та судинно-мозкової патології у країні в сучасних умовах соціально-економічної напруги та воєнних дій значно загострилася. Прогнозується, що стрес-індукована патологія в майбутньому буде визначати провідний тягар медико-соціального спрямування.

Оскільки за визначенням ВООЗ рівень здоров'я визначається комплексом соматичного, психічного та соціального благополуччя, а відповідно середня тривалість якісного життя, формується під впливом визнаних у світі чотирьох складових: природних (генетичних і екологічних) та соціально-економічних умов і суспільно-політичних, а також заходів щодо охорони здоров'я, профілактичних і медичної допомоги, тому у зв'язку з цим ВООЗ прийняла в 2012-му році Глобальний комплексний план дій в галузі психічного здоров'я (WHA 65.4), який ґрунтується на твердженні «немає здоров'я без психічного здоров'я».

Населення України в сучасних умовах перебуває в стані постійного стресу, який посилюється, бо пов'язаний із базовою потребою людини – виживанням. Особливо війна накладає серйозний відбиток на психічний стан тих, хто перебуває в зоні бойових дій, оскільки психіка людини здатна відтворювати поведінку в межах тих моделей, які вже є в її досвіді, а тому опинившись залученими до військового конфлікту, не тільки немає програми поведінки в даній ситуації, але й загострюється інстинкт самозбереження.

Постраждали внаслідок бойових дій, насамперед це безпосередні учасники бойових дій, які піддаються впливу надмірних психотравмуючих факторів, що пролонговані у часі. Наслідки травми можуть проявитися раптово або через тривалий час, на фоні цілковитого зовнішнього добробуту людини. Виникає дезадаптація, під якою припускається невідповідність між силою факторів, що впливають на психіку людини, і наявних психічних ресурсів, щоб їм протистояти.

Другою групою є родичі учасників дій. Найпотужнішим фактором впливу на їх психіку є невідомість. На відміну від безпосередніх учасників, вони не можуть спрямувати адаптаційні сили психіки на вирішення конкретних задач, не мають перспективного погляду у майбутнє.

Медичні працівники, психологи, рятувальники, що надають допомогу постраждалим поза зоною відкритого вогню, знаходяться під опосередкованим впливом бойових дій, але в прямому спілкуванні з безпосередніми учасниками та постраждалими. Саме тому небезпека їхньої участі полягає в професійному вигоранні через вплив комунікативних, інформаційних та емоційних факторів.

Віддалене населення знаходиться під постійним інформаційним впливом в першу чергу джерел масової інформації, що веде до появи або нарощування тривожного компонента, зміни усталених основ життя та поведінкових патернів. Фактор невідомості та наявна загроза майбутньому провокують появу страху. Наявні чинники провокують перехід найбільш вразливої частини населення у стан непередбачуваної кризової свідомості.

Отримані розробки впроваджені в практичну діяльність у вигляді обґрунтованої концепції мінімізації впливу стресу, а також методичних рекомендацій для закладів МОЗ України по застосуванню запропонованих схем обстеження, алгоритмів лікування хворих на серцево-судинну та судинно-мозкову патологію і коморбідні стани.

Для дослідження негативних чинників впливу були розроблені спеціалізовані анкети – «Вивчення медико-соціальних факторів впливу на розвиток і перебіг хвороб кровообігу» для комплексної оцінки соматичного, соціального, психічного та духовного здоров'я.

Також використовувались:

1. Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS);
2. Коротка шкала тривоги, депресії та посттравматичного стресового розладу (ПТСР);
3. Клінічна діагностична шкала (CAPS);
4. Міссісіпська шкала оцінки посттравматичних реакцій (військовий варіант);
5. Шкала депресії А.Т. Бека;
6. Шкала Гамільтона для оцінки депресії (HDRS);
7. Шкала реактивної та особистісної тривожності Спілбергера, Ханіна;

8. Оцінка стресостійкості та соціальної адаптації за методикою Холмса і Праге;

9. Бостонський тест на стресостійкість;

10. Торонтська шкала алекситимії TAS-20 для дослідження рівня емоційного інтелекту, алекситимії, як фактора ризику психосоматичних розладів;

11. Скорочений багатофакторний опитувальник для дослідження особистості Міні-мульг, з метою виявити наявність психологічних особливостей пацієнтів, які можуть зумовлювати виникнення та ускладнювати перебіг основного захворювання і ступінь їх вираженості, наявність та рівень тривожно-депресивних розладів і адекватність сприйняття свого стану;

12. Опитувальник ВООЗ WHO-5 «Індекс здоров'я», за допомогою якого вивчалась стресостійкість пацієнтів, рівень психологічного стресу пацієнтів, як фактор ризику психосоматичних, серцево-судинних розладів.

13. Опитувальників оцінки якості життя (Чабан О. С., Хаустова О. О.).

Для оцінки психоемоційного стану пацієнта пропонувалось дати відповіді на питання госпітальної шкали тривоги та депресії.

Серед опитувальників оцінки загальної якості життя в Україні тривалий час застосовується шкала Чабана О. С., Хаустової О. О., яка являє собою методику, адаптовану до місцевих умов і містить 10 запитань, що включають інтегровані показники задоволення соціальним статусом, трудовою діяльністю, сімейним благополуччям, самопочуттям в цілому та дає змогу виявити динаміку зміни у ставленні пацієнта до цих категорій в процесі терапії; оціночні критерії тесту виявляють суб'єктивні переживання якості життя як вкрай низької (менше 7-ми балів), низької (7–12), середньої (13–18), високої (19–24) та дуже високої (25–39).

Анкета визначення соціальних факторів впливу на здоров'я передбачає вибір з 28 чинників саме тих, які протягом останніх шести місяців мали місце в житті пацієнта та спричиняли дискомфорт. Завдяки даному опитувальнику вдалося проаранжувати чинники за частотою їх згадування у вибірці. Наприклад, стало очевидним, що в п'ятірці основних факторів соціального впливу на рівні матеріальних труднощів та погіршення здоров'я рідних, перебувають політичні події та засоби масової інформації. Таким чином, даний

опитувальник служив не тільки діагностичним інструментом виявлення шкідливих соціальних чинників, а й сприяв кращому усвідомленню хворими тих факторів навколишнього середовища, які однозначно сприяють стресовому навантаженню на організм але перебувають за межами свідомого поводження з ними.

Коротка шкала тривоги, депресії та ПТСР – використовується для первинного скринінгу симптомів тривоги, депресії та ПТСР у осіб, які пережили будь-які психічні травми.

Структуроване клінічне інтерв'ю CAPS-5, як правило, застосовують для встановлення діагнозу ПТСР. CAPS-5 визначає основні критерії вказаного розладу, ступінь функціональних порушень і клінічну оцінку його тяжкості, а також зміну ступеня тяжкості під час лікування.

Міссісіпська шкала була розроблена для оцінки ступеня вираженості посттравматичних стресових реакцій у ветеранів бойових дій. На сьогодні вона є одним із широко використовуваних інструментів для вимірювання ознак ПТСР. Шкала містить 35 тверджень, кожне з яких оцінюється за п'ятибальною шкалою Ліккерта. Оцінка результатів здійснюється сумуванням балів, підсумковий показник дозволяє виявити ступінь впливу перенесеного індивідом травматичного досвіду. Пункти опитувальника входять у 4 категорії, три з яких співвідносяться з критеріями DSM: 11 пунктів направлени на визначення симптомів вторгнення, 11 – уникання, а 8 – відносяться до критерію фізіологічної збудливості. П'ять інших запитань направлені на виявлення почуття провини та суїцидальності.

Методика визначення стресостійкості та соціальної адаптації Холмса і Раге призначена для самостійної оцінки «рівня стресу» і «стресостійкості», може застосовуватися при діагностиці психосоматичних захворювань.

Торонтська шкала алекситимії – клінічний опитувальник, призначений для вивчення такої особистісної характеристики, як алекситимія, що полягає в зниженні або відсутності здатності до розпізнавання, диференціювання і вираженню емоційних переживань і тілесних відчуттів. Іноді в це поняття також включають низьку емоційну залученість в повсякденному житті.

Незважаючи на значний прогрес і колосальні досягнення в галузі діагностики, лікування та профілактики серцево-судинної

патології, питання поєднання останньої з психічними розладами пограничного типу є незрозумілими та проблемними як в методологічному плані, так і з точки зору практичної медицини. Проблеми коморбідності психічної та соматичної патології сьогодні набувають все більшого значення.

За результатами дослідження INTERHEART серед 30000 учасників із 52 країн у третини були виявлені психосоціальні фактори та стресові життєві події, які практично втричі підвищували ризик серцевих нападів.

У перші п'ять років після завершення війни у В'єтнамі майже 50% колишніх військовослужбовців США відзначали дезадаптованість у суспільному житті, близько 10% вчиняли кримінальні злочини, а ще 10% були схильні до самогубства, і лише третина адаптувалися до мирного життя. Це стало причиною створення міністерства у справах ветеранів бойових дій.

Результати досліджень, проведених колегами з Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України, показали, що серед психічних розладів у військовослужбовців ЗС України, бійців НГ, їх родичів і біженців превалюють постравматичний стресовий розлад та розлади адаптації. Особливостями військових подій є велика кількість мирних громадян, які потерпають від травматичних подій (не лише самі жертви, а й їхні родини, оточення), непрогнозованість і значна тривалість бойових дій. Окрім того, зазначена ситуація відбувається на тлі негативного інформаційного впливу. Значення має не тільки стрес, що діє, а як сприймається кожною людиною, тобто індивідуальна стресостійкість.

Наслідки збройних військових конфліктів та соціально-економічних негараздів у масштабах цілої країни завжди величезні та непередбачувані. Наприклад, за підрахунками Міністерства охорони здоров'я Сирії з 2011 по 2015 роки (після 4 років війни та економічних проблем) захворюваність психічними розладами серед населення зросла на чверть.

З огляду на нагромадження критичної маси нових даних, змінився підхід до розуміння формування постстресорних станів. Зокрема, у 2013 році опубліковано п'яте видання діагностичного статистичного посібника з психічних розладів (DSM-5), в якому ПТСР, що раніше відносився до тривожних розладів, перемістився в окрему главу, пов'язаних з травмою чи впливом стресу.

За результатами дослідження стану здоров'я протягом 2019–2021 років 595 учасників АТО кардіологічних хворих на третинному етапі медичної допомоги встановлено, що посттравматичний стресовий розлад (ПТРС) та розлади адаптації є незалежними факторами ризику розвитку ХСК.

Посттравматичний стресовий розлад та розлади адаптації можуть впливати на погіршення не тільки психічного здоров'я, а і на ризик та розповсюдження кардіоваскулярної патології.

Недооцінка зазначених вище станів веде до значного зростання серцево-судинної патології серед працездатного населення.

Дослідження впливу стресостійкості постраждалих із стрес-асоційованими розладами в умовах збройного конфлікту сприятиме покращанню їх лікування, реабілітації і профілактиці.

З 2014 року нестабільна соціально-політична ситуація в країні та військові дії на Сході призвели до погіршення психічного здоров'я населення та підвищення серцево-судинного ризику в значній частині населення (військові, а також потерпілі внаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь) за рахунок перенесеного травматичного стресу.

Соціально-економічний наслідок недооцінки цих станів полягає у значному зростанні серцево-судинної патології саме серед працездатних.

Надання медичної допомоги повинно бути комплексним та включати консультацію психолога чи психотерапевта задля впливу на нові модифіковані фактори кардіоваскулярного ризику.

Боротьба з серцево-судинними факторами ризику, враховуючи їх розповсюдженість в учасників АТО, потерпілих внаслідок бойових дій і супутніх потрясінь, повинна починатись з первинної ланки.

Розробка та запровадження комплексних міжвідомчих програм медико-соціальної реабілітації як учасників війни, так і потерпілих.

Створення державного реєстру постраждалих внаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь (на зразок World Trade Center Registry).

Вкрай значною психосоматичною проблемою здоров'я постраждалих внаслідок війни є кардіocereбральна патологія у зв'язку із значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності. Найбільш тяжкою формою судинних захворювань є

інсульт – гетерогенний клінічний синдром вогнищевого ураження головного мозку, пов'язаний з гострим порушенням його кровопостачання, який займає одне з перших місць серед причин смертності і стійкої втрати працездатності.

Вивчення динаміки захворюваності на інсульт у світі за останні десятиріччя вказує на існування стійкої тенденції до її зростання, яка становить 0,5–2% на рік. Протягом останніх 10 років цей показник збільшився з 2,2 до 3,5 на 1000 населення.

За даними сучасних міжнародних досліджень (STONE, Syst-Eur, NIKS), в структурі серцево-судинної патології рівень захворюваності інсультами почав переважати над показниками захворюваності інфаркту міокарда приблизно на 30% («інсультний парадокс»). Цереброваскулярні хвороби «молодшають», за останні п'ять років третину від загальної кількості хворих з порушеннями мозкового кровообігу становили люди у віці до 50 років.

Зростання захворюваності ЦВХ пов'язане зі збільшенням факторів ризику, таких як: тютюнопаління, гіперліпідемія, ожиріння, цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. Загальна тенденція у світі спрямована на зниження смертності від гострих цереброваскулярних хвороб.

Основними причинами виникнення інсульту є атеросклероз, кардіогенна патологія та артеріальна гіпертензія. Важливою проблемою у пацієнтів з поєднаною ЦВП та ХСК є вивчення прогностичних аспектів перенесеного інсульту та ризику кардіологічних ускладнень в ранньому та віддаленому постінсультному періодах, адже у хворих, що перенесли інсульт, основними причинами летальності в подальшому стає кардіологічна патологія: фатальний інфаркт міокарда (ІМ), важкі порушення серцевого ритму, раптова смерть, а тому своєчасна діагностика предикторів кардіологічних ускладнень, патогенетично обґрунтована терапія, розробка алгоритму поєднаної неврологічної та кардіологічної реабілітації пацієнтів, що перенесли інсульт, дозволять знизити загальний серцево-судинний ризик, збільшити тривалість життя та покращити його якість.

Важливим у кардіоневрології є розробка тактики ведення пацієнтів у ранньому постінсультному періоді, так як у 70% хворих з інсультом виявляють коморбідні кардіологічні захворювання: сер-

цеву недостатність, порушення ритму серця, ангінозні напади, неконтрольовану АГ. Для відновлювальної терапії необхідна співпраця кардіолога та невролога.

У дослідження нашого ННЦ увійшло 168 пацієнтів, у яких інсульт розвинувся в кардіологічному стаціонарі. Серед них 35 чоловіків та 27 жінок. Середній вік склав 64,9 (наймолодший – 38 років, найстарший – 82).

Усім пацієнтам проведено: клініко-неврологічне обстеження (шкала NIHSS; шкала ABCDE); КТ головного мозку (16-ти зрізовий мультиспіральний КТ General Electric); МРТ головного мозку (Toshiba Vantage HSP 1,5 тесла); УЗДГ трансекстракраніальних судин; добове моніторування АТ; ЕКГ; ехокардіографія; лабораторні дослідження (загальний аналіз крові; визначення рівня електролітів, глюкози, АЛТ, АСТ, креатиніну, холестерину; коагулограма з визначенням МНО).

Стрес-асоційований діагноз встановлений після проведення клініко-неврологічного обстеження та нейровізуалізації протягом першої години – у 10 пацієнтів (19,2%), протягом перших трьох годин – у 35 (67,3%), від трьох до шести – у 7 (13,5%).

У більшості пацієнтів були виявлені інші захворювання: гостра метаболічна енцефалопатія – у 52 (30,9%); ТІА у 24 (14,2%); параліч Тода після епілептичного нападу – 3 (1,7%), доброякісне позиційне запаморочення у 12 (7,1%); транзиторна глобальна амнезія – 6 (3,6%); панічні розлади у 9 (5,3%). Підтверджений інсульт діагностовано у 62 (36,2%) випадках.

Серед них стрес-асоційована клініка ГПМК:

- легкий інсульт (за шкалою NIHSS < 5 балів) був у 25 осіб (40,4%);

- середньої тяжкості (за шкалою NIHSS 6–13 балів) – у 23 (37,1%);

- тяжкий інсульт (14-25 балів) – у 14 (22,5%).

Локалізація вогнища інсульту за даними нейровізуалізації: в басейні лівої середньої мозкової артерії – у 35 випадках (56,4%); правої середньої мозкової артерії – в 15 (24,1%), у вертебробазиллярному – у 12 (19,3%).

Серед неврологічних симптомів моторні порушення (парези, плегії в кінцівках) виявлено у 42% пацієнтів, мовні (афазія, дизарт-

рія) – 34,6%, зорові – у 30,7%; атактичні – у 26,9%, сенсорні – у 23%.

Підтипи ішемічних інсультів розділились порівну: атеротромботичні – 25%, лакунарні – 25%, кардіоемболічні – 25%, криптогенні – 25%.

Серед пацієнтів, які увійшли в дослідження, кардіоемболічний інсульт розвинувся у 31 особи (50%), лакунарний у 15 (24,1%), атеротромботичний у 14 (22,5%), геморагічний у 2 (3,2%).

Атеротромботичні інсульти були у 14. Причиною виникнення у 9 осіб був стеноз сонних артерій (>70%), у 5 – поєднання стенозу магістральних артерій з артеріально гіпертензією, але основним патогенетичним чинником стала атеротромбоемболія.

У 6 пацієнтів інсульт був легким (за шкалою NIHSS <5 балів), у 6 – середньої тяжкості (за шкалою NIHSS 6-13 балів), у 2 – тяжкий.

Локалізація інсультів: ліва середня мозкова артерія – у 8 випадках (55,5%); права середня мозкова артерія – у 5 (33,3%); вертебро-базиллярний басейн – в 1 (11,2%). Встановлено діагноз «лакунарний інсульт» у 15 пацієнтів. У 12 основною причиною виникнення була артеріальна гіпертензія. У трьох – гемодинамічний фактор (різке зниження тиску).

У 10 пацієнтів інсульти були легкими (<5 балів за шкалою NIHSS), у 5 – середньої тяжкості (за шкалою NIHSS 6–13 балів). Усі пацієнти виписані з мінімальним неврологічним дефіцитом і позитивним прогнозом.

Вогнища інфаркту головного мозку локалізувались в басейні лівої середньої мозкової артерії (6 осіб), правої середньої мозкової артерії (2 особи) та у вертебро-базиллярному басейні (6 осіб).

Кардіоемболічні інсульти (КЕ) виникли у 31 пацієнта, що склало 50%. У структурі кардіоемболії переважали інсульти середньої тяжкості.

Локалізація інфаркту мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії (16 осіб – 51,6%) перевищувала таку в басейні правої середньої мозкової артерії (10 осіб – 32,2%) і вертебробазиллярному басейнах (5 осіб – 16,1%).

На основі власних досліджень проведено стратифікацію причин кардіогенної мозкової емболії: найбільш частими причинами інсульту стали: пароксизмальна форма фібриляції передсердь (ФП)

(29%), постійна ФП (21%), гострий інфаркт міокарда (17%); клапанна ФП, міокардит та ДКМП (по 9%), міксома (1 пацієнт).

У рамках дослідження пацієнтам з ФП без встановленого діагнозу «інсульт» проводилась МРТ головного мозку. У 42 пацієнтів виявлено асимптомні інфаркти головного мозку. Після неврологічного огляду і ретельного вивчення анамнезу у 10 пацієнтів був чітко визначений час розвитку неврологічної симптоматики та виявлено неврологічні порушення, які відповідали зоні інфаркту, тобто у 24% встановлено діагноз інсульт.

Фактори, що вплинули на розвиток всіх підтипів інсультів.

1. Неадекватна антикоагулянтна (АК) терапія: відсутність її призначення пацієнтам з ФП; титрування дози варфарину для досягнення цільової дози МНО у пацієнтів з ФП без призначення профілактичної дози прямих АК; недостатні дози пероральних антикоагулянтів; порушення протоколу підготовки до кардіоверсії, порушення режиму прийому пероральних АК пацієнтами. (27%);

2. Не діагностовано стеноз магістральних судин – у 15,3%.

3. Сечогінна терапія, що провокує розвиток гіповолемії, гемореологічні порушення, різке зниження тиску – 15,3% ;

4. Різке зниження АТ у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом магістральних артерій – 11,5,3%;

5. Не стабілізовано рівень АТ – 8,1%

6. Стратегічних помилок не виявлено 23%.

У всіх пацієнтів, що перенесли ГПМК виявлені коморбідні фактори ризику розвитку інсульту: у 80% – артеріальна гіпертензія, у 72% -дисліпідемія, у 48% – стеноз сонних артерій (від 20% стенозу до повної оклюзії); у 42% – фібриляція передсердь, у 32% – цукровий діабет, у 28% – серцева недостатність, у 8% – міокардит, у 4% – інфаркт міокарда.

Епідеміологія, клінічні прояви та лікування інсультів у пацієнтів з ХСК має ряд відмінностей (привалювання кардіоеMBOLічних інсультів над іншими, розвиток ГПМК на фоні кардіологічного лікування, коморбідна кардіологічна патологія) у порівнянні з загальною популяцією.

Зважений, індивідуальний підхід з урахуванням факторів ризику ГПМК у кардіологічних пацієнтів, є основою запобігання розвитку інсультів.

Інтегральне поєднання первинної і вторинної профілактики інсультів, які завжди були пріоритетом кардіологів, з лікуванням інсультів, що проводиться неврологами, є основним напрямком кардіоневрології у подоланні проблеми гострих порушень мозково-го кровообігу.

Психотерапевтична допомога в кардіології вимагає нових підходів у лікуванні кардіологічних пацієнтів. За даними останніх досліджень з'ясовано, що, незважаючи на всі переваги доказової медицини, неможливо обмежуватися тільки протоколами лікування. Надзвичайної актуальності сьогодні набуває персоніфікований підхід до терапії. Тобто, врахування індивідуальних, характерологічних особливостей пацієнта, терапія коморбідних психічних розладів, які за поширеністю займають друге місце після серцево-судинних.

Усе більше досліджень доводить тісний зв'язок між психічним та соматичним благополуччям, намагаючись переконати лікарів приділяти більше уваги емоційному стану пацієнтів. Як для наукових досліджень, так і для практичної медицини не є новиною те, що певні характерологічні особливості можуть як ускладнювати так і прискорювати одужання, а наявність коморбідної психічної патології, негативні соціальні фактори спричиняють додатковий патопластичний ефект.

Важливим та актуальним в сучасних умовах є поєднання практичного досвіду та доказової бази у міждисциплінарних галузях, зокрема, інтеграція методів психологічної діагностики та психотерапевтичних підходів у загально медичну мережу, що відповідає актуальній концепції піклування не тільки про здоров'я, а й про якість життя пацієнта.

Стратегія, що враховує вплив індивідуальних особистісних рис та психосоціальних факторів на перебіг захворювання та якість життя, впроваджується ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска».

Серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності у світі протягом останніх 10 років, причому їх питома вага зросла за останні 15 років на 20%. Важливі досягнення у медицині, особливо за останній час, збільшили тривалість життя, але його якість залишається незадовільною, в тому числі, через ве-

лику кількість емоційних, стресових розладів та психосоматичних симптомів. Поширеність психосоматичних розладів у світі – від 15 до 50% у популяції. У загально медичній галузі такі порушення складають від 30 до 57%.

Новітні дослідження підтверджують, що хвороби серця та психічні розлади є взаємопов'язаними. Як коморбідні психічні розлади обтяжують перебіг, погіршують прогноз, так само і серцево-судинні захворювання можуть бути підґрунтям для виникнення тривожних, депресивних, посттравматичних стресових розладів тощо.

Крім того, патопластичний ефект можуть спричиняти деякі психологічні особливості людини та негативні психосоціальні фактори. Наприклад, є багато досліджень стосовно підвищеного ризику серцево-судинної патології та подальших ускладнень у особистостей дистресорного типу («тип Д»), але є й багато інших психологічних та соціальних факторів, що провокують, обтяжують перебіг, погіршують прогноз хвороб серця.

Все вищевказане актуалізує застосування психосоматичного підходу до кардіологічної патології. В сучасних умовах відбувається поступова інтеграція психосоматичних підходів у загальномедичну галузь, що пов'язано з наявністю великої кількості фактичних даних та високою соціальною та стратегічною значимістю цієї проблеми, що робить її актуальною для найширшого кола фахівців, зокрема долучення психосоматичних факторів до рекомендацій провідних медичних асоціацій.

Даний підхід реалізується на практиці у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», у дослідженні якого проконсультовано 198 пацієнтів (37 – амбулаторно, 161 – стаціонарно).

Виявлено: депресивних розладів – 56% (111 випадків), тривожних розладів – 30,3% (60); на змішані розлади: тривожні, депресивні, соматоформні, адаптації та інші припало 13,6% (27). У всіх випадках проводились психоедукаційні бесіди з пацієнтами, спрямовані на роз'яснення специфіки симптомів, зниження тривоги, пов'язаної з певною стигматизацією психічних порушень, надавались рекомендації з профілактики стрес-асоційованих розладів, модифікації способу життя.

Якщо дозволяв соматичний стан та особистісні риси пацієнта, зокрема, готовність до змін, відсутність «вторинної вигоди» від

хвороби, налаштованість на співпрацю із лікарем тощо, за наявності показань, проводилась індивідуальна психотерапевтична робота, – напрям, обсяг, форма та методика якої визначались індивідуально у кожному випадку. За наявності вираженої симптоматики, індивідуальна психотерапія поєднувалась із фармакотерапією.

У випадках, коли індивідуальна робота не мала прогнозованої ефективності або показань, але були виявлені виражені симптоми психічних розладів, таких як; порушення сну, пригнічений настрій, клінічний рівень тривожних, панічних, депресивних синдромів; вегетативні симптоми, що обтяжували перебіг основного захворювання, ускладнювали процес лікування, погіршували прогноз, – призначались психофармакологічні засоби, з урахуванням особливостей основного захворювання.

Застосування патопсихологічного дослідження при роботі з кардіологічними пацієнтами надає можливість отримати більш повне та об'єктивне уявлення, та розробити індивідуальний план роботи, що відповідатиме особливостям та потребам даної особистості.

Психофізіологічна оцінка і прогнозування порушення функціонального стану хворих в умовах кардіологічного стаціонару на перебіг основного захворювання важлива для визначення адаптації.

Під адаптацією людини розуміють складний соціально-біологічний процес її пристосування як індивідуума до нових умов існування. Успішність діяльності людини в екстремальній обстановці визначається не стільки ступенем ефективності адаптаційного процесу, скільки здатністю індивіда певний час зберігати адекватність регуляції свого функціонального стану.

Основним типом емоційного реагування є астено-депресивний тип (44,1%), який проявляється в зниженому настрої, низькій працездатності та громадській активності. Другим за поширеністю є агресивно-експлозивний тип (17,5%), що виявляється в підвищеній збудливості, утрудненості соціальних контактів. Відзначено і інші типи реагування, але всі вони досить рідкісні і не настільки виражені.

Для більшості психотичних реакцій характерно наступне:

- високий рівень психічної напруженості та агресивність і озлобленість;

- схильність до афектів і імпульсивних розрядів внутрішньої напруги;

- зниження орієнтації на моральні норми і соціальні правила.

Поняттю адаптації може надаватися кілька значень:

а) адаптація використовується для позначення процесу, при якому організм пристосовується до середовища;

б) адаптація використовується для позначення відносин рівноваги (відносної гармонії), що встановлюється між організмом і середовищем;

в) під адаптацією розуміється результат пристосувального процесу;

г) адаптація пов'язується з якоюсь визначеною «метою».

Адаптивні реакції людини у відповідь на дію факторів середовища забезпечуються не окремими органами, а особливим чином організованими і субпідрядними між собою системами, що поєднують центри нервової системи і виконавчі органи, що належать до різних анатомо-фізіологічних структур. В комплексі дослідження виділяються наступні рівні: соціальний, соціально-психологічний, психологічний, фізіологічний, морфологічний і генетичний.

Адаптаційний процес можна розглядати на різних рівнях його протікання, тобто на рівнях міжособистісних відносин, індивідуальних поведінкових проявів, базових психічних функцій, психофізіологічної регуляції, фізіологічних механізмів забезпечення діяльності, функціонального резерву організму, здоров'я. У людини в цьому ряді вирішальну роль відіграє психічна адаптація, значною мірою здійснюючи вплив на адаптаційні процеси, що відбуваються на інших рівнях.

Поведінкові реакції в цей період несуть основну захисну функцію, що забезпечує мінімізацію дії адаптогенних факторів і перенапруги регуляції. Наступна фаза процесу адаптації характеризується тим, що «під прикриттям поведінкової адаптації починає формуватися нова програма розгортання регулюючих механізмів, починає будуватися нова структура гомеостатичного регулювання». Наявність пошукової активності (незалежно від ефекту, що досягається) поліпшує психологічну і психофізіологічну адаптацію, тоді як відмова від пошуку погіршує її.

Коли пошук оптимальної програми закінчується, настає остання фаза адаптаційного процесу – фаза стабільної адаптації, яка характеризується стабілізацією показників адаптації, у тому числі пара-

метрів ефективності діяльності, що встановлюються на новому, більш оптимальному рівні.

Деадаптація може виникнути внаслідок короткочасних і сильних впливів середовища на людину або під дією менш інтенсивних, але тривалих впливів. Вона виявляється в різних порушеннях діяльності: у зниженні продуктивності праці та її якості, у порушеннях дисципліни праці, у підвищенні аварійності і травматизму. Критеріями психофізіологічної адаптації вважаються стан здоров'я, настрої, рівень тривожності, ступінь стомлюваності, активність поведінки. Стійкі порушення психічної адаптації виявляються в клінічно виражених психопатологічних синдромах і/або відмовленні від діяльності.

Деадаптація характеризується зниженням адаптивності за рахунок зменшення резерву адаптації внаслідок зменшення активності організму. Дія факторів, що сприяють збільшенню працездатності, забезпечує відновлення втраченого рівня адаптації, що одержало назву реадптації.

Під дією психоемоційного стресу погіршується професійна надійність працівників та знижується працездатність, виявляються дизадаптаційні реакції. Особливо це стосується людей з порушенням стану здоров'я.

Використання психофізіологічних підходів надає значні можливості для проведення корекції функціональних станів та відновлення працездатності людей, у тому числі з хворобами серцево-судинної системи.

Стрес, що виник під дією умов війни прийнято розподіляти, на дві групи – невисокої і підвищеної інтенсивності. На дію психогенних факторів при суспільно-політичній і соціально-економічній кризі організм людини відповідає «реакцією тривоги». Вона виникає в кожній особі, може варіюватися за ступенем виразності (це залежить від індивідуальних особливостей), і продовжується протягом короткого проміжку часу.

«Реакція тривоги» завершується формуванням «стану резистентності» за рахунок мобілізації і компенсаторних механізмів організму. Під впливом стресу, що продовжується, «стан резистентності» змінюється фазою виснаження.

Таким чином, дане дослідження виявилось корисним та перспективним для визначення ступеню стресостійкості та факторів ризику.

Розуміння ступеню стресостійкості, факторів ризику, способу життя та мислення хворих, дозволяє розробити індивідуальні оптимальні засоби психокорекції для кожного окремого випадку.

Переважно низька чи знижена стресостійкість серед осіб, що були вимушені змінити місце проживання, пов'язана із такими факторами: відсутність близьких людей; неможливість знайти роботу, що приносить задоволення; завести бажаних хатніх тварин; виділити час на заняття, що приносять задоволення; суттєве зниження контролю над своїм життям, можливості приймати рішення; нав'язливе бажання переглядати та обговорювати телепередачі із тривожним змістом.

Виявлення ступеню стресостійкості та надання персоналізованої психотерапевтичної допомоги сприяє зростанню прихильності до лікування, знижує супутні симптоми, що погіршують стан хворого (прискорене серцебиття, безсоння, пригнічений настрій тощо), скорочує тривалість лікування, збільшує тривалість ремісії.

Психотерапевтична робота підвищує стресостійкість.

Робота з виявленими під час опитування особливостями способів життя та мислення пацієнтів, надало можливість спільно із хворим розробити індивідуальний план психопрофілактики та методів саморегуляції.

Висновки

1. Психоневрологічні розлади є другими за значимістю після серцево-судинних захворювань та складають 12% усіх захворювань.

2. До 2025 року можна очікувати 15% років життя, втрачених внаслідок інвалідності від психоневрологічних розладів.

3. Психосоціальний дистрес та асоційовані з ним тривога та депресія визнані незалежними факторами ризику хвороб системи кровообігу.

4. Світовий показник психогенних порушень внаслідок локального військового конфлікту становить 10–25%.

5. Посттравматичний стресовий розлад становить 10–50% від усіх медичних наслідків бойових подій.

6. Фактори стресу воєнного часу мають нерівнозначний за вираженістю та наслідками вплив на показники здоров'я, морально-психологічний стан військових та цивільного населення.

7. Психоемоційні стрес-фактори мають більш виражений вплив, ніж фізичні стресори, що потребує розробки та реалізації комплексної програми протидії стресу, вироблення стресостійкості та пост-стресорної реабілітації.

8. Особливої уваги потребують питання своєчасного проведення реабілітаційних та ре-адаптаційних заходів для ветеранів АТО, учасників бойових дій, серед яких такі, що отримали контузії.

9. Своєчасне проведення комплексу заходів медико-психологічної реабілітації учасників бойових дій дозволить відновити психофізичний стан військовослужбовців та сприятиме підвищенню боєздатності підрозділів на основі посттравматичного зростання особового складу.

10. Перехід до мирного життя є додатковим психотравмуючим фактором, який потребує створення умов для полегшення ресоціалізації.

11. Вирішення медико-соціальних та соціально-психологічних проблем ветеранів АТО потребує створення системи реабілітаційної допомоги на основі мультидисциплінарного підходу, з метою комплексності лікувально-корегуючого впливу, значно до них наближеної.

12. Впровадження комплексних заходів і програм реабілітаційної допомоги та соціального захисту військовослужбовців, постраждалих та родин загиблих виступає фактором стабільності суспільства.

13. Наслідки військового конфлікту в Україні, прогностично ускладнені порушеннями психічного здоров'я через участь в бойових діях суспільно зближених громадян з вагомою часткою добровольців.

14. Коморбідна патологія тривожного та депресивного спектру потребує адекватної діагностики та лікування хвороб системи кровообігу.

15. Ефективність корекції розладів тривожного та депресивного характеру досягається поєднанням фармако- і психотерапії.

16. Залучення психолога або психотерапевта до лікування дозволить знизити ризик розвитку психогенних порушень.

17. Корекція психічного здоров'я та психологічний супровід мають бути складовими комплексної кардіологічної допомоги.

Список використаної літератури

1. Гічун В. С., Кириченко А. Г., Мясников Г. В., Корнацький В. М. та співавт. Стрес-асоційовані розлади здоров'я в умовах збройного конфлікту / Монографія. Дніпро. – 2019 р. – «Акцент ПП» – 323 с.
2. Корнацький В. М., Дяченко Л. О., Манойленко Т. С. та співавт. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні (посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ, 2018 р. – 214 с.
3. Корнацький В., Кириченко А., Дорогой А., Манойленко Т. та співавт. Стрес і хвороби системи кровообігу (посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ, 2015 р. – 354 с.
4. Корнацький В. М., Манойленко Т. С., Дорохіна А. М. та співавт. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня (посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ. – 2019 р. – СПД ФО «Коломіцин В. Ю.» – 216 с.
5. Корнацький В. М., Манойленко Т. С., Дорохіна А. М. та співавт. Стан здоров'я народу України. Нові загрози та виклики (посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ. – 2020 р. – друкарня «Гордон». – 198 с. (електронна версія).
6. Корнацький В. М., Манойленко Т. С., Дорохіна А. М. та співавт. Стан здоров'я народу України в умовах війни (посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ. – 2022 р. – СПД ФО «Коломіцин В. Ю.» – 219 с.
7. Стеблюк В. В., Лурін І. В., Савицький В., Швець В. С. та співавт. Розвиток системи фізичної та реабілітаційної медицини в умовах ведення збройного конфлікту / Монографія. Видавництво «Людмила». – Київ. – 2020 р. – С. 436.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВО- СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ

Т. В. Талаєва, І. В. Третяк, Н. М. Василичук, Л. Л. Вавілова

Одним з найрозповсюдженіших у наші дні видів афектів є стрес. Він відображає стан надмірно сильної та довготривалої психологічної напруги, яка виникає у людини, коли її нервова система отримує емоційне перенавантаження. Стрес дезорганізує діяльність людини, порушує його поведінку. Крім того, якщо стреси часто повторюються та тривають протягом довгого часу, вони негативно впливають не тільки на психологічний стан, але і на фізичне здоров'я людини. Вони стають одними з головних «факторів ризику» при розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань, що залишаються основними причинами смертності населення в Україні.

В перекладі з англійського стрес (англ. Stress) – це напруга, тиск. Ганс Сельє визначав стрес як неспецифічну реакцію організму у відповідь на сильну дію подразника ззовні, що перевищує норму, а також відповідну реакцію нервової системи. Сама подія, що викликає стрес, називається «стресором».

Термін «стрес» (напруга) вперше згадується у 1303 році у вірші поета Роберта Маннінга «Handlyng Synne»: «І ця мука була манною небесною, яку Господь послав людям, що перебували у пустелі сорок зим і знаходились у великому стресі». Проте є припущення, що слово «стрес» має більш давню історію і походить не від англійського, а від латинського слова *stringere* – затягувати.

Г. Сельє вважав, що слово «стрес» прийшло у англійську мову з старофранцузької та середньовічної англійської мови. Задовго до

Ганса Сельє у другій половині XIX ст. великий французький фізіолог Клод Бернар вперше відкрив постійність процесів всередині живого організму при будь-якій зміні зовнішнього середовища. За твердженням вченого «постійність внутрішнього середовища є умовою вільного та незалежного життя». А через 50 років, на початку XX ст. у 1932 році американський фізіолог Уолтер Бредфорд Кеннон використав цей термін у своїй теорії про універсальну реакцію виживання «боротись чи втікати» (англ. fight-or-flight response) та ввів термін «гомеостаз» (від древньогрецької *homoios* – однаковий і *stasis* – стан), що визначає здатність зберігати сталість. Це поняття було використано вченим для пояснення координованих фізіологічних процесів, що підтримують більшість стійких станів організму. Кеннон встановив, що при емоційних та фізичних потрясіннях відбувається підвищення артеріального тиску, посилюється дихання. Всі процеси направлені на збільшення притоку крові до внутрішніх органів та максимальне насичення їх киснем.

Проте засновником науки про «стрес» у фізіології та патофізіології вважають лікаря-патофізіолога з Канади Ганса Сельє. Ще у 1926 році під час навчання на другому курсі Празького університету він звернув увагу на те, що початок прояви будь-якої інфекції (будь-якого захворювання) є однотипним (температура, слабкість, втрата апетиту). У даному процесі Сельє побачив особливі властивості – універсальність, неспецифічність відповіді на будь-яке ураження. В експериментах на щурах було показано, що вони демонструють однакову реакцію як на отруєння, так і на спеку або холод. Іншими дослідниками була виявлена схожа реакція у людей, що отримали великі опіки. Проте, дані спостереження були на деякий час забуті. У 1932 році Сельє емігрував у Канаду, яка стала для дослідника другою батьківщиною, де він описав теорію стресу, що стала працею всього його життя. До свого відкриття фізіолог повернувся тільки через 10 років у 1936 році. Під час експериментальних досліджень на тваринах вчений виявив, що процеси всередині організму тварини, що викликані ін'єкціями витяжок із залоз, ідентичні процесам, що викликані травмами, інфекціями, нервовою перенапругою та іншими захворюваннями.

4 липня 1936 року в англійському журналі «Nature» було опублікований лист Ганса Сельє в редакцію «Синдром, що викликається різними пошкоджуючими агентами», в якому приводились дані

про стандартні реакції організму на дію різних хвороботворних агентів. Це – центральне поняття наукової теорії стресу. Тільки через 10 років у 1946 році Сельє повністю вводить у свої праці термін «стрес» і визначає відкрите ним поняття загальної адаптаційної напруги. Ганс Сельє протягом довгих років очолював інститут експериментальної медицини та хірургії, який з 1976 року носить назву Міжнародний інститут стресу.

Питання патогенетичного взаємозв'язку між стресом та ризиком розвитку кардіоваскулярної патології вивчалось давно. У Сполучених Штатах Америки перші дослідження наслідків військового стресу почались в період Громадянської війни в США (Берд, 1869; Да Коста, 1871; Хартшорн, 1864; Левис, 1917). Американський лікар Якоб Мендес да Коста ще у 1871 році описав стан, який він назвав «солдатським серцем», при цьому синдромі кардіологічні симптоми (тахікардія, задишка, порушення ритму серця) виникали від пережитого страху або нервового виснаження.

Стрес-система – складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз у звичайних умовах і відіграє ключову роль в активації й координації всіх змін в організмі, що становлять адаптивну реакцію на стресори. Відповідно до даних сучасних досліджень ця система складається із центральної ланки й двох периферичних гілок, які здійснюють зв'язок центральної ланки з усім організмом. Центральна ланка міститься в головному мозку: у гіпоталамусі й інших відділах стовбура мозку.

Гіпоталамус – «дозорець» центральної нервової системи, відповідальний за нервову регуляцію ендокринних функцій, який одержує інформацію про появу стресора й «запускає» роботу стрес-системи. Однією із найважливіших функцій гіпоталамуса є регуляція діяльності гіпофіза. Наявність нервових та гуморальних зв'язків між гіпоталамусом та гіпофізом дозволили об'єднати їх в єдину гіпоталамо-гіпофізарну систему. Гіпоталамо-гіпофізарна система має велике значення в реалізації реакцій організму. Так, гіпоталамо-антероаденогіпофізарна система регулює трофіку, ріст та репродуктивні функції організму, а гіпоталамо-метааденогіпофізарна та гіпоталамо-постгіпофізарна системи найбільш проявляють себе у стресових ситуаціях і тим самим мають пряме відношення до регуляції захистно-приспосувальних реакцій.

Центральна ланка стрес-системи поєднує три основні групи нейронів:

1) нейрони пришлуночкового ядра гіпоталамуса (КРГ-нейрони), які виробляють кортикотропінрелізінг-гормон (КРГ), тобто гормон, що стимулює секрецію адреналокортикотропного гормону (АКТГ) у гіпофізі (центральної ендокринній залозі) і тим самим активує гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему, або «вісь»;

2) нейрони пришлуночкового ядра гіпоталамуса (АВ-нейрони), що виробляють гормон аргінінвазопресин – АВ (найчастіше його називають просто «вазопресин») – КРГ-нейрони в ядрах медули;

3) групи нейронів (НА-нейрони), що синтезують катехоламіни, головним чином норадреналін (НА), у стовбурі мозку – гіпоталамусі й інших відділах; ключову роль відіграє центр НА-нейронів – «блакитне місце».

Периферичні гілки стрес-системи представлені двома основними відділами:

1) гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою віссю, яка активується КРГ і кінцевим продуктом активації якої є гормони – глюкокортикоїди, що виділяються з кори надниркових залоз під впливом АКТГ,

2) симпатoadреналовою системою, у яку входять симпатична нервова система (що іннервує всі органи й тканини) і мозковий шар надниркової залози; кінцевими продуктами активації цієї системи є катехоламіни норадреналін і адреналін.

Вихід на «периферію» стрес-система має також через парасимпатичну систему шляхом впливу на центр її основного представника – блукаючого нерва (n. vagus). Однак роль парасимпатичної системи в стрес-реакції вивчена недостатньо, хоча показано, що гіперінсулінемія, яка виникає при стимуляції гіпоталамуса, реалізується шляхом впливу блукаючого нерва на підшлункову залозу. Важливо, що гормони й медіатори, які виробляються нейронами центральної ланки стрес-системи, мають багато функцій, які визначають увесь комплекс процесів, що реалізуються при стрес-реакції.

Найтиповішими серцево-судинними хворобами, що виникають в результаті адаптації організму до стресових чинників, є гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця. Згідно із сучасними поглядами, основними центрами, що беруть участь у регуляції артеріального тиску (АТ) є судинно-руховий центр у довгастому мозку, гіпоталамус, гіпофіз і кора головного мозку. Негативні стресові

ситуації та емоційні подразники можуть порушувати функціонування цих структур, що призводить до дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Катехоламіни (норадреналін, адреналін та їх попередник допамін) беруть участь у регуляції діяльності серця та судинного тонуусу як безпосередньо, так і через ЦНС. Основним джерелом адреналіну в плазмі крові є надниркові залози, норадреналіну – симпатичні терміналі. Активація симпатичної нервової системи при стресі виявляє як коротко-, так і довготривалу дію. При короточасній активації, яка реалізується через вивільнення норадреналіну, є констрикція артеріол і вен, розвиток тахікардії. Симпатична активація опосередковує підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, що спричиняє високу потребу міокарда в кисні.

Активація симпатичної нервової системи при стресі стимулює утворення та вивільнення реніну нирками. Запускається каскад механізмів в результаті активації ренін-ангіотензинової системи (РАС). В даний час не викликає сумнівів, що підвищена активність РАС і збільшена плазмова концентрація А II як її медіатора займають значне місце серед чинників серцево-судинної патології та, перш за все, в АГ.

Одним з основних ефекторних ланцюгів РАС, що обумовлює патологічну її дію, є ангіотензин-II – багатофункціональний пептид. А II є основним кінцевим медіатором РАС і його дія має вирішальне значення в розвитку кардіоваскулярної патології типу АГ, атеросклерозу, ІХС, рестенозу і серцевої недостатності.

А II є потужним вазоактивним пептидом, викликає скорочення судинної стінки і підвищення АТ. А II також стимулює вивільнення альдостерону з коркового шару надниркових залоз, а альдостерон активує реабсорбцію натрію і води в нирках зі зростанням об'єму циркулюючої крові і підвищенням АТ. Тому хронічне зростання активності РАС при стресовій реакції супроводжується розвитком перманентної гіпертензії.

Пряма інтратренальна дія А II при стресі полягає в констрикції ниркових судин, посиленій реабсорбції натрію, що сприяє розвитку АГ і застійної серцевої недостатності. Однак при різко вираженому порушенні перфузії нирок А II призводить до переважного звуження еферентних артеріол, тоді як аферентні більш рефрактерні до

його дії. Завдяки цьому А II здатний підтримувати гломерулярний перфузійний тиск і, таким чином, швидкість гломерулярної фільтрації. Посиленій реабсорбції натрію і води сприяє також альдостерон, що вивільняється з корковою зоною наднирників під дією А II.

Центральна дія А II полягає, перш за все, в стимуляції утворення в гіпоталамусі і вивільнення із задньої долі гіпофіза антидіуретичного гормону, який має вазоконстрикторну дію, підсилює реабсорбцію натрію і викликає відчуття спраги, що ще в більшій мірі при стресі призводить до підвищення АТ.

Проте патофізіологічна роль гіперактивності РАС при стресовій реакції не обмежується її гіпертензивним ефектом і включає участь у ремоделюванні серця та судин, розвитку серцевої недостатності, недостатності нирок і ускладнень ЦД. А II активує скорочення серця, вазоконстрикцію, викликає розвиток запалення та оксидативного стресу, а також ремоделювання міокарда та судинної стінки. Це ремоделювання включає як гіпертрофію кардіоміоцитів, так і проліферацію судинних ГМК, фібробластів, посилений синтез ними колагену, еластину та глікозаміногліканів із збільшенням об'єму позаклітинного матриксу. РАС при стресі має важливе значення у розвитку атеросклерозу, ІХС, серцевої недостатності, впливає на характер їх клінічного перебігу. Ці ефекти розвиваються в результаті мітогенної дії АТ-II та альдостерону на судинні ГМК, фібробласти і кардіоміоцити, їх здатності підвищувати прозапальний та профібротичний потенціал, індукувати оксидативний стрес та дисфункцію ендотелію, активувати атерогенез, неоангіогенез в атеросклеротичній бляшці з розвитком її нестабільності.

Збільшення концентрації катехоламінів крові в умовах стресу, активація альфа1- та бета-адренорецепторів, призводить до збільшення тону артерій та частоти серцевих скорочень (ЧСС), що у поєднанні із високим реніном призводить до підвищення АТ. Окрім того, виникають метаболічні розлади, які сприяють розвитку дисфункції ендотелію.

Порушення функції ендотелію при дії А II в умовах стресу значною мірою визначається його здатністю здійснювати пошкоджуючу дію на клітини – попередники ендотеліоцитів. У культурі цих клітин застосування А II супроводжувалося розвитком оксидативного стресу і подальшого апоптозу. В умовах *in vivo* інфузія

А II у мишей приводила до значного зменшення кількості та порушення функціонального стану попередників ендотеліоцитів, і цей ефект попереджався у тварин з генетичною відсутністю АТ I рецепторів або на тлі застосування їх блокатора кандесартану. Показано, що застосування кандесартану у пацієнтів зі стабільною стенокардією протягом 3 місяців супроводжувалося значним зростанням кількості циркулюючих CD34/KDR-позитивних клітин, які є попередниками ендотеліоцитів.

З іншого боку, А II значно посилює вплив симпатичної нервової системи на серце та судини при стресорній реакції, збільшуючи вивільнення норадреналіну із симпатичних терміналей за допомогою активації специфічних пресинаптичних рецепторів, а також підвищуючи чутливість адренергічних рецепторів до медіаторів.

Завдяки цим взаємним впливам, ефект поєднаної активації симпатичних впливів і ренін-ангіотензинової системи прогресує незалежно від того, яка система була первинно активована. Цей зв'язок має суттєве патофізіологічне значення в умовах гострого та хронічного стресу.

Хоча компенсаторні механізми у вигляді гіпертрофії і ремоделювання стінки шлуночка і судинної стінки при артеріальній гіпертензії, опосередковані через активацію локальної РАС, дозволяють тривалий час підтримувати нормальний серцевий викид і нормалізувати внутрішньостінкову напругу, зрештою вони призводять до розвитку патологічних змін. Так, А II є стимулом для розвитку периваскулярного фіброзу, кардіо- і артеріосклерозу, і, в кінцевому підсумку, призводить до різкого зменшення коронарного розширювального резерву і розвитку серцевої недостатності.

Неодноразово показано, що основним механізмом, що обумовлює значимість А II у розвитку кардіоваскулярної патології, перш за все при стресі, є його здатність ініціювати розвиток оксидативного стресу і запалення, які є наслідком активації (NADPH)-оксидази і посилення експресії ядерного фактору транскрипції NF- κ B в гладеньком'язових клітинах, моноцитах, макрофагах.

Розвиток оксидативного стресу при дії А II пов'язано з різким зростанням продукції СОР, що утворюється за участю ряду оксидаз та оксигеназ і при незавершеному окисному фосфорилуванні в мітохондріях. Основним джерелом СОР в судинній стінці є фер-

мент (NADPH)-оксидаза. З відомих 7 представників сімейства (NADPH)-оксидази 4 (Nox1, Nox2, Nox4 і Nox5) експресуються в серцево-судинній системі і активуються при зв'язуванні А II з рецептором 1-го типу. Сімейство (NADPH)-оксидаз є головним джерелом радикалів кисню в судинній стінці і в нирках, і активні форми кисню відіграють провідну роль у розвитку дисфункції ендотелію, запалення, гіпертрофії, апоптозу, фіброзу, ангиогенезу.

У ряді досліджень встановлено, що гіпертрофія серця при АГ, в тому числі і при стресі, пов'язана з активацією PAC, опосередковується дією COP. У судинній стінці А II індукуює продукцію COP усіма типами клітин, включаючи фібробласти адвентиції, гладеньком'язові клітини і ендотеліоцити. В результаті розвивається оксидативний стрес з активацією факторів транскрипції AP-1 і NF-κB, які відповідають за регуляцію експресії генів, що визначають розвиток запальної відповіді. Це проявляється посиленою продукцією молекул адгезії, хемокінів типу моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) і прозапальних цитокінів, рекрутуванням моноцитів/макрофагів в судинну стінку з активацією локальної PAC, так як моноцити експресують ангіотензиноген, ренін, АПФ і АТ I рецептори.

Здатність А II проявляти прозапальну дію в судинній стінці, міокарді і нирках значною мірою здійснюється за допомогою стимуляції Т-лімофоцитів з посиленням їх інфільтрації в периваскулярну жирову тканину і продукції запальних цитокінів. Цьому сприяє виснаження антиоксидантного захисту, зокрема – зниження активності супер-оксиддисмутази (СОД), що свідчить про участь COP в реалізації активуючої дії А II на Т-клітини.

Результати ряду фундаментальних досліджень свідчать про те, що активні форми кисню беруть безпосередню участь у розвитку гіпертрофії і ремоделюванні серця і судинної стінки при АГ, а мітогенна дія А II обумовлена посиленням синтезом COP в клітинах гладеньких м'язів і ендотеліоцитах. Цей ефект пов'язаний з активацією в них мітохондріальних ферментів, оксигеназ (цикло-оксигенази, ліпоксигенази, синтази оксиду азоту), пероксидаз. Показано, даний механізм значно активується в умовах стресорної реакції організму.

Участь PAC в патогенезі АГ і атеросклерозу визначається значною мірою тим, що А II є одним з найважливіших тригерів запальної відповіді, механізмів його підтримки і посилення за принципом позитивного зворотного зв'язку. Так, запалення в судинній стінці підвищує активність А II з додатковим зростанням активності NADPH-оксидази в ендотеліоцитах і гладеньком'язевих клітинах, посиленням продукції СОР, експресії фактора NF- κ B, продукції адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1, E-селектину) і рекрутування лейкоцитів в судинну стінку. В умовах стресу це може бути причиною прискореного розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження судин.

Розвиток і генералізація запалення при дії А II обумовлені також його здатністю активувати продукцію в ендотеліоцитах і судинних гладеньком'язових клітинах MCP-1 – хемоаттрактанта моноцитів і лімфоцитів. Посилюється також секреція ІЛ-6, що здійснює дистанційну дію на печінку і активує продукцію білків гострої фази: С-реактивного протеїну, сироваткового амیلлоїду А (SAA), а також фібриногена і ангіотензиногена.

Показано, що ураження нирок при АГ пов'язано з активацією локального запалення, і пацієнти з АГ і хронічним ураженням нирок характеризуються високим рівнем прозапальних цитокінів у плазмі. Ключовим медіатором прогіпертензивної і прозапальної дії А II з розвитком нефросклерозу є ІЛ-6. В експериментальних дослідженнях встановлено, що ІЛ-6 сприяє посиленню експресії профібротичних генів (проколагену, TGF- β , PAI-1, ET-1), а у осіб з хронічним ураженням нирок в їх біоптатах виявлено підвищення вмісту ІЛ-6. В умовах стресу активація даних механізмів з подальшим ушкодженням нирок набуває важливого значення.

А II стимулює також NADPH-оксидазу в клітинах ниркових судин, що приводить до їх констрикції, порушенню функції каналців, нефросклерозу і розвитку ниркової недостатності.

Проатерогенна дія А II в значній мірі пов'язана з розвитком оксидативного стресу в результаті активації NADPH-оксидази як ендотеліоцитів і судинних гладеньком'язових клітин, так і клітин крові. Найбільш виражений ефект А II здійснює на NADPH-оксидазу нейтрофілів, в результаті чого продукція СОР набуває вибухового характеру і на порядок перевищує його продукцію в

клітинах іншого типу. Проатерогенна дія А II в значній мірі визначається також його здатністю стимулювати експресію в судинних гладеньком'язових клітинах протеїну, пов'язаного з рецептором ЛПНЩ (LRP1). Через цей білок відбувається інтерналізація в гладеньком'язових клітинах ефірів ХС з агрегатів ЛПНЩ, пов'язаних з позаклітинним матриксом, що призводить до трансформації гладеньком'язових клітин у пінисті клітини, що призведе до прискореного прогресування атеросклеротичного процесу в умовах гострого та хронічного стресу.

Оксидативний стрес, що розвивається при дії А II в умовах стресорної реакції, має не тільки локальний тканинний, а й системний характер, що пов'язано з окисненням ЛПНЩ як безпосередньо в судинній стінці, так і в крові. Паралельно А II індукуює експресію макрофагами сквенджер рецепторів CD36 і, таким чином, сприяє модифікації ЛПНЩ, їх захопленню макрофагами і утворенню пінистих клітин.

Прозапальна дія вільних радикалів пов'язана як з активуючим впливом на фактор NF- κ B, так і зі здатністю зв'язувати NO і пригнічувати протизапальні, антиадгезивні і антипроліферативні властивості ендотелію.

Крім цього, участь PAC в патогенезі атеросклерозу в значній мірі пов'язана зі здатністю ГХЕ посилювати експресію АТ1-рецепторів, що призводить до збільшення продукції активних форм кисню, вазоконстрикції і клітинної проліферації.

Активація запалення в судинній стінці при дії А II в умовах стресорної реакції з посиленою експресією факторів типу TGF- β і PAI-1 відіграє істотну роль в запуску каскаду реакцій, що призводять до фіброзу і ремоделюванню серця і судин. TGF- β стимулює трансформацію судинних гладеньком'язових клітин у фібробласти, сприяє посиленому синтезу матриксних протеїнів і інтегринів, спільно з PAI-I зменшує продукцію матриксних металопротеїназ (MMPs). В результаті зростає продукція колагену і послаблюється деградація позаклітинного матриксу, що приводить до розвитку фіброзу. Завдяки цим дослідженням, в даний час стало загальновідомим, що процес ремоделювання серця при гіпертензії і хронічній ІХС опосередкований насамперед дією А II. Він стимулює ріст фібробластів, які є основним джерелом продукції колагену в міокарді.

А II здійснює активуючу дію на експресію тканинного фактора – основного активатора згортальної системи крові, що також опосередковано вивільненням ФНП- α , що може бути причиною підвищення активності згортальної системи крові при стресовій реакції.

У клінічних умовах також показана здатність А II приводити до дестабілізації клінічного перебігу атеросклерозу і розвитку гострого коронарного синдрому, що в умовах стресу може набувати першочергового значення. Найважливішим фактором цього ефекту є активація запалення в судинній стінці і посилена продукція судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). Показано значне зростання його експресії в стінці аорти і в крові при інфузії А II, тоді як блокада VEGF за допомогою розчинених рецепторів супроводжувалася ослабленням судинного ремоделювання і запалення, зменшенням продукції MCP-1, хоча при цьому не усувалися гіпертрофія серця і АГ.

VEGF є одним з найбільш потужних ангіогенних факторів, і його застосування після ушкодження артерії сприяє прискореній регенерації ендотелію, нормалізації ендотеліозалежного розслаблення, зменшення утворення неоінтимі. Однак VEGF володіє і прозапальною дією, стимулює міграцію і активацію моноцитів за допомогою посилення продукції MCP-1 і експресії молекул адгезії. Крім цього, VEGF сприяє неоваскуляризації бляшки з появою тонкостінних судин, уразливих до дії протеїназ, які накопичуються в бляшці. В результаті значно зростає ризик розвитку інтрамуральних геморагій, зростання вираженості судинного стенозування і руйнування бляшки, що набуває значення при стресорній реакції.

При гострому та хронічному стресі існує високий ризик розвитку інсулінорезистентності та ЦД II типу. Кортизол, що у великій кількості продукується наднирниками в умовах стресу, відноситься до контрінсулярних гормонів. Його дія пов'язана зі стимуляцією розпаду глікогену та інсуліну, активацією синтезу глюкози та зниженням чутливості рецепторів до інсуліну. Взаємозв'язок підвищеного рівня глюкози та кортизолу в крові підтверджений низкою досліджень, причому у хворих на ЦД 2-го типу з супутніми ускладненнями (нефро-, нейро- та ангіопатією) достовірно частіше виявлявся підвищений рівень кортизолу як у крові, так і в сечі, що асоціювався як із ступенем компенсації діабету, так і з кількістю ускладнень. У літера-

турі є також дані про тісний зв'язок гіперінсулінемії, гіперкортизолемії з абдомінальним ожирінням та метаболічним синдромом.

Крім того, неодноразово показано, що АП має прямий пригнічуючий вплив на чутливість до інсуліну з супутніми метаболічними порушеннями, усуненням вазодилататорної, протизапальної та антимітогенної дії інсуліну. В результаті розвивається гіперінсулінемія, яка супроводжується посиленням експресії ангіотензиногену, АП та його рецепторів 1-го типу. Активація локальних РАС має особливе значення у поєднаному розвитку гіпертензії з супутніми метаболічними порушеннями, інсулінорезистентністю, важким ураженням органів-мішеней. У цих умовах у серці, судинній стінці та нирках закономірно відзначаються підвищення активності NAD(P)H оксидази, збільшення вмісту активних форм кисню, переокисів ліпідів, посилена експресія ФНП- α та С-реактивного протеїну, інтенсивний апоптоз. Ці зміни поєднуються і лежать в основі порушень функції ендотелію, розвитку інсулінорезистентності, запалення, проліферації та фіброзу. Всі ці механізми значно активуються при гострому та хронічному стресі.

Участь РАС у розвитку інсулінорезистентності значною мірою визначається її здатністю потенціювати розвиток ожиріння. Показано, що А П, що локально продукується в жировій тканині, переважно – вісцеральній, є одним із регуляторів її зростання та розвитку. Він бере участь у процесі диференціації преадипоцитів, гіпертрофії та гіперплазії зрілих адипоцитів.

Численні літературні дані показали, що при стресі відбувається стимуляція тромбопоезу і активація тромбоцитів. Під час гострого стресу спостерігається підвищена експресія глікопротеїнів, рецепторів фібриногену і Р-селектину на поверхнях тромбоцитів, що сприяє їх агрегації та взаємодії з лейкоцитами для захисту організму від можливого надмірного кровотоку. Відповідно до цих даних було відмічено, що у здорових людей відсоток агрегації тромбоцитів (PLA) повертається до базального рівня між 20 і 45 хвилинами. після гострої стресової ситуації, тоді як, наприклад, у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) цей показник збільшується до 75 хвилин після стресової реакції. Це вказує на те, що в стресових умовах пацієнти із ССЗ більш схильні до тривалої активації тромбоцитів у порівнянні із здоровими пацієнтами, що може бути причиною розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Відповідно до спостережень, високий рівень кортизолу, вимірний у період високої інтенсивності стресорної реакції, був пов'язаний з підвищеним рівнем тромбін-індукованої агрегації тромбоцитів, що підтверджує сильний взаємозв'язок між хронічним стресом, кортизолом і функцією тромбоцитів.

Доведено, що, як стресові стани, так і введення катехоламінів стимулюють тромбоцити і збільшують експресію GPIIb і комплексу GPIIb-IIIa і P-селектину за рахунок активації $\alpha 2$ -адренорецепторів ($\alpha 2$ -ADR), широко експресуються на тромбоцитах і мегакаріоцитах. Тим не менш, більш високий рівень циркулюючих катехоламінів, що продукуються при гострому стресі, може викликати десенсибілізацію $\alpha 2$ -ADR, що свідчить про зниження афінності зв'язування рецепторів на тромбоцитах людей і тварин, що може мати місце при впливах різних стресорів. Цей стан може з часом привести до збільшення кількості $\alpha 2$ -ADR на тромбоцитах як компенсаторний ефект, що також призводить до підвищення інтенсивності агрегації тромбоцитів.

Навіть у здорових людей, при психологічному гострому стресі відзначається збільшення фільтраційної здатності плазми з подальшим підвищенням в'язкості крові, зменшенням об'єму циркулюючої плазми, підвищенням гематокриту та активацією факторів згортання крові. Зокрема, відбувається збільшення продукції факторів FVIIa, FVIIIa, FXIIa, фібриногену, антигену фактора фону Віллебранда (vWF:Ag), тромбін-антитромбінового комплексу і D-димера.

Таким чином, при гострому та хронічному стресі активуються патогенетичні механізми, що призводять до розвитку та прискореного прогресування серцево-судинної патології.

Список використаної літератури

1. Боярчук О. Д. Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. – Луганськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013. – 177 с.
2. Backé EM, Seidler A, Latza U, Rossmagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012; 85:67–79. doi: 10.1007/s00420-011-0643-6
3. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME, Bergström GM. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-}-mice. *Atherosclerosis*. 2012; 221:359–365. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.041

4. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial stress and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019; 21:23. doi: 10.1007/s11936-019-0724-5
5. Doughan A. K., Harrison D. G., Dikalov S. I. Molecular mechanisms of angiotensin II mediated mitochondrial dysfunction. Linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ.Res.* 2008; 102: 488–496.
6. Elmarakby A. A., Loomis E. D., Pollock J. S., Pollock D. M. NAD(P)H oxidase inhibition attenuates oxidative stress but not hypertension produced by chronic ET-1. *Hypertens.* 2005; 45: 283–287.
7. Endtmann C., Ebrahimian T., Czech T. et al. Angiotensin II Impairs Endothelial Progenitor Cell Number and Function In Vitro and In Vivo Implications for Vascular Regeneration. *Hypertens.* 2011; 58: 394-403.
8. Giacchetti G., Sechi L.A., Rilli S., Carey R.M. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 120–125.
9. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res.* 2004; 64:217–226. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.07.006
10. Goyal A, Dey AK, Chaturvedi A, Elnabawi YA, Aberra TM, Chung JH, Belur AD, Groenendyk JW, Lerman JB, Rivers JP, et al. Chronic stress-related neural activity associates with subclinical cardiovascular disease in psoriasis: a prospective cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(2 pt 1):465–477. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.038
11. Guzik T. J., Hoch N. E., Brown K. A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2449–2460.
12. Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H. E. et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertens.* 2011; 57: 132-140.
13. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, von Zur Muhlen C, Bode C, Fricchione GL, Denninger J, et al.. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med.* 2014; 20:754–758. doi: 10.1038/nm.3589
14. Hilgers K. F., Stumpf C. Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1271-1273.
15. Hingtgen SD, Tian X, Yang J. et al. Nox2-containing NADPH oxidase and Akt activation play a key role in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Physiol.Genomics.* 2006; 26: 180–191.
16. Kimura S, Zhang G-X, Nishiyama A. et al. Role of NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II. *Hypertens.* 2005; 5: 860–866.

17. Lassegue B., Griendling K. K.. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2010; 30: 653–661.
18. Morera LP, Marchiori GN, Medrano LA, Defagó MD. Stress, dietary patterns and cardiovascular disease: a mini-review. *Front Neurosci.* 2019; 13:1226. doi: 10.3389/fnins.2019.01226
19. Nahrendorf M, Swirski FK. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015; 116:884–894. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303550
20. Michael T. Osborne, Lisa M. Shin, Nehal N. Mehta, Roger K. Pitman, Zahi A. Fayad and Ahmed Tawakol Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2019.-Vol. 13, No. 8, 13:e010931 <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>
21. Osborne MT, Ishai A, Hammad B, Tung B, Wang Y, Baruch A, Fayad ZA, Giles JT, Lo J, Shin LM, et al.. Amygdalar activity predicts future incident diabetes independently of adiposity. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 100:32–40. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.024
22. S Vale Psychosocial stress and cardiovascular diseases // *BMJ.* – 2004. – Volume 81, Issue 957 <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2004.028977>

СТРЕС ТА ВИНИКНЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ЩО ВІДОМО

Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, О. Л. Рековець

Артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з нею ускладнення продовжують залишатися однією з основних проблем сучасної медицини. Це зумовлено декількома факторами: по-перше, високою поширеністю АГ, по-друге, труднощами у профілактиці та діагностиці ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей, по-третє, незважаючи на існування великої кількості ефективних засобів для зниження артеріального тиску (АТ), існують перешкоди в досягненні цільового АТ, обумовлені низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних препаратів та існуванням факторів навколишнього середовища, що потенціюють існування підвищеного АТ, серед них чи не перше місце займає хронічний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. Як правило, стресового впливу зазнає та частина населення, що є найбільш активною та працездатною. Це зумовлює соціальну значимість вивчення проблеми зв'язку між АГ та стресом. Окрім того, останніми роками спостерігається відродження інтересу науковців до вивчення ролі центральної нервової системи (ЦНС) у виникненні АГ та її ускладнень із позицій новітніх даних фізіології, біохімії та генетики. Виявлено взаємодію між нервовими (симпатична нервова система (СНС)) та гуморальними (ренін-ангіотензинова система (РАС)) механізмами регуляції АТ при стресі. І хоча на даний момент немає сумнівів, що стрес у його різних варіаціях може призводити до транзиторного підвищення АТ [17,

18, 21], питання щодо того, чи може гострий стресорний подразник достатньої сили призвести до постійно підвищеного АТ (тобто до АГ), ще залишається предметом дискусій [16, 24, 30]. Невідомим також є, якої саме природи подразник має бути, як довго він має діяти, щоб призвести до значних наслідків, як визначити саме його зв'язок із підвищенням АТ або ж як оцінити кількісно його силу [19, 11]. При цьому більшість дослідників погоджуються, що виникнення АГ «білого халата» та АГ «на робочому місці» пов'язане з активацією СНС.

Історичні аспекти формування теорії впливу стресу на серцево-судинну систему

Про зв'язок між серцем та емоціями знали ще з давніх часів. Так, в основі весільної церемонії, під час якої молодята обмінювалися каблучками, лежало вірування, що вена пальця, на який надівали цю каблучку, безпосередньо поєднується з серцем. У Римській імперії серце вважали центром емоцій, адже його активність змінюється у відповідь на якусь психологічну подію. У 1711 році S. Hales уперше продемонстрував зв'язок між емоціями та варіабельністю серцево-судинної системи за допомогою створеного ним манометра. Через 250 років Riva-Rocci повторив цей експеримент. Стало відомо: емоції збільшують АТ. У 1842 році Вальтер на жабах та в 1852 році Бернар на кролях продемонстрували, що артерії та артеріоли звужуються при стимуляції симпатичних нервів та розширюються при їх перерізаннях. У 1871 році російським фізіологом Ф. В. Овсянниковим було відкрито судинний центр у довгастому мозку. Учення І. П. Павлова про вищу нервову діяльність, регулюючу роль кори головного мозку та теорія Г. Ф. Ланга про нейрогенну концепцію АГ були передумовами проведення багатьох досліджень із вивчення ролі нервової системи у формуванні підвищеного АТ та пошуків ефективних препаратів для лікування АГ. Сам же термін «стрес» у фізіологію та психологію було введено W. Cannon у його класичних роботах про реакцію «боротися або бігти». У 1936 році вийшла перша робота канадського фізіолога Г. Сельє про загальний адаптаційний синдром, який він згодом і почав називати стресом [13]. Г. Сельє вважав, що характер реагування на стрес визначається нервовою системою, а індикатором

адекватної відповіді організму може бути рівень катехоламінів у головному мозку. У 90-х роках В. Folkow сформулював свою теорію стресу як причини виникнення стійкої АГ [18].

Що таке стрес та механізми його дії на артеріальний тиск

Згідно з енциклопедичним визначенням, стрес (від англ. stress – тиск, навантаження, напруження, натиск, гніт) – це неспецифічна загальна реакція організму у відповідь на надмірне або патологічне подразнення (фізичне або психологічне), що проявляється надмірним напруженням реактивності (змiнами гомеостазу та стану нервової системи) [23]. Згідно з іншим визначенням, стрес – це реакція організму на ситуації, у яких потрібна швидка мобілізація всіх сил організму. Виділяють позитивну (еустрес) та негативну (дистрес) форми стресу. Залежно від характеру фактора стрес може бути нервово-психічним, фізичним, тепловим, холодним та ін. Незалежно від причини зміни в організмі під впливом стресу мають загальні неспецифічні риси: активуються симпатoadреналова та ренін-ангіотензинова системи.

Еволюційно стрес виконував таке основне завдання – захищав організм від знищення або ушкодження під час небезпеки. Він може виникати не тільки в людей, а й у тварин, у яких він перш за все пов'язаний із виживанням (швидко оцінити ситуацію та вступити у бій або ж утекти) і може вважатися адаптаційною реакцією. Окрім того, існують дані, що в людей позитивний стрес є необхідним для підвищення тону життя. До еустресу відносять фізичні тренування, збудження перед виступом або розв'язанням якоїсь проблеми, при отриманні позитивної інформації тощо. При цьому людина не знаходиться у стані депресії або слабкості. Вона відчуває, що проблема є, але її можна вирішити. Під час позитивного стресу народжуються креативні рішення проблеми. Один із засновників теорії стресу Г. Сельє говорить, що «стрес – це смак та аромат життя».

Із сучасної точки зору основними центрами, що беруть участь у регуляції АТ, є довгастий мозок, гіпоталамус та кора головного мозку. Негативні стресові ситуації та емоційні подразнення можуть порушувати діяльність кори головного мозку та центрів гіпоталамічної ділянки (як гіперактивувати, так і пригнічувати). Це призво-

дить до ослаблення контролю з боку кори головного мозку і до значного підвищення збудженості судинного центра в довгастому мозку та, відповідно, до порушення тонуусу судин. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи подано на рис. 1 [10].

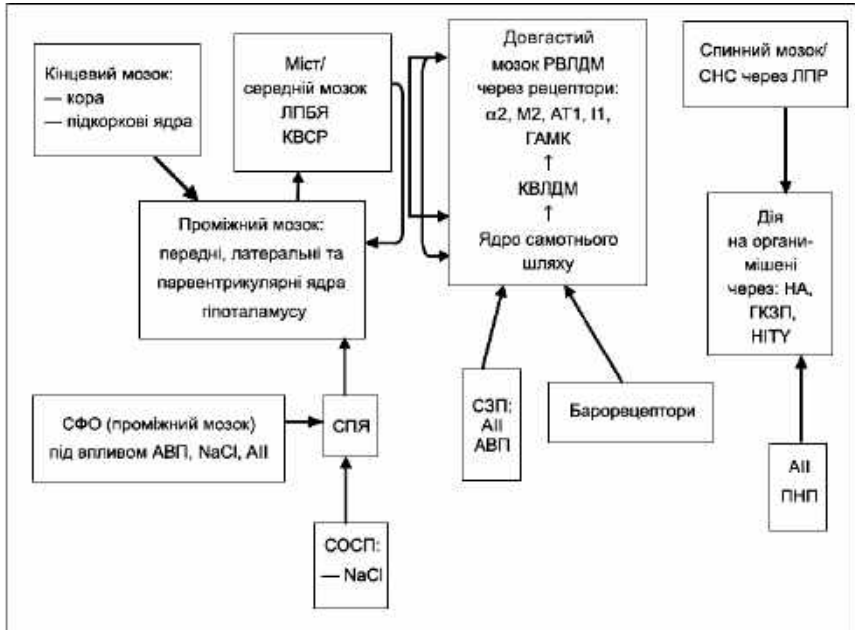


Рис. 1. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи (адаптовано за J. M. Wyss et al., 2001)

Примітки: ЛПБЯ – латеральні парабрахіальні ядра, КВСР – коловодопровідна сіра речовина, СФО – субфornікальний орган, ГКЗП – генкальцитонін-зв'язуючий пептид, НІТУ – нейропептид Y, ПНП – передсердний натрійуретичний пептид, СОСП – судинний орган суміжної пластинки, СПЯ – серединне преоптичне ядро, РВЛДМ – рoстральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку, КВЛДМ – каудальна вентролатеральна ділянка довгастого мозку, ВЗП – власне заднє поле, СНС – симпатична нервова система, ЛПР – латеральна проміжна речовина, ЛПБЯ – латеральні парабрахіальні ядра, АВП – аргінін-вазoпресин, ГАМК – гамма-аміномаєляна кислота, АП – ангіотензин II, НА – норадреналін, NaCl – сіль.

У довгастому мозку локалізовані ростральна вентролатеральна ділянка (РВЛДМ), каудальна вентролатеральна ділянка (КВЛДМ), ядро самотнього шляху (nucleus tractus solitarius) та власне задне поле (ВЗП) (area postrema). РВЛДМ підтримує постійний тонус симпатичної нервової системи через прегангліонарні нейрони латеральної проміжної речовини (ЛПР) грудного відділу спинного мозку (сегменти Th1–L2). У свою чергу, РВЛДМ знаходиться під впливом латеральних парабрахіальних ядер (ЛПБЯ), коловодопровідної сірої речовини (КВСР), паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та інших центрів переднього мозку. Збільшення активності цих центрів призводить до підвищення симпатичного тону та АТ. РВЛДМ та інші ядра довгастого мозку регулюють вироблення деяких нейрогормонів гіпоталамусом, включаючи аргінін-вазопресин (АВП). КВЛДМ пригнічує діяльність РВЛДМ за допомогою гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Окрім того, у регуляції АТ беруть участь й інші ядра та нейротрансмітерні системи (наприклад, голубувате місце – locus caeruleus) із нейронами, що продукують ГАМК. Вивчається значення таких медіаторів, як оксид азоту, ендогенні опіати та убаїн [1–8, 24].

Як уже зазначалося вище, надмірна активація або пригнічення кори головного мозку внаслідок дії (гострої або хронічної) психоемоційного збудника може зменшувати контролюючий вплив кори на судинний центр у довгастому мозку, що призводить до дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами (рис. 2).

Існування такого дисбалансу, у свою чергу, веде до цілого ряду негативних змін в організмі [27–29]. Так, активація СНС стимулює вироблення та вивільнення реніну нирками. Збільшення концентрації катехоламінів крові, активація альфа-1- та бета-адренорецепторів призводить до збільшення тону артеріол та частоти серцевих скорочень (ЧСС), що в поєднанні із високим реніном спричинює підвищення АТ. Окрім того, виникають метаболічні порушення, що сприяють виникненню дисфункції ендотелію. Існування тахікардії, за даними досліджень лабораторії Ann Arbor, тісно корелює з ознаками метаболічного синдрому (масою тіла, рівнем АТ, концентрацією холестерину, тригліцеридів, порушенням

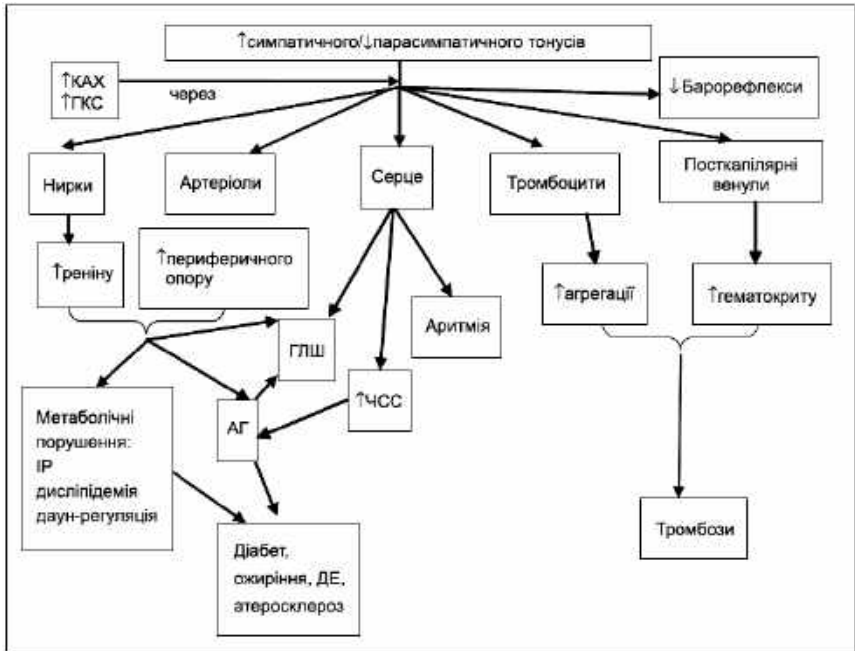


Рис. 2. Механізм порушень, що виникають при підвищенні тону sympatheticної нервової системи
(адаптовано за S. Jullus et al. 1996, P. Palatini et al. 1997)

Примітки: ДЕ – дисфункція ендотелію, АГ – артеріальна гіпертензія, ЧСС – частота серцевих скорочень, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку, ГКС – глюкокортикостероїди

толерантності до глюкози та інсулінорезистентністю), що може свідчити про роль саме СНС у виникненні цих порушень [15]. Було також доведено, що інсулінорезистентність, яка викликана гіперактивністю СНС, пов'язана зі стимуляцією бета-адренорецепторів та збільшенням, у свою чергу, відсотку швидко скорочуваних м'язів. Окрім того, периферичний вазоспазм погіршує метаболізм м'язів та вони перестають добре засвоювати глюкозу. У подальшому на зміну функціональним змінам в артеріолах (спазму) приходять органічні зміни (гіаліноз), що підтримує існування стійкої АГ та може призводити до порушення функції органів-мішеней (наприклад,

нефросклерозу). Паралельно йде процес органічних змін у серці: формування гіпертрофії лівого шлуночка та кардіофіброзу. Можливим стає виникнення аритмій та ішемії. Складаються умови для виникнення тромбозів (унаслідок підвищення агрегації тромбоцитів та гематокриту) та появи/прогресування атеросклерозу, збільшується жорсткість артерій.

У подальшому запускається цілий каскад механізмів, включаючи активацію РАС. Так, симпатичний гіпертонус призводить до збільшення секреції реніну та утворення ангіотензину II. Ангіотензин II може прямо стимулювати СНС. Збільшення продукції ангіотензину II супроводжується збільшенням продукції норадреналіну в наднирниках. Окрім того, активація СНС сприяє вивільненню глюкокортикостероїдів та альдостерону, які підтримують підвищення АТ та знову стимулюють СНС. Порочне коло замикається.

Важливо відмітити, що взаємодія двох систем (СНС та РАС) при короткостроковій дії стресу сприяє активації компенсаторних механізмів, що направлені на подолання ситуації, яка склалася (наприклад, виконання надмірного фізичного навантаження). При позитивному стресі також відбувається активація цих систем, але, як правило, вона короткострокова. Так, у дослідженні А. Т. Elder із співавторами у здорових вболівальників на футбольному стадіоні спостерігалось значне підвищення АТ та ЧСС відразу після забитого гола їх улюбленою командою, уже за 20 хв показники поверталися до нормального рівня [12]. При хронічному же дистресі може відбуватися зрив адаптації та запускатися вже весь патологічний каскад, що проявляється довготривалим або стійким підвищенням АТ (АГ).

Значно підсилюють вірогідність виникнення підвищення АТ на фоні стресу деякі супутні стани: робота на холоді, куріння, зловживання алкоголем, прийом стимулюючих речовин. В афроамериканців поряд із стимуляцією симпатoadреналової системи може виникати ще й затримка натрію з водою, що додатково сприяє підвищенню АТ. Тому для того щоб стрес призвів до виникнення стійкого підвищення АТ, необхідно, щоб поєдналися фактори навколишнього середовища, індивідуальні особливості людини (реакція у вигляді депресії або гніву), особливості серцево-судинної системи (в осіб похилого віку, із цукровим діабетом може бути зміненою реактивність судин) та щоб людина мала генетичну схильність (рис. 3) [14].

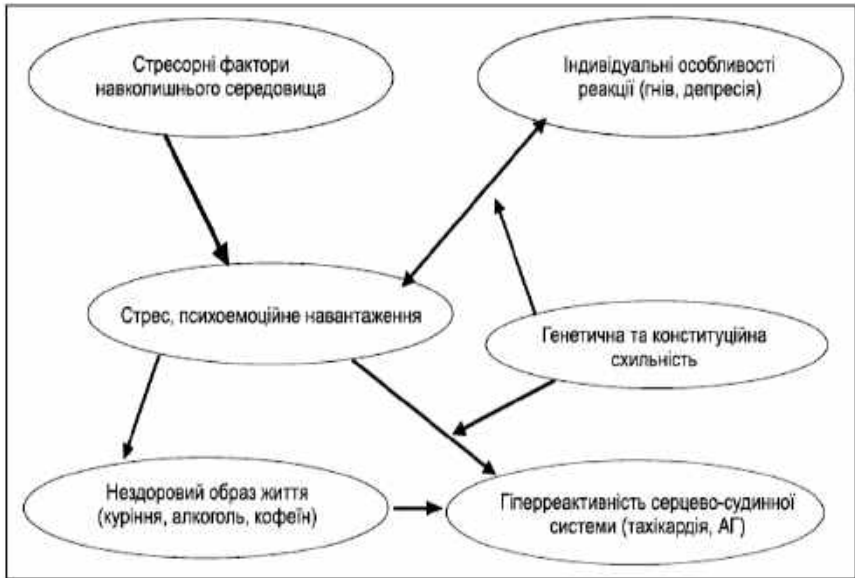


Рис. 3. Взаємодії індивідуальних та зовнішніх факторів, які пов'язані із впливом психоемоційного навантаження на серцево-судинну систему

Дані досліджень щодо існування зв'язку між стресом та формуванням артеріальної гіпертензії

Ідея про те, що есенціальна АГ може бути викликана стресом та, відповідно, відноситися до психосоматичних захворювань, належить Geisbock [20], хоча ще раніше російський учений Г. Ф. Ланг виклав свою теорію нейрогенної АГ та продемонстрував випадки гострого та хронічного підвищення АТ у блокадному Ленінграді. У 1993 році в дослідженні К. А. Matthews із співавторами було показано, що підвищена реактивність організму у відповідь на ментальний стрес-тест асоціюється із виявленням більш високого АТ через 6,5 року як у дорослих, так і у дітей [19]. У подальшому ще кілька досліджень підтвердили зв'язок між реакцією серцево-судинної системи на різні (фізичні навантаження, ментальний стрес-тест, робочий стрес) стресові подразники та підвищенням АТ у чоловіків середнього віку [14] та людей різного віку, статі або соціально-економічного статусу [9], розвитком гіпертрофії лівого

шлуночка в дітей (8–10 років) та підлітків (15–17 років) [4], виникнен-
ням АГ у чоловіків через 10 років [10] та через 20 років у працівників
компанії, що контролювала повітряний трафік [44]. Серед більше як
1000 учасників шотландського дослідження, яким проводили психоло-
гічне тестування, через 12 років АГ був вищим при початковій
гіперреактивності [8].

Із розвитком так званої медицини катастроф та телемедицини
з'явилася можливість вивчати пряму дію важливого (що загрожує
життю) стресорного фактора на реакцію організму. Так, G. Parati із
співавторами продемонстрували прямий ефект стресу на рівень
середньодобового АГ (збільшення на 20% САТ, на 46% ДАТ) та
ЧСС (збільшення на 79%) під час землетрусу в Італії [16], що ще
раз підтвердило існування кардіоваскулярної відповіді (стимуляції
і серця, і судин) на природний стресорний подразник, що опосеред-
ковується СНС. W. Gerin із співавторами опублікували дані щодо
впливу іншого стресора (атака у Нью-Йорку 11 вересня 2001 року)
на ступінь та тривалість підвищення АГ у людей із відомим діагно-
зом АГ або в тих, у яких цей діагноз підозрювався [21]. Це спосте-
реження включало дані тих пацієнтів, що на момент терористичної
атаки були учасниками дослідження з телемоніторингу АГ та
визначення прихильності до лікування, яке проводилося в чотирьох
штатах США (два, Нью-Йорк та Вашингтон, знаходилися близько
до місця подій, а Чикаго та Міссісіпі – віддалено). Виявилось, що
протягом наступних двох місяців АГ був значно вищим за рівень
до подій 11 вересня і це підвищення не було пов'язане із сезонними
коливаннями (у холодний сезон АГ, як правило, підвищується).
Значно більшим виявилось підвищення АГ у мешканців Вашинг-
тона (8,67 мм рт. ст.) порівняно з Нью-Йорком (1,58 мм рт. ст.). Це
дослідження W. Gerin із співавторами мало певні недоліки в дизай-
ні: включало обмежене число учасників та було ретроспективним і
короткостроковим. Але важливо, що результати підтримали гіпоте-
зу про можливість стійкого підвищення АГ після дії життєзагроз-
ливого стресорного фактора. Проте дані подібних досліджень не
дозволяли говорити про те: 1) яким має бути (за силою, природою)
подразник, щоб значно та надовго підвищився АГ; 2) які механізми
включаються для того, щоб підтримувати високим АГ протягом трива-
лого часу, тобто навіть тоді, коли стресорний фактор уже не діє.

Особливо важливим для людського суспільства є визначення ролі так званого психологічного стресу, що, за Lovallo and Gerin, визначається як «подія, яка змінює гомеостаз організму через відчуття загрози, не беручи до уваги потенційну фізичну шкоду» [30]. Тобто це такий стрес, що прямо не загрожує життю людини. Існують три рівні відповіді на стрес залежно від реактивності серцево-судинної системи: 1) когнітивно-емоційний рівень (беруть участь кортикальні та лімбічні структури, що знаходяться над гіпоталамусом), який є відповідальним за індивідуальні психологічні відмінності когнітивно-емоційної відповіді; 2) автономно-ендокринний рівень (беруть участь анатомічні структури, локалізовані в гіпоталамусі та стовбурі мозку), який сполучає інформацію, отриману з верхніх центрів, з ендокринними органами та автономною системою; 3) периферичний рівень, що відповідає за індивідуальну реактивність периферії (наприклад, структурні зміни в артеріях можуть змінювати відповідь на інформацію, що надходить із ЦНС).

Значна кількість експериментальних досліджень показала, що довготривале підвищення АТ може бути викликано різними стресорними агентами, які діють на будь-який з указаних вище рівнів. Двадцять років тому Björn Folkow, базуючись на даних експериментів із тваринами [18], сформулював свою теорію формування стійкої АГ на фоні хронічного стресу, згідно з якою повторна симпатична стимуляція, що підвищує транзиторно АТ, ЧСС та серцевий викид, призводить до структурної адаптації судин та серця. Виникає судинна гіпертрофія, що, у свою чергу, призводить до виникнення диспропорції між ступенем підвищення АТ та силою стресорного стимулу, що викликає ще більше судинне ремоделювання (порочне коло) і врешті-решт веде до підвищення судинного опору і трансформації транзиторного підвищення АТ у стійку АГ. Окрім того, про те, що стрес веде до гіпертензії, свідчать і інші дані: 1) при АГ наявна постійна активація СНС [13, 11]; 2) супрабульбарні нейрони довгастого мозку є активованими при АГ [11, 17]; 3) збільшується виділення норадреналіну в симпатичних нервах гіпертензивних пацієнтів [25, 29, 28]. Проте більшість експертів погоджуються з думкою, що немає переконливих даних, що саме емоційний стрес, а не стани, пов'язані із ним (порушення сну, зловживання алкоголем та сіллю, переїдання), призводить до стійкого

підвищення АТ. Окремі клінічні, епідеміологічні та лабораторні дослідження продемонстрували значення психологічних факторів та поведінки людини в патогенезі. Але досі не виділено так званої типової поведінки гіпертензивного пацієнта. Як правило, люди з АГ субнормально сприймають позитивні та негативні подразники [22, 26], особливо коли вивчення реакції людей проводиться короткостроково. Тому важливо проводити подібні дослідження протягом довготривалого періоду. У цьому плані цікавими є дані спостереження М. Тіміо зі співавт., у якому було показано, що у служниць закритого монастиря в Umbria не відбувалося підвищення АТ із віком [17]. Також важливими є дані популяційного дослідження, у якому показано підвищення АТ у людей відразу після міграції [18].

На жаль, і теорія В. Folkow, і дані вказаних вище досліджень щодо ролі стресу в підвищенні АТ залишили деякі питання без відповіді. Наприклад, чому в одних людей психологічний стрес призводить до виникнення такого порочного кола, а в інших – ні? Чи всі люди, у яких виникла АГ, характеризуються порушенням автономних та гуморальних механізмів, пов'язаних з регуляцією роботи кардіоваскулярної системи? Чи у всіх людей ослаблення кортикальної і лімбічної емоційної відповіді неодмінно призводить до неналежної відповіді СНС? Чи існують якісь генетичні детермінанти формування такого порочного кола? Чи існує можливість прослідкувати прогіпертензивні механізми через вивчення передачі імпульсу від одного трансмітера до іншого на рівні головного мозку, включаючи системи вироблення серотоніну, ацетилхоліну, опіїодні механізми або субстанцію Р [5, 6, 13, 19]? Чи у всіх пацієнтів з АГ, що виникла на фоні стресу, також змінюється функція інших органів, які беруть участь у регуляції АТ (наприклад, нирки), так, як це відбувається у спонтанно гіпертензивних шурів, яких часто використовують як модель есенціальної АГ [18]? Якщо катехоламінам (норадреналіну, адреналіну) відводиться основна роль у патогенезі підвищення АТ при стресі (їх називають гормонами стресу), то чому в людей із панічними розладами (класична модель хронічного стресу), незважаючи на підвищений рівень норадреналіну в симпатичних нервах, не формується постійно підвищений АТ?

Відповіді на ці запитання дискутуються з певною періодичністю протягом багатьох років. Але однозначних тверджень немає. Од-

ним із можливих пояснень цього може бути високий рівень складності механізмів формування АГ та методологічні проблеми. Так, часто дуже складно відрізнити емоцію від просто реакції, неможливо виявити наслідування інформації та її передачу в нервовій системі, складно передбачити взаємодію між генетичною складовою та навколишнім середовищем. Окрім того, в останні роки мало уваги приділялося інтеграції психосоматичних та фізіологічних підходів, що допомогло б відповісти на частину поставлених запитань, а замість того вивчалися молекулярні та клітинні механізми, що не виражають емоцій.

До методологічних проблем відносять труднощі, які пов'язані з кількісним визначенням дії стресу на серцево-судинну систему. Так, у лабораторних умовах часто застосовують подразники, які, за визначенням дослідників, можуть зустрічатися в повсякденній діяльності людини [18]. Як правило, це тест з ізометричним навантаженням (30% максимального) протягом 90 с, холодний тест (занурення руки у крижану воду на 60 с), ментальний арифметичний тест (виконання різних арифметичних (числових) задач за обмежений час), дзеркальне малювання (малювання геометричних фігур так, як вони відбиваються в дзеркалі), кольоровий тест Stroop (за допомогою комп'ютерної програми людині пропонують підібрати відповідний колір для об'єкта, при цьому створюються візуальні та осциляційні перешкоди) та тест із публічним виступом. Підвищення АТ реєструється за допомогою різних систем (наприклад, Finapres (Finapres Medical Systems, Arnhem, Нідерланди) або the Task Force Monitor (CNSystem, Graz, Австрія)), що мають визначену точність. Усі вони працюють за принципом «від удару до удару» (beat-by-beat), є неінвазивними та дозволяють оцінити зміни АТ як під час тесту, так і після [17]. Проте проведення цих тестів не дозволяє говорити про вплив саме стресорних подразників, із якими людина зустрічається у реальному житті. Навіть одна й та сама людина може відповідати гіперреактивно на одні тести та гіпореактивно – на інші [9, 10]. Технічні засоби, які працюють за принципом «від удару до удару», мають погану відтворюваність (коефіцієнт варіації досягає 15–33%) [10]. Окрім того, слід враховувати, що подібні тести проводяться в лабораторії за участю сторонніх людей (дослідників), що само по собі може викликати занепокоєність па-

цієнтів (ефект «білого халата»). У таких випадках видається значно простішим вивчати вплив стресорних подразників на рівень АТ та ЧСС у реальному житті людей (у тому числі й на роботі) за допомогою методу амбулаторного добового моніторингу [15]. Саме за допомогою даного методу і було виділено варіанти стрес-індукованої АГ.

Варіанти стрес-індукованої артеріальної гіпертензії

Під терміном «стрес-індукована АГ» розуміють гостре, як правило, транзиторне та лабільне підвищення АТ під впливом психо-соціальних факторів. Вона може виникати і в людей із нормальним АТ, і в тих, хто страждає від АГ. Найбільш відомими варіантами такої АГ є АГ «білого халата» та «гіпертензія на робочому місці». У літературі є більш-менш достатня кількість даних щодо прогнозу при цих варіантах, але проблема щодо необхідності та засобу лікування залишається ще на етапі вивчення.

АГ «білого халата» – це варіант стрес-індукованої АГ, який визнається майже усіма експертами [39]. Згідно з визначенням, що дане в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2018, це стан, при якому АТ підвищується в кабінеті лікаря (у тому числі і при повторних відвідуваннях) та нормалізується поза кабінетом. При амбулаторному моніторингу або домашньому самомоніторингу АТ показники в межах норми. Згідно з даними чотирьох популяційних досліджень, загальна поширеність АГ «білого халата» в середньому становить 13% (діапазон 9–16%), а серед хворих на АГ, які взяли участь у дослідженнях, – близько 32% (діапазон 25–46%) [15]. Фактори, пов'язані з підвищеною поширеністю АГ «білого халата»: вік, жіноча стать та статус некурця. Поширеність менша у випадку ураження органів-мішеней, або коли значення офісного АТ базуються на повторних вимірюваннях, або при вимірюванні медичною сестрою чи іншим медичним працівником, але не лікарем [7, 14]. Поширеність також пов'язана з рівнем офісного АТ. Наприклад, частота випадків АГ «білого халата» становить приблизно 55% при 1-му ступені і лише 10% при 3-му ступені підвищення АТ [7]. Ураження органів-мішеней при АГ «білого халата», як правило, не зу-

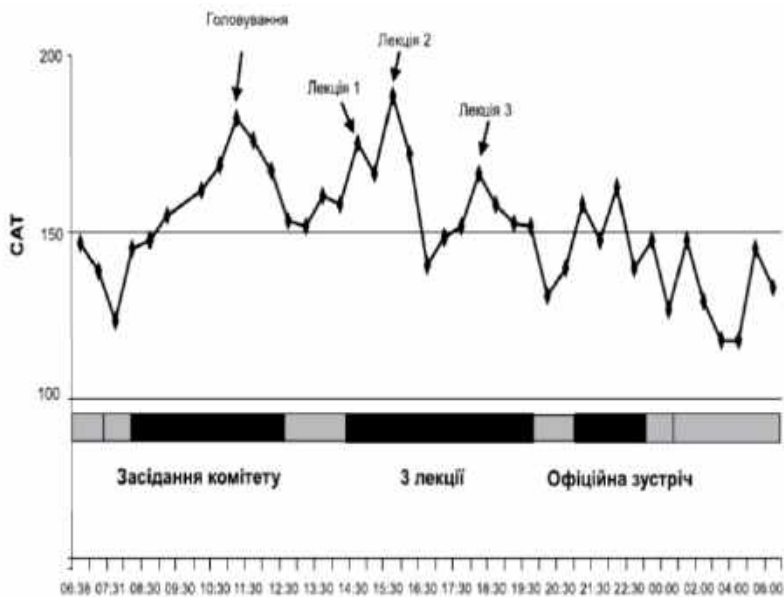
стрічається і прогноз перебігу сприятливий [19, 21]. Питання щодо того, чи можна осіб з АГ «білого халата» віднести до групи осіб з істинно нормальним АТ, залишається відкритим, оскільки в деяких дослідженнях було виявлено, що довгостроковий серцево-судинний ризик цього стану є проміжним між такими для стійкої гіпертензії та істинної нормотензії [8]. У той же час, за даними мета-аналізів, АГ «білого халата» та істинна нормотензія при стандартизації за віком, статтю та іншими коваріантами істотно не відрізнялися за прогнозом [15, 19, 20]. Існує можливість того, що, оскільки пацієнти з АГ «білого халата» нерідко отримують лікування, зниження клінічного АТ веде до зниження частоти серцево-судинних подій [26]. Окрім того, є додаткові дані, значення яких ще обговорюється. Так, порівняно з особами з істинною нормотензією, рівень позаофісного АТ, як правило, вищий [15, 17], безсимптомне ураження органів, таке як гіпертрофія лівого шлуночка, зустрічається частіше [12], часто виявляються інші метаболічні фактори ризику та існує підвищений довгостроковий ризик виникнення цукрового діабету та стійкої АГ [9, 13]. У зв'язку з цим рекомендується підтвердження діагнозу АГ «білого халата» протягом 3–6 місяців із подальшим ретельним наглядом. Якщо діагноз АГ «білого халата» підтверджено, то немає потреби в призначенні медикаментозної антигіпертензивної терапії, але можна рекомендувати немедикаментозні методи лікування.

Під терміном «артеріальна гіпертензія «на робочому місці»» розуміють підвищення АТ протягом робочих часів порівняно з рівнем АТ у періоди відпочинку та у вихідні дні. На рис. 4 наведені дані добового моніторингу АТ, що проводилося одним із провідних експертів Британського товариства гіпертензії. Як видно з рис. 4, під час роботи (засідання наукового комітету, читання лекцій) спостерігалось суттєве підвищення АТ з наступним його зниженням у вечірні часи. Це типовий приклад АГ «на робочому місці».

Існує чимало досліджень, у яких виявлено зв'язок між інтенсивністю психічного напруження на роботі та АГ (табл. 1).

Так, у працівників із психосоматичним стресом на роботі АГ реєструється у 3 рази частіше [13–16]. За даними T. G. Pickering із співавт., наявність психоемоційного напруження на роботі тісно корелює із появою ураження органів-мішеней (гіпертрофією лівого

шлуночка) та виникненням ішемічної хвороби серця. P. Schnall зі співавт. та K. Steenland зі співавт. у своїх роботах звернули увагу на те, що напруження під час роботи (job strain), яке визначалося як співвідношення «ступінь необхідності виконання роботи/ступінь можливостей та бажання виконати цю роботу» (робочий контроль), також сприяє підвищенню АТ [21, 22]. У дослідженні Steptoe та Willemsen підтвердився лише зв'язок між рівнем АТ та ступенем можливості виконання роботи (робочим контролем), а не ступенем необхідності її зробити [26]. Окрім того, було виявлено, що відчуття хронічного стресу на роботі також сприяє існуванню підвищеного АТ як у робочі години, так і ввечері. Високий соціально-економічний статус порівняно з низьким в учасників дослідження асоціювався з більшим впливом стресу. Автори пояснювали це більшим ступенем відповідальності за виконання роботи та низьким у зв'язку з цим робочим контролем.



P.Rothwell's lecture, BSH, September, 2011

Рис. 4. Дані добового моніторингу артеріального тиску в людини з артеріальною гіпертензією «на робочому місці»

Таблиця 1. Основні дослідження з проблеми АГ «на робочому місці» та їх результати

Проблема/група спостереження	Основні результати	Автори
Порівняння поширеності АГ при офісному вимірюванні та АМАТ у колективі компанії «Фольксваген»	У 19 % із нормальним офісним АТ виявлено АГ при АМАТ	Stork J., Schrader J., Labrot B. et al., 1992
Лікарям із нормальним офісним АТ проводили АМАТ	У 20 % чоловіків виявлена АГ	Nuring R., Stork J., Schrader J., 1992
Порівняння (n = 264) рівня АТ у людей із звичайним та високим психоемоційним навантаженням	Більш високий рівень АТ при високому навантаженні	Schnall P.L., Schwartz J.E., Landsbergis P.A. et al., 1992
Анкетування та вимірювання САТ залежно від психоемоційного навантаження (n = 292)	У групі з високим навантаженням та нормальним початковим САТ через 3 і 6 років спостерігалось його підвищення на 6,2 та 7,2 мм рт.ст.	Pickering T.G., 1995
Проспективне когортне дослідження з оцінки ризику ІХС залежно від психоемоційного навантаження Whitehall II	Існує залежність ризику ІХС від психоемоційного навантаження	Bosma H., Marmot M.G., Hamlingway H. et al., 1997

Примітки: АМАТ – амбулаторне моніторування артеріального тиску, АТ – артеріальний тиск, АГ – артеріальна гіпертензія, САТ – систолічний артеріальний тиск, ІХС – ішемічна хвороба серця

Вивчення специфічних патофізіологічних механізмів АГ «на робочому місці» показало, що при активному стереотипному навантаженні відбувається активація бета-адренорецепторів, що супроводжується збільшенням серцевого викиду, ЧСС, порушенням функції розслаблення серця, дилатацією судин скелетних м'язів. Зазвичай, як указувалося вище, такий стан виникає у тварин, коли вони мають вирішувати, чи боротися, чи втікати, тобто це захисна реакція. Якщо подібна стимуляція повторюється, то у тварин вона може призвести до гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Така реакція називається реакцією поразки. У людей же виникає відчуття розчарування, невпевненості, слабкості. При цьому починає вже переважати альфа-адренергічна стимуляція, що й веде до вазоконстрикції, підвищення периферичного опору та виникнення АГ [31].

За даними R. A. Karasek, найбільшому ризику виникнення стресу на роботі підлягають люди, до яких виставляються високі вимоги без

права приймати рішення. Це робітники на конвеєрах, офіціанти, медичні сестри, службовці середньої ланки (вони відчують тиск як із боку начальства, так і з боку підлеглих) тощо. За даними S. B. Manuck, надмірне підвищення АТ у відповідь на стрес спостерігається у 25% людей [12]. Найчастіше воно зустрічається в чоловіків. Величина підвищення АТ та тривалість його існування (відновлення) також є більшою у чоловіків. Ця статева різниця значно збільшується, якщо жінка знаходиться у періоді збереженого менструального циклу, що характеризується збільшеним рівнем естрогенів. Можливо, що саме естрогени відіграють стрес-протективну роль у жінок.

Як правило, виявити АГ «на робочому місці» достатньо легко – під час робочого дня слід виміряти АТ звичайним способом, що роблять дуже рідко. При цьому часто підвищений АТ на роботі сприймається як норма. Якщо це підвищення зустрічається дуже рідко, то таку реакцію дійсно можна вважати нормальною. Але в людей, які знаходяться під впливом хронічних психоемоційних навантажень, необхідно проводити додаткові дослідження – добове моніторування АТ і/або домашнє самомоніторування (з вимірюванням АТ у робочі часи, у вільні часи, у вихідні). Як правило, при наявності АГ «на робочому місці» виявляється підвищений денний АТ ($> 135/85$ мм рт. ст.) і нормальний рівень нічного АТ. Середньодобовий АТ також може бути підвищеним. Проведення моніторування у вихідний день демонструє зниження денного АТ. Якщо різниця між денним АТ в робочий день та денним АТ у вихідний день перевищує 6 мм рт. ст. для систолічного АТ та 3 мм рт. ст. для діастолічного АТ, то це може свідчити про наявність АГ «на робочому місці» [1]. При виявленні АГ «на робочому місці» необхідно провести додаткові дослідження, як для пацієнта з АГ, згідно з чинними положеннями (в Україні це «Уніфікований клінічний протокол з діагностики та лікування АГ») та провести стратифікацію кардіоваскулярного ризику [3]. При високому/дуже високому ризику призначається медикаментозне антигіпертензивне лікування згідно з чинними рекомендаціями. В іншому випадку проводиться корекція усіх інших факторів ризику та обов'язковим є немедикаментозне лікування з включенням програм щодо профілактики та зняття стресу, оптимізація організації роботи. Обов'язковим є також повторне обстеження пацієнта через 3–6 місяців після корекції

факторів ризику та немедикаментозної терапії. При зберіганні АГ на підвищеному рівні (особливо коли підвищеним є середньодобовий АГ і відсоток підвищених показників становить >25–30%) вирішується питання про призначення медикаментозної терапії [2, 5, 8].

Таким чином, існування хронічного стресу на робочому місці може асоціюватися з підвищенням АГ. Проте дані вищезгаданих досліджень не дали відповідь на запитання, чи саме робоче напруження (або низький робочий контроль), а не інші фактори в подальшому призводять до формування стійкої есенціальної АГ. Чи може напруження на роботі незалежно від інших факторів збільшувати кардіоваскулярний ризик (тобто відноситися до класичного фактора ризику)? У французькому дослідженні J. P. Fauvel із співавт. на відміну інших приведених вище спостережень не знайдено якогось зв'язку між інтенсивністю трудової діяльності та 5-річною вірогідністю виникнення АГ або ж підвищенням АГ [16]. У Фремінгемському дослідженні єдиним психогенним фактором, який збільшував вірогідність виникнення АГ, було відчуття тривоги, та й то тільки у чоловіків (а не жінок) віком від 45 до 49 років [21, 22].

С та Н тип артеріальної гіпертензії. На сьогоднішній день існує два типи артеріальної гіпертензії: Н-тип, визначений як АГ асоційована з підвищенням рівня гомоцистеїну та С-тип АГ, при якому визначається підвищений рівень кортизолу крові (новий тип стресу), який може бути викликаний «нездоровим способом життя». Такий вид гіпертензії найчастіше зустрічається у молодому віці, та сприяє розвитку ранніх гострих інфарктів міокарда, інсультів, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті.

Останніми роками Н-тип АГ став гарячою темою досліджень у світі. Попередні дослідження показали, що АГ та гіпергомоцистеїнемія є двома найважливішими факторами ризику інсульту [26] та пов'язані із розвитком повторних ішемічних інсультів [14]. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ була приблизно у 5 разів більша, ніж у пацієнтів із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [14]. F. Zhou et al. виявили синергічний ефект АГ та гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті у людей похилого віку [30, 31]. У цьому дослідженні

було встановлено, що Н-тип АГ був незалежним фактором ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу, що було пов'язано головним чином із суттєвим впливом АГ на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

С-тип АГ є результатом багатьох факторів, які пов'язані з «нездоровим способом життя» та включають ожиріння, синдром обструктивного апное сну (СОАС), надмірне споживання солі, паління. С-тип АГ діагностується по анамнезу життя пацієнта, його способу життя та рівню кортизолу в крові, слині, сечі, волоссі. Як боротися з С-типом АГ? Це як подвійний ефект вакцинації: лікування та попередження АГ. Вплив на спосіб життя ще з дитячого та молодого віку, розвиток стратегій здорового харчування, фізичної культури виховання, що в кінцевому рахунку призведе до зменшення ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності [4].

Ряд досліджень вказують на синдром обструктивного апное сну (СОАС), як на важливий фактор ризику розвитку резистентної АГ (РАГ), причому було показано зв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем підйому АТ. Головними патогенетичними механізмами, які пов'язують РАГ та СОАС, вважають наступні: Гіперальдостеронізм: РАГ високо корелює з гіперальдостеронізмом, який сприяє накопиченню рідини на внутрішній поверхні ший і, таким чином, може погіршувати перебіг СОАС. Підвищення симпатичної активності, спричинене епізодами апное сну, яке зберігається навіть удень та супроводжується прискоренням ЧСС. Можливим механізмом цього є підвищення хеморецепторної активності, навіть під час нормоксії. Інтермітуючі гіпоксії, спричинені СОАС, які супроводжуються вивільненням ендотеліну та інших вазоактивних речовин, що призводять до вазоконстрикції. Викликані гіпоксіями циклічні зміни рівня ендотеліну протягом ночі при СОАС призводять до розвитку РАГ. РАГ у пацієнтів із СОАС є переважно систолічною і більш вираженою у нічний час, а пацієнти зі зменшенням нічного зниження АТ (добовий профіль «non-dipper») частіше мають СОАС. Оскільки нічний САТ є більшим предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж денний, нічні підвищення САТ при СОАС можуть долучатись до несприятливих впливів РАГ [23].

Залежно від дослідженої популяції та застосованих медичних критеріїв, поширеність РАГ знаходиться в межах 5–30% загальної

популяції хворих з АГ [3]. Так, в популяційному дослідженні, в якому взяли участь понад 16 000 дорослих у США, поширеність РАГ склала 8,9% серед осіб із АГ та 12,8% серед осіб, які приймають антигіпертензивну терапію (АГТ) [3]. Але справжня поширеність РАГ практично невідома через те, що значна частина резистентності АГ до медикаментозної терапії виникає через неприхильність або неадекватне лікування хворих.

Причинами резистентної АГ можуть бути такі причини, як:

– Фактори способу життя, (що є основними в діагностиці С-типу артеріальної гіпертензії) такі як ожиріння або значне збільшення маси тіла, надмірне споживання алкоголю та натрію,

– Вживання вазопресорів або натрійзатримувальних речовин, препаратів, призначених для інших станів, крім АГ, деяких засобів рослинного походження (кокаїн, анаболічні стероїди тощо),

– Обструктивне апное сну (як правило пов'язане з ожирінням), – Невиявлені форми вторинної АГ,

– Виражене ураження органів-мішеней, зумовлене АГ, зокрема хронічною хворобою нирок (ХХН) або підвищення жорсткості великих артерій.

Резистентна АГ пов'язана із старшим віком (особливо >75 років), чоловічою статтю, негроїдною расою, вищим початковим рівнем АТ на час діагностики АГ, більш високими цифрами АТ, які виявляються протягом життя пацієнта, частими амбулаторними візитами, ожирінням, цукровим діабетом, атеросклеротичним захворюванням та ураженням органів-мішеней, зумовленими АГ, ХХН і рівнем коронарного ризику протягом 10 років за Фремінгемською шкалою >20%.

У дослідженні пацієнтів із резистентною АГ відділу вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України пацієнтів, у яких не було досягнуто цільового рівня САТ спостерігались достовірно вищі показники АТ при поступленні в стаціонар. У них був достовірно вищий рівень кортизолу крові ($155,0 \pm 44,0$) проти ($35,9 \pm 20,8$) нг/л, $p=0,026$, вищий ІММЛШ, частіше зустрічалось ожиріння [28].

На сьогодні продовжується багато досліджень по вивченню генетичних аспектів стрес-індукованої артеріальної гіпертензії, включаючи моделі на мишах [20, 27].

Висновки

З огляду на вищевикладене можна констатувати, що АГ є патологічним станом із різними механізмами виникнення. Підвищення АТ відбувається за участю центральної та периферичної нервової системи на різних рівнях. Активация симпатoadреналової системи під впливом емоційного стресу призводить до збільшення рівня АТ. Результати багатьох досліджень протягом останніх років демонструють, що, можливо, ступінь та тривалість саме стресорної активації цієї системи, які, у свою чергу, залежать від багатьох інших факторів (умов навколишнього середовища, генетичної та конституційної схильності, індивідуальних особливостей психічної реакції, наявності супутніх захворювань або метаболічних розладів), пов'язані з виникненням АГ. Є достатня кількість свідчень, що психоемоційне навантаження є причиною АГ «білого халата» та АГ «на робочому місці». Невідомим залишається, до якої категорії слід відносити пацієнтів із даними варіантами стрес-індукованої АГ – норма або патологія. Окрім того, цікавим є визначення ролі стресу у перебігу АГ та формуванні ураження органів-мішеней, розвитку її ускладнень та призначенні медикаментозної і немедикаментозної терапії.

Список використаної літератури

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – Київ, 2012. – 107 с.
2. Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2009. 7(6). 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>.
3. Choi, S. I. Prevalence of resistant hypertension and associated factors for blood pressure control status with optimal medical therapy using Korean ambulatory blood pressure monitoring registry data / Sung Il Choi, Soon Kil Kim, Sungha Park [et al.] // Clin Hypertens. – 2016. – Vol. 22. – P. 8.
4. Chun-Song Hu, Tengiz Tkebuchava, Qing-Yua Wu, Da-Yi Hu C-type Hypertension: An Ignored New Killer? Website: www.cardiologyplus.org, doi: 10.4103/2470-7511.248465

5. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2015;28(11):1295–302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>

6. Dalmazo AL, Fetter C, Goldmeier S, Irigoyen MC, Pellanda LC, Barbosa ECD, Moreira TR, Osorio DRD. Stress and Food Consumption Relationship in Hypertensive Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Sep 2;113(3):374–380. doi: 10.5935/abc.20190175. PMID: 31482989; PMCID: PMC6882396

7. de Boer IH, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadusky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment / *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):839–848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024

8. Delaney JA, Oddson BE, Kramer H, Shea S, Psaty BM, McClelland RL. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010;55(2):408–14. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139824>

9. Doumas M, Imprialos KP, Kallistratos MS, Manolis AJ. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000Res.* 2020 Mar 9;9:F1000 Faculty Rev-169. doi: 10.12688/f1000research.21669.1. PMID: 32201574; PMCID: PMC7065661

10. Esler M., Jennings G., Lambert G., Meredith I., Horne M., Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions // *Physiol. Rev.* – 1990. – Vol. 70. – P. 963–985.

11. Franklin S. S., Thijs L., Hansen T. W., Li Y., Boggia J., Kikuya M. et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Data-base on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 564–571.

12. Fredrikson M, Matthews KA. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann Behav Med.* 1990;12(1):30–9. https://doi.org/10.1207/s15324796abm1201_3.

13. Freeman ZS. Stress and hypertension--a critical review. *Med J Aust.* 1990 Nov 19;153(10):621–5. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126276.x. PMID: 2233437

14. Graham I. M., Daly L. E., Refsum H. M., Robinson K., Brattström L. E., Ueland P. M., Palma-Reis R. J., Boers G. H., Sheahan R. G., Israelsson B., Uiterwaal C. S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P.,

Witteman J., Rubba P., Bellet H., Wautrecht J. C., de Valk H. W., Sales Lúis A. C. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997. 277(22). 1775–1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>

15. Haddad C, Courand PY, Berge C, Harbaoui B, Lantelme P. Impact of cortisol on blood pressure and hypertension-mediated organ damage in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1412–1420. doi: 10.1097/HJH.0000000000002801. PMID: 33534343.

16. Hassoun L, Herrmann-Lingen C, Hapke U, Neuhauser H, Scheidt-Nave C, Meyer T. Association between chronic stress and blood pressure: findings from the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. *Psychosom Med*. 2015;77(5):575–82. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000183>

17. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality, *J Hypertension*. 2017;35(4):677–88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001226>

18. Kaplan NM. Stress, the sympathetic nervous system and hypertension. *J Hum Stress*. 1978;4(3):29–34. <https://doi.org/10.1080/0097840X.1978.9934993>

19. Leo T., Lindgren A., Petersson J., von Arbin M. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. 25(3). 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>

20. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res* 2017;39(6):573–580. doi:<https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>.

21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Sirenko Y, Wood DA. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.

22. Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J Hypertens*. 2017;35(4):710–2. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001289>

23. Pan, L. Xiaomei Xie, Dayue Liu [et al.] Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies // *Sleep and Breathing*. – 2016. – Vol. 20. – No. 81. – P. 345–353.

24. Redina OE, Markel AL Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study Current Hypertension Reports (2018) 20:66 <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0870-2>

25. Redina OE, Markel AL. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Jun 16;20(8):66. doi: 10.1007/s11906-018-0870-2. PMID: 29909475
26. Saposnik G., Ray J. G., Sheridan P., McQueen M., Lonn E. Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke.* 2009. 40(4). 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>
27. Sen U., Mishra P. K., Tyagi N., Tyagi S. C. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2010. 57(2–3). 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
28. Sirenko Y, Rekovets O, Torbas O Predictors of Resistance Hypertension and Achievement of Target Blood Pressure Levels in Patients with Resistant Hypertension / *IntechOpen* 2018 <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88126>
29. Xu G., Liu X., Wu W., Zhang R., Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular Diseases.* 2006. 23(2–3). 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>
30. Zhang W., Sun K., Chen J., Liao Y., Qin Q., Ma A., Wang D., Zhu Z., Wang Y., Hui R. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clinical Science.* 2009. 118(3). 187-194. <https://doi.org/10.1042/cs20090142>
31. Zhou F., Hou D., Wang Y., Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine.* 2020. 99(35). e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ В УМОВАХ СТРЕСУ ТА ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ

Л. А. Міщенко, Л. К. Соколова, О. Г. Купчинська

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найрозповсюдженішим захворюванням системи кровообігу, а також одним з найголовніших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Практично 35% населення України мають підвищений АТ, який часто поєднується з іншими класичними факторами серцево-судинного (СС) ризику, що зумовлює високу частоту ускладнень з боку мозку, серця та нирок. Перебіг АГ залежить від багатьох зовнішніх і внутрішніх причин, значно погіршуючись за наявності коморбідної патології. Незаперечним є негативний вплив подій військового часу на перебіг таких поширених неінфекційних хронічних захворювань як АГ і цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Така коморбідність і в мирний час чинить вкрай негативний вплив на прогноз пацієнтів, збільшуючи смертність серед осіб з АГ і ЦД 2 типу в 4–7 разів порівняно з особами, які цих захворювань не мають. В основі синергічного погіршення прогнозу пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу лежить спільність патогенетичних рис цих, здавалося б не споріднених, захворювань. Однак обом захворюванням притаманні активація симпато-адреналової (САС) та ренін-ангіотензинової (РААС) систем, затримка натрію і води нирками, активація оксидативного стресу, наявність ознак системного запалення низької градації, розвиток ендотеліальної дисфункції, збільшення судинної реактивності. В умовах інсулінорезистентності, яка є основою розвитку ЦД 2 типу і водночас однією з характерних рис АГ, порушується синтез та біодоступність оксиду азоту, збільшується чутли-

вість судин до вазопресорних агентів, зокрема до ангіотензину-II, активність мітоген-активованої протеїнкінази, синтез ендотеліну-I, проліферація гладеньком'язових клітин, порушення ауторегуляції судинного тонуусу.

Надзвичайно гостро проблема ведення пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу постала з початком війни в Україні. В перший місяць війни головною проблемою в масштабах усієї країни стала гостра нестача антигіпертензивних та цукрознижувальних препаратів, що виникла переважно внаслідок логістичних проблем. Саме в цей період у багатьох пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу значно погіршився контроль АТ та глікемії, які навіть за мирного часу в нашій країні були вкрай незадовільні [1]. Втрата контролю над такими факторами СС ризику як АТ, глюкоза крові, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) з великою ймовірністю має як короткострокові, так і віддалені наслідки щодо розвитку СС катастроф, а також ниркового ураження.

Впродовж місяця на підконтрольних Україні територіях вдалося повністю відновити адекватне забезпечення пацієнтів лікарськими засобами, зокрема антигіпертензивними та цукрознижувальними препаратами. Це однозначно сприяло покращенню лікування пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями, однак на перший план вийшов негативний вплив стресу на перебіг АГ і ЦД 2 типу.

Загалом, в умовах воєнного конфлікту пацієнти із АГ і ЦД 2 типу стикаються із цілою низкою проблем:

- кардинальна зміна способу життя та необхідність швидкої адаптації до нових умов;
- зміна звичок: зниження рівня фізичної активності, яка обмежена через часткове зменшення простору пересування та погіршення безпеки; відновлення паління та збільшення споживання алкоголю;
- обмежений доступ до харчування з ризиком гіпоглікемії і коливань рівня глюкози крові;
- монотонні будні та щоденні труднощі також можуть призвести до втрати здатності реально оцінювати рівень безпеки та стан свого здоров'я;
- негативний вплив стресу на контроль глікемії, артеріального тиску (АТ), ХС ЛПНЩ;
- несвоєчасна діагностика, яка збільшує ризик розвитку тяжких кардіальних, церебральних та ниркових ускладнень АГ і ЦД.

Безперечно, під час будь-яких катастроф і криз (у тому числі під час війни) для пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну (зокре-

ма, із ЦД 2 типу) завжди існують суттєві ризики. Вони можуть бути пов'язані як із гіперглікемією (труднощі з продовженням інсулінотерапії, стреси через різкі зміни життєвого середовища, споживання висококалорійної/високовуглеводної їжі), так і з гіпоглікемією (недотримання дієти та/або пропуски прийомів їжі, відсутність можливості контролю рівня глюкози крові, помилкове сприйняття симптомів гіпоглікемії як симптомів тривоги, страху та стресу під час воєнного стану). На все це треба обов'язково зважати й пояснювати пацієнтам, як вони можуть своєчасно диференціювати ці стани.

Важливо зазначити, що в сучасних настановах [16] стрес розглядається як модифікатор ризику ССЗ. Це означає, що у разі сумнівів щодо визначення категорії ризику ССЗ, наявність стресорних факторів може перекваліфікувати особу в категорію більш високого ризику. Варто пам'ятати, що стратифікація ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД має певні особливості – для них не застосовується шкала SCORE2. Для оцінки серцево-судинного ризику (таблиця) у пацієнтів з ЦД враховується тривалість захворювання, наявність факторів

Таблиця. Визначення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД

Дуже високий ризик	Пацієнти з ЦД та встановленим ССЗ ¹ ; або з ураженням органів-мішеней ² ; або наявність трьох чи більше факторів СС-ризик ³ ; або ранній початок ЦД 1-го типу з тривалістю >20 р.
Високий ризик	Пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 р. без ураження органів-мішеней ² плюс один додатковий фактор ризику ³ .
Помірний ризик	Молоді пацієнти (ЦД 1-го типу <35 р., ЦД 2-го типу <50 р.) з тривалістю ЦД <10 р. без додаткових факторів ризику ³ .

Примітки:

1 – Ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт / транзиторна ішемічна атака (ТІА), атеросклероз брахіоцефальних артерій (бляшка >50%), захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК).

2 – протеїнурія; ураження нирок, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²; гіпертрофія лівого шлуночка ЛШ; ретинопатія.

3 – вік; куріння; АГ; дисліпідемія; ожиріння. ризику та ураження органів-мішеней, а також, як і в загальній популяції, наявність атеросклеротичних ССЗ.

Гострий та хронічний стрес визнано чинником СС ризику за рахунок цілого ряду патогенетичних зрушень, які він викликає. В умовах гострого стресу – це активація симпатичної та зниження активності парасимпатичної нервової системи з транзиторним підвищенням АТ і частоти серцевих скорочень, транзиторна дисфункція ендотелію; підвищення коагуляційного потенціалу крові; гіперглікемія та гіперліпідемія [13]. В умовах дистресу на тлі дисбалансу автономної нервової системи акценти зміщуються в бік активації гіпофізарно-тиреоїдно-наднирникової вісі з надлишковою продукцією кортизолу. Наслідком чого є стабільне підвищення АТ, поглиблення порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, що зумовлює подальше потенціювання атеросклеротичного процесу [2]. В проспективному дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) тривалістю в середньому 6,5 років було продемонстровано, що більш високі рівні екскреції з сечею стресових гормонів (адреналін, норадреналін, допамін, кортизол) асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АГ, натомість лише рівень кортизолу в сечі був предиктором розвитку ССЗ [10]

В умовах дистресу спостерігається значне, у 2–3 рази зростання ризику ССЗ та, ще більш потужне – у 4–9 разів, підвищення ризику розвитку ЦД 2 типу, а за наявності цих захворювань відбувається дестабілізація їх перебігу. Наочною ілюстрацією впливу стресу військових дій на рівень глікемії є результати дослідження ізраїльських науковців. Продемонстровано, що у осіб, які мешкають в 7 кілометровій зоні сектору Газа, рівень глюкози крові достовірно вищий, ніж у населення більш віддалених від цього району територій. Автори роботи пов'язують це зі стресом, який зумовлений більшою частотою ракетних ударів та меншим проміжком часу, необхідним мешканцям цієї зони щоб дістатися укриття. Також встановлено, що довша тривалість військових операцій, незалежно від місця проживання, чинить негативний вплив на рівень глюкози крові. При цьому, чим довша тривалість операції та більша інтенсивність ударів, тим більш високий рівень глікемії реєструється у

населення регіону. Також встановлено, що саме пацієнти з діабетом є більш вразливими щодо підвищення рівня глікемії [7].

Обговорюючи вплив дистресу в умовах військового стану на перебіг та прогноз пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу, неможливо ігнорувати питання вчасної діагностики та лікування тривожних і депресивних розладів. Серед пацієнтів з резистентною АГ, значну частку яких складають пацієнти з ЦД 2 типу та ХХН, клінічно значущі симптоми депресії були діагностовані у 21%, а тривоги – у 17% [11]. Крім того, більш старший вік та жіноча стать є факторами ризику розвитку депресії та посттравматичного стресового розладу, які є незалежними чинниками ССЗ [15]. Депресія та тривога асоційовані з зростанням ризику виникнення інфаркту міокарда, стенокардії й випадків серцево-судинної смерті. Так в пацієнтів, які не мали в анамнезі атеросклеротичних ССЗ, наявність депресія підвищує частоту розвитку ІХС у 1,3–1,5 раза, а тривога асоціюється з підвищенням ризику розвитку ІХС на 26-41% та інших ССЗ – на 52% [6]. При цьому не тільки патофізіологічні механізми прогресування атеросклерозу (підвищення активності САС і РААС, дисфункції ендотелію з активацією запалення низької градації, окислювального стресу та посиленням агрегації тромбоцитів), а й поведінкові особливості (зниження прихильності до лікування або повна відмова від нього) сприяють зростанню ризику ССЗ. До того ж, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) також є потенційним чинником розвитку АГ, ЦД та ССЗ. Ретроспективний аналіз даних 3846 військовослужбовців США, які набули травматичного досвіду в Афганістані та Іраку, продемонстрував поширеність в цій когорті ПТСР на рівні 42%, АГ – 14,3%. За результатами аналізу було встановлено, що тривалий ПТСР та важкість травми були незалежними предикторами розвитку АГ [8].

Крім того, в дослідженні в пацієнтів з неконтрольованою АГ ПТСР було визначено як фактор ризику неприхильності до лікування [3]. При цьому, встановлено чіткий лінійний зв'язок між важкістю ПТСР та ступенем неприхильності до антигіпертензивної терапії (рис. 1).

Саме тому первинна діагностика депресивних, тривожних, посттравматичних стресових розладів в загальній терапевтичній практиці є сьогодні вельми актуальною.

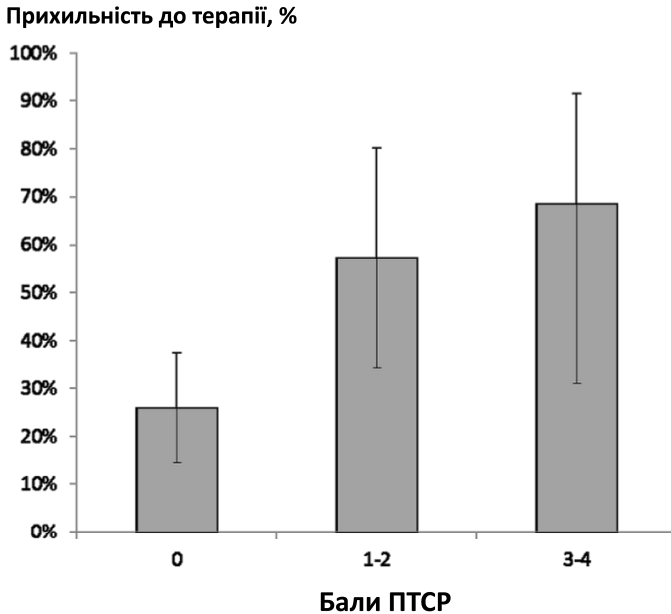


Рис. 1. Посттравматичний стресовий розлад і прихильність до антигіпертензивної терапії

Неналежний глікемічний контроль, неефективний контроль АТ і показників ліпідного спектру крові та несвоєчасна інтенсифікація лікування підвищують ризик мікро- та макросудинних СС ускладнень, який в жодному разі не можна недооцінювати. За даними реєстру Discover Global Registry, в українській когорті пацієнтів із ЦД 2 типу реальна поширеність мікро- та макросудинних ускладнень є значущою. Зокрема, ХХН наявна майже в половині пацієнтів з ЦД 2 типу (47,1%), серцева недостатність (СН) – більш ніж у половині (62,3%).

Неефективний контроль глікемії та АТ є провідними чинниками прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). За умови відсутності контролю цих двох факторів прогресування ХХН до термінальної стадії відбувається досить швидко. Пацієнти з ХХН потребують постійного дієтологічного та фармакологічного лікування (з урахуванням ризику інфекцій сечовивідних шляхів і статевих органів). В умовах воєнного конфлікту пацієнти часто втра-

чають можливість своєчасної діагностики захворювання та моніторингу функціонального стану нирок за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), що підвищує ризик прогресування нефропатії, розвитку тяжких ускладнень і негативно впливає на час переходу до діалізу. Для надання пацієнтам ефективної комплексної допомоги ХХН має бути діагностовано на ранніх стадіях, але обізнаність про цю хворобу та швидкість діагностики, на жаль, залишаються низькими. За даними масштабних зарубіжних досліджень, понад 70% пацієнтів із ХХН 1–3 стадії не знають про своє захворювання, а ХХН 3 стадії залишається недостатньо діагностованою. При цьому на пізніх стадіях ХХН є мало можливостей відтермінувати її подальше прогресування й уникнути ускладнень.

Розуміння механізмів, які лежать в основі погіршення стану пацієнтів з АГ і ЦД в умовах дистресу є ключом до вибору ефективної терапії, направленої на відновлення контролю АГ і глікемії та ефективного попередження серцево-судинних та ниркових ускладнень.

Досягнення та утримання цільового АТ є необхідною умовою покращання прогнозу пацієнтів з АГ, а в поєднанні з ЦД 2 типу це набуває ще більшої актуальності. Згідно з Настановою Американської діабетичної асоціації (ADA) 2022 р. оновлений підхід до лікування пацієнтів з ЦД 2 типу передбачає чотири стовпи: контроль рівнів глюкози, артеріального тиску, ліпідів і використання препаратів, що знижують рівень глюкози, котрі, як було показано, мають переваги для серця та нирок (рис. 2) [14].

Загальні підходи до терапії АГ у пацієнтів з ЦД 2 типу суттєво не різняться з погляду кардіологічних та ендокринологічних товариств. Різниця стосується скоріше європейських та американських критеріїв визначення нижчого цільового АТ та підходів до ініціації терапії. В Європейських настановах критерієм зниження АТ в межах 120–130/70–80 мм рт. ст. є вік до 70 р., тоді як в американських – ступінь ризику ССЗ – такого рівня АТ рекомендовано прагнути якщо ризик високий і дуже високий. Щодо старту лікування, Європейські настанови рекомендують комбіновану терапію [17], американські – пропонують починати з монотерапії якщо АТ перебуває в межах 130–150/80–90 мм рт. ст. [14].



Рис. 2. Багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету

Для контролю АТ можна застосовувати будь-які препарати першої лінії (інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидоподібні/тіазидні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК). БРА й іАПФ рекомендовані як препарати першої лінії в пацієнтів зі значною альбумінурією (відношення альбумін/креатинін у сечі >300 мг/г креатиніну), оскільки вони дають змогу знизити ризик прогресування захворювання нирок. Застосування цих класів слід також розглянути при помірній альбумінурії (відношення альбумін/креатинін у сечі – 30–299 мг/г креатиніну). Вибір другого та третього засобу має враховувати такі чинники, як набряки, ШКФ, наявність СН й аритмій. Якщо відсутні чинники, які можуть впливати на вибір препарату, можна спиратися на дані дослідження ACCOMPLISH, які стверджують, що комбінація іАПФ + дигідропіридиновий БКК має перевагу над комбінацією іАПФ + тіазидний діуретик у зменшенні ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД та без нього. В той же час, в дослідженні ADVANCE отримано переконливі докази поліпшення

прогнозу пацієнтів з ЦД 2 типу під впливом комбінації іАПФ/тіазидоподібного діуретика (периндоприл/індапамід). Індапамід відносять до метаболічно нейтральних діуретиків, принаймні це стосується вуглеводного та ліпідного обміну. Існують застереження, щодо застосування високих доз гідрохлоріазиду та хлороталідону, оскільки вони можуть сприяти зростанню рівню глюкози крові. Проте дози, цих діуретиків, які використовуються сьогодні у складі фіксованих комбінацій є безпечними з метаболічної точки зору.

Вкрай актуальним в умовах стресу є питання застосування блокаторів β -адренорецепторів у пацієнтів з ЦД 2 типу. У сучасній концепції лікування АГ β -блокатори призначаються за наявності таких показань: перенесений інфаркт міокарда, стенокардія, СН, планування вагітності [17]. Вони також можуть бути патогенетичним вибором для лікування АГ за умов гіперсимпатикотонії, яка часто є супутником ЦД 2 типу та підсилюється в умовах стресу. Більшість нарікань відноситься до неселективних β -адреноблокаторів, яким притаманні несприятливі метаболічні наслідки, проте високоселективні β_1 -адреноблокатори на кшталт бісопрололу або небівололу (має додаткові вазодилататорні властивості), не чинять впливу на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму, а β -блокатор із α -блокуючими властивостями карведилол в дослідженні GEMINI продемонстрував здатність покращувати певні компоненти метаболічного синдрому, включаючи чутливість до інсуліну, в пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу.

Необхідність застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу не підлягає сумніву, зважаючи на кількість препаратів для щоденного застосування. Всі рекомендації також наголошують, що у разі неефективності подвійної комбінації інтенсифікація лікування полягає у використанні потрібної фіксованої комбінації, як правило у складі блокатора РАА/діуретика/БМК. Наразі якщо така комбінація в максимальній переносній дозі виявиться неефективною, мова піде про резистентність до антигіпертензивної терапії [17].

Щодо тактики лікування пацієнтів із резистентною АГ (РАГ), то дослідження PATHWAY-2 чітко продемонструвало перевагу спіронолактону над бісопрололом і доксазозином як четвертого препарату для лікування. Варто зазначити, 14% учасників цього дослі-

дження мали ЦД 2 типу. В групі пацієнтів з РАГ, обстежених у відділі АГ та коморбідної патології, відсоток пацієнтів з ЦД 2 типу становив 24,4%. Одним із потужних факторів формування резистентної АГ є прогресування ниркового ураження, тому відсоток резистентної АГ серед пацієнтів з ЦД напряду залежить від наявності та ступеня ХХН. Оскільки рандомізовані контрольовані дослідження щодо лікування резистентної АГ у пацієнтів із ЦД відсутні, після додавання спіронолактону вибір наступного кроку терапії ґрунтується виключно на експертній думці. П'ятим і далі препаратом може бути β -блокатор, α -адреноблокатор і препарати центральної дії, серед яких перевага надається агоністу імідазолінових рецепторі 1-го типу моксонідину.

Вибір комбінацій для лікування АГ має враховувати й особливі характеристики гіпертензії в пацієнтів із ЦД. Насамперед це стосується порушень добового ритму АТ за типом non-dipper (недостатнє зниження АТ вночі) та night-peaker (середній нічний АТ є вищим за денний).

Порушення добового ритму АТ розглядаються як додаткові несприятливі прогностичні фактори розвитку СС ускладнень. Вони часто зустрічаються у пацієнтів з ЦД 2 типу, і ще частіше за наявності ХХН. Одним із суттєвих чинників недостатнього зниження АТ вночі та нічної гіпертензії є порушення сну, які часто супроводжують стресові розлади, а в умовах війни зумовлені нічними сигналами тривоги та необхідністю переміщення в укриття під час них. Порушення сну мають окреме, самостійне значення як для розвитку тривожно-депресивних розладів, так і для посилення ризику ССЗ. Депривація сну тісно асоціюється з розвитком АГ, ІХС і ЦД, а підвищення активності САС разом зі змінами секреції мелатоніну розглядають як основні патофізіологічні механізми, що залучаються в прогресування СЗЗ за умови недостатньої тривалості нічного сну. В основі порушень добового ритму АТ на тлі інсомнії та тяжких порушень сну лежать ті самі механізми, які супроводжують тривалий стрес: гіперактивація гіпоталамо-гітуітарно-адреналової вісі та гіперсекреція кортизолу. Крім того, певну роль може відігравати активація САС та імунно-запальних процесів. Поодинокі клінічні дослідження продемонстрували покращення показників циркадного ритму АТ під впливом препаратів, які покращують якість сну. Так небензодазепіновий снодійний засоб золпідем спри-

яв конверсії добового ритму «non-dipper» в «dipper», тобто зміні з недостатнього зниження АТ вночі на нормальний циркадний ритм [9]. Застосування інгібітору зворотного захоплення серотоніну есциталопраму на додаток до антигіпертензивної терапії призвело до суттєвого покращення якості сну, зниженню рівня тривоги та депресії та асоціювалося з більш значним зниженням офісного систолічного/діастолічного АТ в порівнянні з плацебо -10,5/-8,1 проти -3,4/-2,7 мм рт. ст.; $P < 0,001$ [12].

Проте порушення добового ритму АТ у пацієнтів з АГ, ЦД та ХХН можуть мати місце не тільки при інсомнії. Автономний дисбаланс та гіперактивація РААС створюють умови для стійкого підвищення АТ не лише в денний, а й і в нічний період. Саме це зумовлює потребу в застосуванні препаратів із тривалим антигіпертензивним ефектом упродовж 24 годин при одноразовому прийомі, який є бажаним із погляду зменшення кількості таблеток на добу. Це принципово важливо для пацієнтів із ЦД, в яких поліфармація – радше правило, ніж виняток, а використання фіксованих комбінацій із препаратами тривалої дії забезпечує контроль АТ удень та вночі, мінімізуючи загальну кількість таблеток на добу.

Цільовий рівень АТ у пацієнтів з ХХН дотепер залишається дискусійним питанням. В останній Європейській настанові з профілактики ССЗ [16] рекомендовано зниження офісного САТ в межах 130–139 мм рт. ст., натомість в Настанові KDIGO 2021 р. по лікуванню АГ у пацієнтів з ХХН як мету зазначено САТ <120 мм рт. ст. за даними стандартизованого офісного вимірювання АТ [4]. Варто зазначити, що стандартизоване вимірювання проводиться в офісі лікаря, але за повної відсутності медичного персоналу. Тому результати таких вимірювань можуть бути нижчими, ніж звичайних офісних. Щодо особливостей антигіпертензивної терапії за наявності ХХН, вони стосуються обмежень, пов'язаних із призначенням препаратів, які здатні підвищувати сироватковий рівень калію, якщо є схильність до гіперкаліємії. До них відносяться блокатори РААС, але більшою мірою антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Вибір діуретика у пацієнтів з ХХН залежить від ШКФ. При ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² перевага надається петльовим діуретикам. В іншому, принципи антигіпертензивної терапії суттєво не різняться від лікування інших категорій пацієнтів з АГ, проте як вже зазначалося

значна частина пацієнтів з ХХН має резистентний перебіг АГ і потребує індивідуалізованої багатокомпонентної терапії.

Окрім того, призначаючи антигіпертензивну терапію пацієнтам з ЦД, потрібно враховувати антигіпертензивний ефект інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), який у середньому становить 3–5 мм рт. ст. Водночас варто зважати на те, що чим вищим є вихідний АТ, то більше його зниження можна очікувати при застосуванні препаратів. Як вже зазначалося, досягнення й утримання цільового рівня АТ поряд із адекватною статинотерапією та застосуванням цукрознижувальних препаратів з доведеним впливом на кардіоренальний прогноз (іНЗКТГ-2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ар ГПП-1)) є запорукою зниження ризику розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Останнім часом було отримано чимало нових доказів позитивного впливу вищезгаданих класів цукрознижувальних препаратів на прогноз пацієнтів з ЦД 2 типу. Вплив іНЗКТГ-2 та арГПП-1 на жорсткі СС та ниркові кінцеві точки був продемонстрований у пацієнтів з ЦД 2 типу високого та дуже високого СС, з ХХН і серцевою недостатністю (СН). Саме тому у Настанові ADA 2022 р. для цих категорій пацієнтів було розроблено окремий алгоритм цукрознижувальної терапії (рис. 3) [14].

Застосування іНЗКТГ-2 рекомендується не лише для лікування СН зі зниженою фракцією викиду, натепер їх застосування рекомендоване для лікування та профілактики інших типів СН, зважаючи на результати досліджень 2021 року. За рекомендаціями ADA 2022 р. поєднання препаратів з груп іНЗКТГ і арГПП-1 слід розглядати, щоби ще більше знизити ризик ускладнень ЦД 2 типу.

Як вже зазначалося, приєднання ХХН є суттєвим негативним фактором прогнозу пацієнтів з АГ і ЦД. У 2022 р. міжнародним товариством нефрологів KDIGO були розроблені та опубліковані Клінічні практичні рекомендації щодо лікування ЦД при ХХН [5]. Вони передбачають заходи, які можна наочно представити у вигляді піраміди, яка складається з 3-х ключових рівнів (рис. 4)

Принципи лікування включають заходи щодо модифікації способу життя, які лежать в основі терапії всіх хронічних неінфекційних захворювань. Вони передбачають медикаментозну терапію першої лінії, до якої відносяться метформін, іНЗКТГ-2, блокатори



Рис. 3. Підхід до зниження кардіоренального ризику за допомогою терапії іНЗКТГ-2 чи арПП-1 у пацієнтів з ЦД 2 типу



Рис. 4. Принципи лікування пацієнтів з ЦД і ХХН

РААС і статини, а також додаткову терапію, направлену на досягнення цільових рівней глікемії, АТ, ЛПНЩ та застосування за показами антитромботичних препаратів, арГПП-1і нестероїдних антагоністів мінерало-кортикоїдних рецепторів (препарат фінеренон, який наразі в Україні поки що не зареєстрований).

Оновлені рекомендації ADA та KDIGO 2022 р., ґрунтуючись на результатах останніх досліджень дозволили використання іНЗКТГ-2 з нефропротекторною метою у пацієнтів з ХХН 4 стадії, якщо ШКФ не нижче 30 мл/хв [5, 14]. Експерти припускають, що більше людей на прогресивних стадіях ХХН можуть безпечно використовувати іНЗКТГ-2 задля сповільнення прогресування ХХН.

Підсумовуючи вищевикладене, варто акцентувати увагу на відновленні адекватної комплексної терапії пацієнтів з АГ, ЦД 2 типу та ХХН в умовах стресу на тлі війни. Вчасне виявлення дестабілізації кардіометаболічних та ренальних захворювань, ефективний контроль факторів ризику, застосування прогностомодифікуючих препаратів та діагностика і лікування ПТСР, тривожних і депресивних розладів сприятимуть покращенню прогнозу коморбідних пацієнтів з АГ, ЦД 2 типу та ХХН.

Список використаної літератури

1. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. Копенгаген Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2020. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Коваленко В. Н., Лутай М. И., Митченко Е. И., Пархоменко А. Н., Сиренко Ю. Н. и др. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания. *Здоров'я України*, 2015; No 8 (357): 38-39.
3. Burg M. M., Brandt C., Buta E., et al. Risk for Incident Hypertension Associated with PTSD in Military Veterans, and The Effect of PTSD Treatment. *Psychosom. Med.* 2017; 79(2): 181–188. doi:10.1097/PSY.0000000000000376.
4. Cheung A. K., Chang T. I., Cushman W. C. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease *Kidney International*, 2021; 99:559–569
5. Eknoyan G., Lameire, N., et al. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [Internet] https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf

6. Emdin C. A., Oduyayo A., Wong C. X. et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118: 511-519.
7. Hackett R. A., Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress- a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 547–560, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64>
8. Howard J. T., Sosnov J. A., Janak J. C. et al. Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses With Long-Term Hypertension Risk After Combat Injury. *Hypertension*, 2018;71:824-832. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496.
9. Huang Y, Mai W, Cai X, et al. The effect of zolpidem on sleep quality, stress status, and nondipping hypertension. *Sleep Med.* 2012; 13:263–268.
10. Inoue K., Horwich T., Bhatnagar R., et al. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension.* 2021;78:1640–1647. doi: 10.1161/Hypertensionaha.121.17618
11. Lenski D., Kindermann I., Anxiety L., Depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation. *Eurointervention* 2013; 9:700–708
12. Li Y, Yang Y, Li Q, et al. The impact of the improvement of insomnia on blood pressure in hypertensive patients. *J Sleep Res.* 2017; 26:105–114.
13. Rozansky A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovasc. Innov. Applications*, 2016; 1: 417-431.
14. Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1): S1–S2
15. Vaccarino V., Goldberg J., Rooks C., et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:970–978
16. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 2021; 00, 1-111 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

ВПЛИВ СТРЕСУ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

І. Л. Ревенько, В. М. Корнацький, Л. А. Міщенко

Серцево-судинні та судинно-мозкові захворювання є однією з основних причин смертності та інвалідності населення в усьому світі. Особливо ця проблема актуальна в Україні, де у структурі загальної смертності 66,3% приходить на смерть від серцево-судинних, в тому числі цереброваскулярних, захворювань. Серед цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) окремо виділяють інсульти, які щорічно розвиваються у 16 млн. жителів планети, з них 6 млн. помирають, переважна більшість потребують сторонньої допомоги і лише 10% повертаються до повноцінного життя. Так, за оцінками експертів, в Україні щорічно стається більше 120 тис. інсультів. На відміну від країн з високим рівнем економічного розвитку, в Україні захворюваність і смертність внаслідок інсультів більш, ніж вдвічі, перевищує захворюваність і смертність від інфаркту міокарда.

Особливого значення набула проблема ЦВЗ в період війни в Україні, коли до традиційних факторів ризику додався надпотужний стресорний фактор. Кожен мешканець України переживає стрес через війну. Це відбувається з військовими на фронті, цивільними, які знаходяться у районі бойових дій або потрапили під бомбардування. Люди, які знаходяться далеко від зони бойових дій, перебувають в очікуванні ударів з повітря, тривозі за співвітчизників, у стані подальшої невизначеності. Люди, що виїхали за кордон, докорінно змінили життєвий уклад, часто несуть «провину вцілілого». Отже абсолютно всі українці знаходяться в умовах стресу.

Термін «стрес» увів у біологію канадський фізіолог Ганс Сельє, коли в 1936 р. у статті, опублікованій в журналі «Nature» під заголовком «Синдром, викликаний різними пошкоджуваними агентами», уперше позначив це явище. Відповідно його визначенню «стрес – це неспецифічна нейрогуморальна відповідь організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу». З точки зору стресової реакції не має значення, приємна чи неприємна подія викликала її. Має значення лише інтенсивність потреби в адаптації. Традиційно в загальному усвідомленні, стрес – обов'язково неприємна або трагічна подія. Однак стрес – це відповідь організму, а не ситуація. Відповідь є неспецифічною і обумовлена компонентами адаптаційної поведінки (емоційними, когнітивними, вегетативними) [1].

У відповідь на стресорний вплив людина або уникає цього впливу, позбувається від нього, або, якщо позбавлення неможливе, пристосовується, тобто адаптується, до нових вимог середовища. При цьому при первинній дії стресора виникає стрес-реакція, або так звана термінова (аварійна) адаптація; вона дає організму можливість здійснювати життєдіяльність в умовах дії стресора, і в цьому її позитивне значення.

Стійка довгочасна адаптація, що характеризується високою резистентністю до стресора, може сформуватися лише в результаті повторних впливів цього стресора. Однак це відбувається, якщо інтенсивність і тривалість дії стресора помірні. Якщо ж вони надмірні, то адаптація не розвивається, а виникають ушкодження, які призводять до загибелі.

Стрес-система – складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз у звичайних умовах і відіграє ключову роль в активації й координації всіх змін в організмі, що становлять адаптивну реакцію на стресори. Відповідно до даних сучасних досліджень ця система складається із центральної ланки й периферичних гілок, які здійснюють зв'язок центральної ланки з усім організмом. Центральна ланка міститься в головному мозку: у гіпоталамусі й інших відділах стовбура мозку. Однією із найважливіших функцій гіпоталамуса є регуляція діяльності гіпофіза. Наявність нервових та гуморальних зв'язків між гіпоталамусом та гіпофізом дозволили об'єднати їх в єдину гіпоталамо-гіпофізарну систему. Гіпоталамо-антероаденогіпофізарна система регулює тро-

фіку, ріст та репродуктивні функції організму, а гіпоталамо-метааденогіпофізарна та гіпоталамо-постгіпофізарна системи найбільш проявляють себе у стресових ситуаціях і тим самим мають пряме відношення до регуляції захисно-притосувальних реакцій. Функція гіпоталамо-гіпофізарної системи контролюється нейронами центрів самого гіпоталамуса, а також стовбуром головного мозку і вищими відділами ЦНС. Сигнали про зовнішні стресори надходять у стрес-систему від кори мозку через асоціативну кору, морський коник, а також від лімбічної системи. Сигнали про стресори від органів чуття, кровоносних судин, м'язів, внутрішніх органів надходять у стрес-систему через краніальні й периферичні нерви, чутливі аферентні волокна й кров. Вихід сигналів із центральної ланки стрес-системи здійснюється не тільки до органів через периферичні гілки системи, як вказувалося вище, але також до інших відділів ЦНС: до кори головного мозку, ядер гіпоталамуса, спинного мозку, морського коника, лімбічної системи. Таким чином, відділи ЦНС, з яких сигнали йдуть до стрес-системи, у свою чергу одержують також і сигнали від неї [6,7].

Основним результатом активації стрес-системи є збільшений викид кортизолу та катехоламінів – головних стрес-гормонів, які сприяють мобілізації функції органів і тканин, відповідальних за адаптацію, і забезпечують збільшення їх енергозабезпечення. Окрім прямих продуктів стрес-системи, у стрес-реакцію залучені: ангіотензин II, прозапальні цитокіни, наприклад інтерлейкіни, а також тахікіни – нейропептид Y, субстанція P та ін.[5,7].

За концепцією Г. Сельє, стрес-система активується у відповідь на будь-який стресор неспецифічно, тобто продукується однаковий «набір» гормонів і медіаторів незалежно від виду стресора. Однак дані останніх років свідчать, що тип стресора може визначати кількісні відмінності в реакції центральної НА-системи й центрів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі.

У результаті взаємодії стрес-системи, специфічно відповідальної за адаптацію, досягається відновлення гомеостазу (тобто адаптація до даного стресора) і відповідно завершується стрес-реакція. Це реалізується тільки у випадку, якщо сила й тривалість дії стресора помірні, тобто тоді, коли реалізуються позитивні – адаптивні ефекти стрес-реакції. Надмірно сильний стресорний вплив викликає

перетворення цих ефектів в пошкоджувані і призводить до порушення функцій і пошкоджень органів і тканин [3].

Вплив гострого стресу на цереброваскулярну систему

Відомо, що стрес має судиннозвужувальний вплив на периферичну судинну систему, але кровопостачання головного мозку є автономним та незалежним від екзогенних факторів. Базуючись на метаболічних потребах мозку, організм динамічно регулює церебральний кровотік через каскад реакцій на рівні нейроваскулярної одиниці. Нейроваскулярна одиниця складається з церебральних мікросудин, гліальних клітин (астроцитів, мікроглії та олігодендроцитів) і нейронів. Ефективна взаємодія між ендотелієм і нейронами є основою нормальної перфузії мозкового кровообігу. Активация нейронів призводить до активації астроцитів, які, у свою чергу, генерують вивільнення вазодилататорів у локальних гладких м'язах артеріол. Діаметр базальних церебральних судин (судинний тонус) підтримується базальним розрядом симпатичної нервової системи, який гарантує, що зміни АТ не призводять до надмірного розтягнення церебральних артеріол або до пошкодження гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ).

В умовах гострого психологічного стресу нейро-судинний зв'язок локально потенціюється, щоб збільшити об'єм крові та перфузію в зонах підвищеної активності нейронів. Гострий стрес підвищує циркулюючі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α , що обумовлює активацію тромбоцитів та протромботичні процеси, а також підвищену вразливість до запальних захворювань [5, 6].

Вплив хронічного стресу на цереброваскулярну систему

На відміну від захисної та адаптивної природи гострих церебральних судинних реакцій на стрес, хронічний стрес індукує тривалу гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарної вісі. Надмірна стимуляція вегетативної нервової системи призводить до пошкодження ендотелію через низку нисхідних механізмів. Гіперстимуляція РААС призводить до підвищення рівня гомоцистеїну, що викликає пошкодження ендотелію. Підвищення рівня кортизолу безпосередньо

знижує рівень оксиду азоту через інгібування ендотеліальної NO-синтази та посилення окисного стресу. Тривало підвищений кортикотропін-рилізінг-фактор призводить до помітного збільшення продукції прозапальних медіаторів і цитокінів (ендотелін-1, ФНП- α , простагландин I₂, ІЛ-1 β , ІЛ-6) з наступним розвитком пошкодження ендотелію судин головного мозку. Таким чином, хронічний стрес може сприяти потовщенню інтими-медіа церебральних артерій, розвитку артеріальної жорсткості та атеросклерозу церебральних судин.

Ендотелій судин також відіграє важливу роль у підтриманні цілісності ГЕБ. Спричинене стресом вивільнення кортизолу, впливає на ГЕБ безпосередньо або через активацію тучних клітин, що призводить до підвищення його проникності. Крім того, надлишок глюкокортикоїдів призводить до порушення функціонування калієвих каналів в міоцитах паренхіматозних артеріол, які зменшують реакцію артеріол на вивільнення іонів калію астроцитами в нейро-судинних одиницях. Оскільки цілісність нейро-судинних одиниць має вирішальне значення для виживання нейронів, їх дисфункція, спричинена стресом, може сприяти патофізіології розладів мозку [10, 14].

Хронічний стрес пов'язаний із збагаченням шляхів, які окреслюють реакцію судин на травму, що проявляється в мікрогліальній активності, запаленні, окислювальному стресі, активації фактору росту та загостренні ушкоджень (агрегації тромбоцитів, гемостазі, відкладенні фібриногену та ангіогенезі). Це призводить до цереброваскулярних мікрокровотеч, патології судин і руйнування ГЕБ [13].

З іншого боку хронічний стрес відіграє важливу роль у патогенезі АГ, особливо у осіб з підвищеною чутливістю нейрогенних шляхів, що опосередковують серцево-судинні відповіді на стрес. Вплив хронічного стресу викликає каскад реакцій, який в кінцевому підсумку призводить до цереброваскулярної дисфункції зі структурними та функціональними розладами, подібними до тих, що викликає АГ. Це пошкодження ендотелію, збільшення товщини стінки та зменшення діаметру просвіту судини (ліпогіаліноз), фібриноїдний некроз судинної стінки, резистентність, жорсткість церебральних судин, артеріальний атеросклероз, порушення ауторегуляції, пошкодження. Вищезазначені порушення обумовлюють розвиток як гострих, так і хронічних цереброваскулярних захворювань [9, 15, 16].

Інсульт є найзагрозливішим та найчастішим ускладненням АГ. Як гострий, так і хронічний стрес безпосередньо може бути тригерним фактором розвитку інсульту за рахунок вищеописаних його наслідків на рівні мозкових судин. Крім того, втрата контролю АТ, дестабілізація глікемії, відмова від статинотерапії, які також можуть бути спричинені стресом, особливо у військовий час, створюють умови для розвитку інсульту у пацієнтів з АГ.

АГ є одним із провідних чинників розвитку ішемічного атеротромботичного/атеротромбоемболічного інсульту. Підвищення САТ на 10 мм рт.ст. збільшує ризик комплексного атеросклерозу аорти (виступаюча атерома, виразкові бляшки, нестабільність бляшки) приблизно на 40% і є значущою прогностичною ознакою ішемічного інсульту. Атеросклеротичні ураження виникають у місцях турбулентного кровотоку, таких як біфуркація сонної артерії, і спричиняють інсульт через вивільнення фрагментів із емболією або через розрив та/або кровотечу, що призводить до гострої цереброваскулярної оклюзії. Атеросклероз сонних артерій може прогресувати асимптомно з підвищенням САТ, формуючи внутрішньочерепний стеноз великих церебральних артерій, що може стати причиною розвитку атеротромботичного інсульту у великих судинах [2, 11].

Гіпертензивна ангіопатія є найчастішою причиною спонтанного внутрішньомозкового крововиливу. Гіпертонічні крововиливи зазвичай відбуваються на території малих проникаючих артерій, які відгалужуються від основних внутрішньомозкових артерій, оскільки вони піддаються безпосередньому тиску набагато більше ніж великі артерії. Анатомічний розподіл мікрокровотеч змінюється залежно від їх етіології, при цьому гіпертензивні мікрокровотечі виникають у глибоких підкіркових та інфратенторіальних областях, а мікрокровотечі, пов'язані з церебральною амілоїдною ангіопатією, – у більшш поверхневих лобарних областях півкуль головного мозку. У метааналізі 28 досліджень АГ зустрічалася вдвічі частіше у пацієнтів із глибоким внутрішньомозковим крововиливом, ніж у пацієнтів із лобарним внутрішньомозковим крововиливом. Було також показано, що АГ є фактором ризику внутрішньомозкового крововиливу на фоні інших основних причин (наприклад, церебральної амілоїдної ангіопатії, внутрішньомозкового крововиливу, пов'язаного з антитромботичною терапією) [4, 8].

Хвороба дрібних церебральних судин (ХДЦС) є наслідком тривало неконтрольованої АГ, яка створює підґрунтя для розвитку інсульту. Термін «хвороба дрібних церебральних судин» охоплює всі патологічні процеси, що вражають дрібні судини головного мозку, включаючи дрібні артерії, артеріоли, капіляри та дрібні вени. Тривала АГ призводить до медіального ліпогіалінозу, потовщення стінок судин і звуження просвіту артеріол і малих перфорантних артерій, що живлять глибоку білу речовину. АГ є головною причиною розвитку артеріосклерозу. Патологічні захворювання дрібних судин 1 типу, до яких відноситься артеріосклероз характеризуються втратою гладком'язових клітин середньої оболонки, відкладенням фіброгіалінового матеріалу, звуженням просвіту та потовщенням стінки судини. Передбачувані механізми пошкодження головного мозку включають хронічну гіперперфузію, гостру оклюзію судин, пошкодження ГЕБ, локальне субклінічне запалення та апоптоз олігодендроцитів. Нейровізуалізаційними ознаками ХДЦС є невеликі глибокі інфаркти, церебральні крововиливи, мікрокровотечі, ураження білої речовини, розширення периваскулярних просторів і церебральна атрофія. Церебральні мікрокровотечі виглядають як невеликі однорідні круглі вогнища низької інтенсивності сигналу на МРТ градієнтних ехо-послідовностях T2. Поширеність церебральних мікрокровотеч становить 5% у здорових дорослих, 34% у людей з ішемічним інсультом і 60% у людей з внутрішньомозковими крововиливами. Церебральні мікрокровотечі, пов'язані з АГ, зазвичай локалізуються в базальних гангліях, таламусі, стовбурі мозку та мозочку. Клінічні прояви ХДЦС, пов'язаної з гіпертензією, включають геморагічний або лакунарний ішемічний інсульт, депресію, порушення ходи, зниження когнітивних функцій і деменцію. Гостра оклюзія дрібних судин є причиною приблизно чверті всіх гострих ішемічних інсультів (рис. 1).

АГ є одним із найважливіших факторів ризику прогресування ураження білої речовини. За даними Rotterdam Scan Study, підкіркові ураження білої речовини були пов'язані з 1,4 рази більшим ризиком ішемічного інсульту, тоді як перивентрикулярні ураження білої речовини були пов'язані з 2–3-кратним підвищенням ризику ішемічного інсульту. Лакунарні інфаркти, які часто пов'язані з

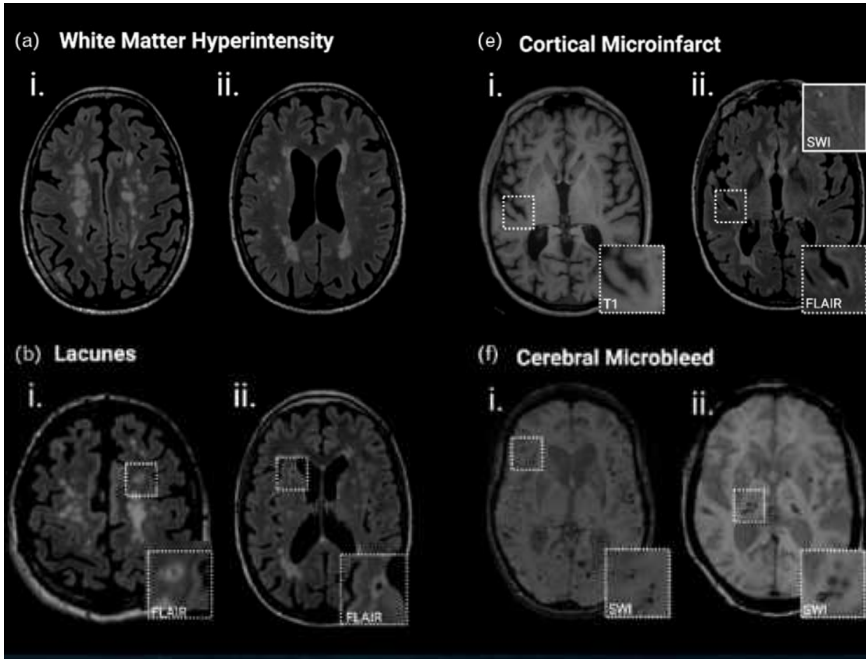


Рис. 1. Хвороба дрібних церебральних судин

ураженням білої речовини, визначаються як гіпоінтенсивні вогнища (<15 мм) на T1-зважених послідовностях МРТ і зазвичай виникають у таких місцях, як базальні ганглії, внутрішня капсула, таламус і міст. Загальна поширеність тихих інфарктів мозку (більшість з яких є лакунарними інфарктами) становить близько 28% у загальній популяції. Окрім віку, АГ є провідним загальноновизнаним фактором ризику німих інфарктів мозку, наявність яких значно підвищує ризик ішемічного та геморагічного інсульту [17, 19, 21].

АГ та стрес є взаємопов'язаними факторами ризику, які потенціюють негативний вплив один одного на цереброваскулярну систему. Як наслідок, за місяці війни в Україні зросла захворюваність інсультами, значно збільшилась кількість інсультів у молодих осіб та людей середнього віку. В структурі інсультів зросла кількість геморагічних. Разом з тривожними та депресивними розладами невинно росте кількість пацієнтів з когнітивною дисфункцією від

рівня легких когнітивних порушень до деменції. Обумовлено це гострим та хронічним стресом, нехтуванням станом здоров'я (відмова від лікування та контролю факторів ризику), недоступністю медичних препаратів та незадовільним рівнем медичної допомоги у тимчасово окупованих регіонах та в зоні бойових дій України, зловживанням алкоголю та паління.

Клінічний випадок

Пацієнтка М. 67 років постуила в стаціонар зі скаргами на загальну слабкість, пекучий біль у грудях, запаморочення тривогу, порушення сну, зниження концентрації уваги, порушення пам'яті. Стан значно погіршився напередодні, коли АТ підвищився до 200/100 мм рт. ст. у зв'язку з чим, госпіталізована до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Анамнез: пацієнтка страждає на гіпертонічну хворобу протягом 10 років, постійно приймала лізиноприл 10 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг. Робочий АТ – 150/90 мм рт. ст. Статини та антитромботичну терапію не приймала. Протягом місяця знаходилась в Ірпіні, безпосередньо в зоні бойових дій. За 20 днів до поступлення в стаціонар, на тлі хронічного стресу та високих показників АТ (180/120 мм рт. ст.) розвинувся епізод порушення рухів в лівих кінцівках, який тривав протягом 24 годин.

Об'єктивний огляд:

АТ 180/90 мм рт. ст.; пульс 76 уд./хв. Тони серця ритмічні. Дихання везикулярне, поодинокі сухі хрипи. Симптом Пастернацького негативний, набряки відсутні. Індекс маси тіла 29,1 кг/м².

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС 74 уд./хв., ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, Т «-» у відведеннях V4-V6.

ЕХО-КГ: Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) (ІММ ЛШ 124 г/м², ВТС – 0,48). Гіпокінезії/дискінезії стінок ЛШ не виявлено, фракція викиду 64%.

УЗДГ судин голови та шиї: двобічне атеросклеротичне ураження ділянки біфуркації загальних сонних артерій зі стенозуванням просвіту на 50% (за ECST) та 40% (за NASCET).

Лабораторні показники: тропонін I – 0,1 нг/мл, АСТ – 20 у/л, АЛТ – 35 у/л, КФК – 69 у/л, КФК-МВ – 11 у/л, калій – 4,62 ммоль/л, креатинін 81 мкмоль/л, ШКФ – 67 мл/хв/1,73, сечова кислота –

320 мкмоль/л, білірубін загальний 18 мкмоль/л. Глюкоза венозної крові 4,9 ммоль/л, холестерин загальний 6,3 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) 2,96 ммоль/л, ХС ЛПВЩ 2,3 ммоль/л, тригліцериди 2,27 ммоль/л.

Попередньо встановлено діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія ЛШ), ризик високий. Неускладнений гіпертензивний криз, СН I. Церебральний атеросклероз. Комбінована дисліпідемія.

Епізод порушення рухів спочатку був розцінений як панічна атака, когнітивне зниження пояснювалось тривожними розладами, але з огляду на вищезазначені скарги пацієнтка оглянута неврологом.

Неврологічний статус: свідомість не порушена. Пацієнтка орієнтована у часі, просторі та особистості. Мова не порушена. Зорових, око-рухових порушень не виявлено. Когнітивні функції за шкалою короткого дослідження психічного здоров'я MMSE 22 бали (порушення в доменах пам'ять, увага та рахунок, лічильні функції). Асиметрія обличчя зліва. Лівобічний геміпарез з мінімальним зниженням м'язової сили, без зниження об'єму рухів, акцентом сухожильних та періостальних рефлексів зліва, патологічними пірамідними симптомами у лівих кінцівках. Захитування у позі Ромберга без координаторних порушень. Сенсорних порушень не виявлено. Тестування за госпітальною шкалою тривоги та депресії HADS: 16 балів тривоги; 12 балів депресія.

Отже, у пацієнтки з гіпертонічною хворобою виявлені неврологічні та когнітивні порушення, що можуть свідчити про хронічну або гостру цереброваскулярну патологію. Для встановлення діагнозу проведено МРТ головного мозку (рис. 2).

Заключення МРТ головного мозку: в кортико-субкортикальних відділах правої лобної частки вогнище округлої форми з чіткими контурами, з гіперінтенсивним МР-сигналом на FLAIR та T2 діаметром 0,5 см. В білій речовині мозку субкортикально і паравентрикулярно множинні вогнища 0,2–0,5 см гіперінтенсивні на T2 FLAIR, гіпоінтенсивні на T1. Явища лейкоаріозу. Шлуночкова система і конвексіальні підпаутинні простори розширені за рахунок атрофічного процесу.

Результати нейровізуалізації, дані анамнезу захворювання (порушення об'єму рухів у лівих кінцівках, яке тривало більше 24 годин), неврологічна симптоматика (лівобічний геміпарез та когнітивні порушення свідчать про наявність у пацієнтки ішемічного

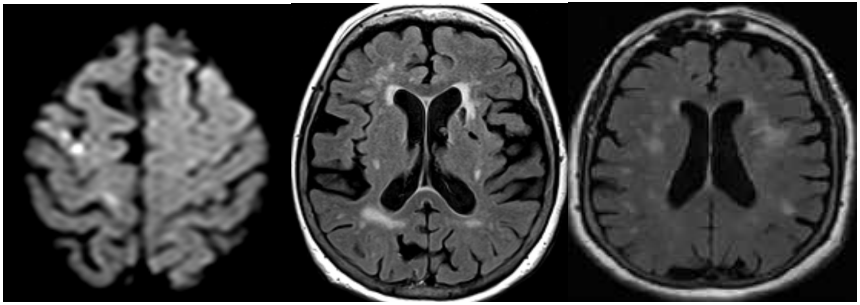


Рис. 2. МРТ головного мозку пацієнтки М.

лакунарного інсульту в басейні правої середньої мозкової артерії, а також хвороби дрібних церебральних судин).

Остаточний діагноз: Ішемічний лакунарний інсульт в басейні правої внутрішньої сонної артерії. NIHSS 5 балів. Шкала Ренкін 1 бал. Хвороба дрібних церебральних судин. Синдром когнітивних порушень (MMSE 22 бали). Тривожно-депресивний синдром (HADS 16 балів тривога/12 балів депресія). Церебральний атеросклероз. Гіпертонічна хвороба III стадії, 3-го ступеня. Ризик дуже високий. Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія ЛШ). СН I. Комбінована дисліпідемія.

У даному клінічному прикладі відображено поєднання впливу стресу з артеріальною гіпертензією. Гострий та хронічний стрес призвели до дестабілізації АГ з розвитком гіпертензивного кризу, ускладненого лакунарним ішемічним інсультом. В свою чергу довготривала, неконтрольована АГ та атеросклероз є причиною хвороби дрібних церебральних судин, які обумовлюють когнітивні порушення пацієнтки. Але причинами когнітивного зниження до рівня деменції можуть бути не тільки цереброваскулярні порушення, а тривога та депресія.

Тактика лікування

Для вторинної профілактики інсульту сучасні настанови рекомендують прагнути досягнення цільового рівня АГ <130/80 мм рт. ст. при хорошій переносимості за допомогою чотирьох базових класів антигіпертензивних препаратів (тіазидні/тіазидоподібні діуретики, БКК, інгібітори АПФ, БРА) та їх комбінацій. Дані доказової медицини, отримані на теперішній момент, дозволяють надати перевагу

тіазидоподібному діуретику індапаміду в монотерапії або в комбінації з інгібітором АПФ периндоприлом [12, 18, 20].

Достовірно доведено взаємозв'язок між дисліпідемією і цереброваскулярною патологією, включаючи ішемічний інсульт та хворобу дрібних церебральних судин. Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт/ГІА, відносяться до категорії дуже високого серцево-судинного ризику, особливо стосовно повторного ішемічного інсульту, тому їм рекомендується призначення інтенсивної терапії, направленої на зниження ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/або принаймні його зниження на $\geq 50\%$ початкового рівня [12, 18].

Всім пацієнтам з ішемічним некардіоеMBOLічним інсультом/ГІА рекомендовано призначити антиагрегантну терапію для профілактики повторного інсульту: АСК 50–325 мг/добу або клопідогрель 75 мг/добу або АСК+діпірідамоЛ 2 р./добу [12, 18, 20].

Пацієнтам з ХДЦС і АГ рекомендований ефективний контроль АТ, нижчий цільовий АТ може зменшити прогресування ХДЦС. При ХДЦС зниження рівня ліпідів ефективно для профілактики серцево-судинних подій у осіб з високим серцево-судинним ризиком. У пацієнтів з ХДЦС може бути розглянуто зниження рівня ліпідів за допомогою статинів, навіть якщо немає інших показань до лікування статинами, з метою затримки прогресування симптомів ХДЦС [21].

Ключові принципи лікування тривожного розладу: Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори захоплення серотоніну і норадреналіну – препарати першої лінії лікування ПР. Щоб запобігти рецидиву, препарат рекомендовано приймати протягом 12 місяців. Оцінка ефективності проводиться через 3 міс. лікування.

При використанні в комбінації з антидепресантами бензодіазепіни можуть прискорити зменшення тривоги, але не ефективні у довготривалій терапії, викликають залежність, когнітивні порушення, тому використовуються короткостроково при кризових станах.

Психотерапія – ефективний метод лікування тривожних розладів. Когнітивно-поведінкова терапія має самий високий рівень доказовості. Поєднання когнітивно-поведінкової та медикаментозної терапії може оптимізувати результати лікування.

Призначена терапія:

1. ФК периндопріл /індапамід 10/2,5 мг вранці постійно
2. Розувастатин 20 мг ввечері постійно

3. АСК 100 мг ввечері постійно

4. Есциталопрам 10 мг вранці протягом 3-х міс, вирішення питання подальшого застосування після консультації психіатраКогнітивно-поведінкова терапія.

Основною стратегією лікування пацієнтів з хронічним стресом, АГ, гострою та хронічною цереброваскулярною патологією в умовах війни є: призначення терапії на заставах сучасних міжнародних рекомендацій, вибір доступних препаратів з доведеною ефективністю та безпечністю, мінімізація поліпрагмазії, призначення фіксованих комбінацій для покращення прихильності пацієнта до терапії.

Список використаної літератури

1. Боярчук О. Д. Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Держ. закл. «Луганський. національний. університет імені Тараса Шевченка». – Луганськ : Видавництво ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013. – 177 с.

2. Agmon Y., Khandheria B. K., Meissner I. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Circulation*. 2000; 102: 2087–93.

3. Burrage E., Marshall K. L., Santanam N., et al. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circulation*. 2018; 4: 43–53.

4. Cordonnier C., Demchuk A., Ziai W. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018; 392: 1257–68.

5. Elsaid N., Saied A., Kandil H. et al. Impact of stress and hypertension on the cerebrovasculature. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021; 26(12):1643-1652.

6. Esposito P., Gheorghe D., Kandere K., et al. Acute stress increases permeability of the blood brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Research*. 2001; 888: 117–127

7. Harbuz M. S., Lightman L. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. *J. Endocrinol*. 1992; 134: 327–339.

8. Jackson C. A., Sudlow C. L. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J. Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 2006; 77:1244–52.

9. Jennings J. R., Muldoon M. F., Ryan C., et al. Prehypertensive Blood Pressures and Regional Cerebral Blood Flow Independently Relate to Cognitive Performance in Midlife. *J. of the American Heart Association*. 2017; 6: e004856.

10. Känel R., Hepp U., Traber R., et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. 2008;158: 363–373
11. Kelly D., Rothwell P. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020; 20(2):100-108.
12. Kleindorfer D., Towfighi A., Chaturvedi S., et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52: e364–e467
13. Lehmann M. L., Weigel T. K., Cooper H. A., et al. Decoding microglia responses to psychosocial stress reveals blood-brain barrier breakdown that may drive stress susceptibility. *Scientific Reports*. 2018; 8: 11240
14. Longden T. A., Dabertrand F., Hill-Eubanks D. C., et al. Stress-induced glucocorticoid signaling remodels neurovascular coupling through impairment of cerebrovascular inwardly rectifying K⁺ channel function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 111: 7462–7467
15. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertension Research*. 2018; 41: 553–569
16. Paiardi S., Porteri E., Rodella L. et al. Angiotensin Receptor Blockers and Ace Inhibitors Prevent Microvascular Rarefaction in the Skeletal Muscle of Spontaneously Hypertensive Rats. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2007; 14: 145–196
17. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 2010; 9:689–701.
18. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. (2019) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *American Stroke Association*. *Stroke*, Oct. 30
19. Vermeer S. E., Longstreth W. T., Koudstaal P. J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 611–9.
20. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 2021; 00, 1-111
21. Wardlaw J., Debette S., Jokinen H., et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur. Stroke J*. 2021; 6(2). doi: 10.1177/23969873211012132

ДИСЛІПІДЕМІЯ І СТРЕС

О. І. Мітченко

У 1936 році робота Ганса Сельє призвела до використання слова «стрес» у всьому світі. Стрес – це органічна реакція на стресори, яка спровокована агресивними стимулами чи невідомими ситуаціями, здатними поставити під загрозу гомеостаз організму. Під час реакції на стрес, симпатична нервова система та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова осі стимулюються. Отже, сироваткові концентрації класичних гормонів стресу, а саме катехоламінів та глюкокортикоїдів, зростають і діють на клітини та тканини, викликаючи адаптивні зміни, щоб захистити організм, забезпечуючи його виживання. Крім того, стресова реакція може також модулювати активність імунної системи та секрецію інших гормонів (гонадотропінів, естрогенів, тестостерону, тиреоїдних тощо).

Враховуючи, що органічні гомеостатичні системи піддаються частим екологічним та внутрішнім варіаціям, Sterling та Eyer (1988) запропонували термін «аллостаз», як сталість внутрішнього середовища через взаємодії організму із зовнішнім середовищем для опису адаптаційних процесів, які активно підтримують стабільність за допомогою фізіологічних змін. Терміни еустрес та ефективний алостаз описують легку адаптацію, таку як швидка пікова реакція на стрес для мобілізації енергії і боротьби з гострим стресором та швидке повернення до вихідного рівня, коли дія стресора припиняється. З іншого боку, дистрес або алостатичне навантаження відноситься до дисбалансу в системах, що сприяють адаптації [1]. Цей дисбаланс може бути результатом занадто великого стресу, що повторюється, але також може бути результатом адаптивних систем,

що вийшли з рівноваги, або, навпаки, систем, які не можуть повернутися до норми [2]. Отже, усунення стресової реакції особливо важливе, оскільки, якщо системи не пригальмовуються вчасно, вони можуть спричинити шкоду або сприяти розвитку подальшої патології.

Класичні гормони стресу, а саме: глюкокортикоїди (кортизол) і катехоламіни (адреналін і норадреналін) є катаболічними і модулюють розпад глікогену, тригліцеридів та білків в молекули, які можуть бути швидко метаболізовані для отримання енергії [4]. Ці реакції дозволяють спрямовувати енергетичні субстрати до органів та тканин. з найбільшим попитом під час стресової реакції, та підтримувати реакцію «бийся або біжи» по відношенню до стресора.

При гострому стресі відзначається швидке і скороминуще підвищення концентрації в крові загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), апопротеїну В, тригліцеридів та вільних жирних кислот Це збільшення зберігається доти, доки зберігається стресор [5], і зникає у періоди без стресу. У хронічних стресових ситуаціях дисліпідемія зберігається навіть після припинення впливу стресора. В подальшому негативні ефекти стійкої дисліпідемії, спричиненої стресом, пов'язані з двоспрямованим взаємозв'язком між гормонами стресу та інсуліном. Катехоламіни безпосередньо стимулюють секрецію вільних жирних кислот і гліцерину в кров з жирових депо. Цей процес може зростати в результаті підвищеного кровоплину через жирову тканину або через стимуляцію адіпозо-2 адренорецепторів [6]. Стрес-індукована висока концентрація глюкокортикоїдів сприятливо впливає на ліполітичні ефекти катехоламінів [4]. Оскільки інсулін регулює синтез тригліцеридів і продукцію ЛПДНЩ в печінці, резистентність до інсуліну призводить до нерегульованого синтезу тригліцеридів і продукції ЛПДНЩ, при цьому тригліцериди секретуються печінкою у великій кількості у вигляді частинок ЛПДНЩ. Отже, і катехоламіни, і глюкокортикоїди протидіють фізіологічним ефектам інсуліну, що сприяє подальшому прогресуванню резистентності до інсуліну [14].

Крім того, гіперінсулінемія на центральному рівні, стимулює активність симпатичної нервової системи, що призводить до підвищеної секреції катехоламінів [22], а відсутність задовільної дії інсуліну полегшує дію кортизолу та глюкагону, що у свою чергу

стимулює активність фосфатидат фосфогідролази для синтезу печінкових тригліцеридів [23].

Кортизол також індукує секрецію апопротеїну В (апоВ) печінкою в пропорції одна молекула апоВ на частинку ЛПДНЩ [12], що призводить до зростання концентрації ЛПДНЩ в крові. Оскільки кожна частка ЛПДНЩ метаболізується до ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ) або ЛПНЩ, дія кортизолу, що стимулює секрецію апопротеїну В призводить до збільшення кількості частинок ЛПНЩ у крові. Крім того, у присутності інсулінорезистентності, спричиненої стресом, високі рівні глюкокортикоїдів пригнічують печінкові рецептори до ЛПНЩ, що уповільнює кліренс ЛПНЩ [6].

Поряд із цим, норадреналін та кортизол інгібують активність ліпопротеїнілази, що також призводить до зниження кліренсу тригліцеридів, зниження концентрації ЛПВЩ та збільшення ЛПДНЩ, зростання концентрації ЛППЩ та ЛПНЩ у крові [6]. Норадреналін знижує активність печінкової тригліцеридліази, що, у свою чергу, сприяє підвищенню концентрації ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди [18].

Негативні зміни циклів сну та активної фази життєдіяльності, пов'язані зі стресом, призводять до втрати повноцінної фази сну, викликають зниження рівня лептину, підвищення рівня греліну та посилення відчуття голоду [18]. Крім того, навіть спосіб життя батьків пацієнта може впливати на подальший обмін речовин особи і люди, які зазнали материнського стресу під час внутрішньоутробного життя, можуть демонструвати дерегуляцію механізмів контролю маси тіла та ліпідного профілю крові [17]. Зв'язок між надлишком глюкокортикоїдів та накопиченням вісцерального жиру також був встановлений і широко обговорювався.

Таким чином, типова реакція організму на хронічний стрес полягає не у відмові від їжі, а у збільшення споживання багатих цукром та жирами «комфортних» продуктів, від яких люди почуваються краще [3]. Припускають, що люди, як і інші представники тваринного світу їдять «комфортну» їжу, намагаючись знизити активність «хронічної реакції на стрес» пов'язаною із тривогою, оскільки включаються механізми «бережливого» генотипу сформованого для накопичення енергії, яка може знадобитися в кризових ситуаціях [11].

Всі перераховані механізми можуть призвести до ожиріння та дисліпідемії внаслідок переїдання. Крім того, слід враховувати, що коли хронічний стрес, до якого тварини і людина не можуть легко адаптуватися, поєднується з харчовим раціоном з високим вмістом жирів та цукру, це стимулює симпатичні нерви, підвищуючи регуляцію експресії нейропептиду Y, адренергічного ко-трансміттера та медіатора стресу. Стрес та гіперкалорійна дієта також збільшують концентрацію глюкокортикоїдів у вісцеральній жировій тканині, що, у свою чергу, підвищує експресію нейропептиду Y та його рецептора Y2R, яка в подальшому призводить до зростання жиру, гіперінсулінемії та гіперліпідемії [6].

Крім того, цитокіни, такі як інтерлейкін 6 (IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF)- α і лептин, що вивільняється з жирових клітин, також сприяють дисліпідемії, викликаній стресом. IL-6 збільшує активність подальших медіаторів з прогресивним збільшенням вісцерального жиру. TNF- α викликає ліполіз у жировій тканині. Як IL-6, так і ФНП- α знижують активність ліпопротеїналіпази, сприяючи підвищенню рівня тригліцеридів, спричиненому стресом [25]. Більш того, TNF- α індукуює резистентність до інсуліну, оскільки пригнічує активність рецепторів інсуліну, а також індукуює синтез IL-6 та стимулює синтез лептину, який на центральному рівні, діючи через ядра гіпоталамуса, призводить до зниження апетиту та збільшення термогенезу і до зменшення зберігання вісцерального жиру [27]. Проте, з іншого боку, лептин підвищує активність симпатичної нервової системи завдяки своїм центральним ефектам, що, у свою чергу, стимулює підвищене вивільнення TNF- α і IL-6 з адипоцитів [27]. Ця гіперактивність симпатичної нервової системи, викликана високим рівнем лептину в крові, формує додатковий ефект катехоламінів на генез інсулінорезистентності та дисліпідемії, асоційованої зі стресом у осіб з ожирінням.

Оскільки стрес-індукований атерогенний ліпідний профіль потенціює ефекти висококалорійної дієти та реалізацію генетичних факторів в атерогенезі [28], стрес був визнаний одним із основних факторів ризику розвитку атеросклерозу [13].

Атерогенні ефекти стресу включають зміни рівня оксиду азоту (NO) та цитокінів, гіпертрофію та мітогенез гладкої мускулатури судин, паралельно із виникненням резистентності до інсуліну, мо-

дуляцію ефектів нейропептиду Y (NPY) та активності ренін-ангіотензинової системи. Ці процеси прямо або опосередковано пов'язані зі стрес-індукованою дисліпідемією, як було вказано вище [20].

Ендотеліальна дисфункція сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу шляхом підсилення коагуляції, адгезії запальних клітин, порушенню балансу між вазоконстрикцією та вазодилатацією, а також за рахунок посилення транс ендотеліального транспорту атерогенних частинок [10].

Високі рівні глюкокортикоїдів, спричинені стресом, знижують експресію гуанозин трифосфату рибонуклеїнової кислоти (РНК), необхідного для синтезу кофактора, який стабілізує функцію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) . Якщо рівень кофактора знижується, ендотеліальна eNOS руйнується і передає електрони молекулярному кисню, утворюючи супероксидні аніони [9], які енергійно реагують з NO з утворенням пероксид нітритів , що призводить до зниження транспорту окислених ліпідів через ендотелій. Пов'язана з цим негативна дія глюкокортикоїдів, високі рівні ЛПНЩ, спричинені стресом, також знижують експресію eNOS [10].

Крім того, перекисне окиснення ліпідів, викликане стресом, також знижує синтез оксиду азоту. (NO), стимулює запальну реакцію та збільшує переміщення запальних молекул та окислені ЛПНЩ у субендотеліальний простір, що призводить до дисфункції ендотелію судин [8].

Інсулінорезистентність також бере участь у атерогенних ефектах стресу. Інсулін стимулює синтез NO ендотелієм [10]. При хронічному стресі кортизол-індукована резистентність до інсуліну [7] зменшує цей ефект і може сприяти ендотеліальній дисфункції. Крім того, інсулінорезистентність пов'язана з інгібуванням шляху фосфатидил-інозитол-3-кінази та надмірною стимуляцією мітоген-активованого протеїнкіназного шляху в ендотеліальних клітинах.

Зменшення фосфатидил-інозитол-3-кінази знижує активність eNOS та посилює утворення вільних жирних кислот та окислювального стресу, спричиненого кислотами Ці ефекти знижують біодоступність NO та сприяють дисбалансу між вазоконстрикцією та вазодилатацією [10], що обумовлює формування атеросклерозу та артеріальної гіпертонії. Крім того, резистентність до інсуліну

збільшує кількість активних форм кисню, знижуючи активність eNOS [7].

Інсулінорезистентність і дефекти eNOS на тлі хронічного стресу напряму пов'язані з атеросклерозом. Збільшення товщини інтимі-медіа (ТІМ) у сонній артерії використовується як маркер ушкодження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії у людини [8]. В експериментальному дослідженні, зростання ТІМ аорти, що спостерігалась у стресованих щурів, було достовірно пов'язане з атеро-генними ефектами стресу[21].

Крім всіх перерахованих вище механізмів, запальний процес також формує частину реакції на стрес [9] і патофізіологічно пов'язаний з атеросклерозом. При атеро-генному процесі високий рівень катехоламінів, індукований стресом, стимулює проникність ендотелію для транспорту окислених ЛПНЩ. Потрапивши в ендотелій артерії, ЛПНЩ потенціюють подальші процеси окислення, долають ендотеліальний бар'єр та поглинаються макрофагами, що експресують рецептори-скавенджери, або рецептори-сміттярі, що згодом призводить до перекисного окислення ліпідів та накопиченню ефірів холестерину і завершується утворенням пінистих клітин [21]. Окислені ЛПНЩ підвищують експресію молекул адгезії та секрецію хемокінів, які сприяють модуляції циркулюючих моноцитів та лейкоцитів. Один з початкових кроків у формуванні атеросклерозу – адгезія моноцитів до ендотелію, вихід їх у субендотеліальний простір, з подальшим їх диференціюванням у макрофаги. Ці клітини згодом відповідають за поглинання ЛПНЩ та інших частинок, тим самим запускаючи процеси атерогенезу [24].

Крім того, високі рівні вільних жирних кислот також можуть посилювати процеси запалення в моноцитах за рахунок реакцій толл-подібних. рецепторів у присутності високих рівнів глюкози [18]. Доведено, що вільні жирні кислоти у поєднанні з глюкозою стимулюють проліферацію макрофагів за участю глюкозо-залежного окиснення ЛПНЩ при атеросклеротичних ураженнях.

Активация ренін-ангіотензинової системи (РАС) при стресі також відіграє роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії та атеросклерозу. Ліпідні накопичення у судинах посилюють експресію компонентів РАС, що у свою чергу стимулює накопичення окислених ЛПНЩ у кровоносних судинах [16].

Активация рецептора ангиотензину II типу 1 (AT1R) викликає вазоконстрикцію та нейрогуморальну активацію і пов'язане зі зниженням біодоступності NO, апоптоз судинних клітин, підвищення експресії рецепторів до окислених ЛПНЩ та продукцію прозапальних цитокінів. За отриманими даними, холестерин ЛПНЩ може накопичуватися в судинах клітинах гладкої мускулатури і цей ефект опосередковується через AT1R. Ангіотензин II збільшує захоплення ЛПНЩ макрофагами артеріальної стінки [15]. Ангіотензин II зв'язує ЛППЩ та ЛПНЩ, які далі, вже модифіковані ангиотензином II, поглинаються макрофагами через рецептори-сміттярі, що призводить до накопичення клітинного холестерину [16]. При атерогенній дисліпідемії гіперхолестеринемія збільшує щільність AT1R та його функціональну реакцію на вазоконстриктори, тоді як призначення статинів знижує експресію AT1R та дерегулює ці функції. Є також докази того, що гіперхолестеринемія збільшує продукцію ангиотензиногену що підсилює пов'язану з гіперхолестеринемією дисфункцію ендотелію і призводить до атеросклерозу[26].

Підсумувавши всі перераховані патологічні механізми [19] формування дисліпідемії на тлі хронічного стресу (рис. 1) можна дійти висновку, що:

- класичні гормони стресу, глюкокортикоїди (кортизол) і катехоламіни модулюють розпад глікогену, тригліцеридів та білків в молекули, що можуть бути швидко метаболізовані для отримання енергії – гострий стрес;
- катехоламіни стимулюють секрецію вільних жирних кислот і гліцерину в кровообіг з жирових депо. – хронічний стрес;
- катехоламіни та глюкокортикоїди протидіють дії інсуліну, це сприяє розвитку резистентності до інсуліну. – хронічний стрес;
- інсулін регулює синтез тригліцеридів та продукцію ЛПДНЩ в печінці, а резистентність до інсуліну призводить до нерегульованого синтезу тригліцеридів та продукції ЛПДНЩ – хронічний стрес;
- крім того, норадреналін та кортизол інгібують активність ліпопротеїнази, що призводить до зниження кліренсу тригліцеридів, зниження концентрації ЛПВЩ та зростання атерогенних ЛПДНЩ, ЛППЩ та ЛПНП – хронічний стрес.

Патологічні процеси, що реалізуються під час хронічного стресу, опосередковують розвиток атеросклеротичного процесу і можуть бути висвітлені як наступні:

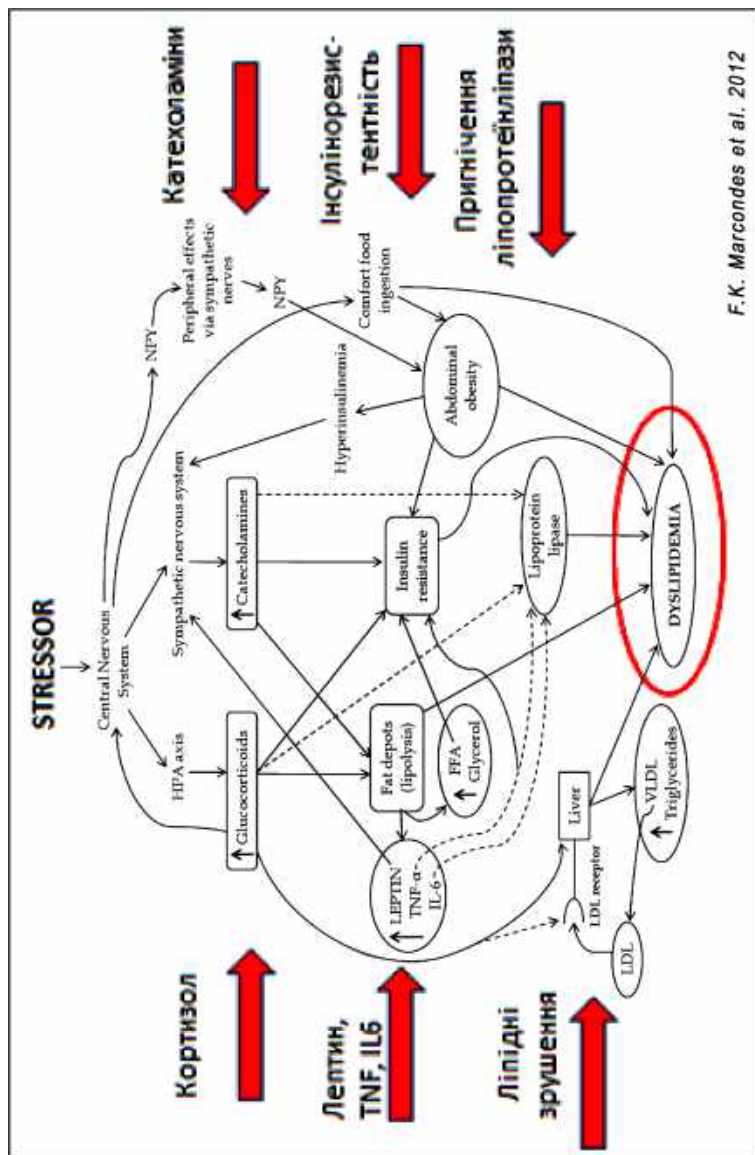


Рис. 1. Схематичне зображення передбачуваних механізмів, що беруть участь у відносинах між стресом і дисліпідемією [19]

- хронічний стрес та стрес-індуковані зрушення ліпідного профіля – це знані фактори ризику атеросклерозу;
- атерогенні ефекти стресу включають зміни синтезу оксиду азоту (NO) та цитокінів, мітогенез гладком'язових клітин судинної стінки, виникнення резистентності до інсуліну, дії нейропептиду Y (NPY) та модуляцію активності PAC системи;
- оксидативний стрес знижує біодоступність NO та сприяє дисбалансу між вазоконстрикцією та вазо дилатацією;
- окислення ЛПНЩ підвищує експресію молекул адгезії та секрецію хемокинів, які сприяють адгезії моноцитів до ендотелію, виходу їх у субендотеліальний простір, з подальшим їх диференціюванням у макрофаги і наступним поглинанням ЛПНЩ та інших частинок, тим самим запускаючи чи підсилюючи процеси атерогенезу.

Яскравим прикладом всіх вище перерахованих патофізіологічних механізмів може бути клінічний випадок, нажаль не поодинокий, хворого С., який поступив у відділ ендокринної кардіології та дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України» в липні 2022 року:

Пацієнт С. вважає себе хворим з 14 червня 2022 р., коли у прекоматозному стані він був доставлений каретою швидкої допомоги в реанімацію однієї з київських міських лікарень зі значною гіперглікемією та кетоацидозом. Анамнез хвороби: діагноз цукрового діабету 2 типу, та ожиріння II ступеня був виставлений вперше. Про наявність артеріальної гіпертензії знав, але не лікувався. Із анамнезу життя: хворий зазначає, що за час карантину по COVID-19 зазнав значних фінансових проблем, а за перші 3,5 місяці війни остаточно втратив весь свій малий бізнес, тривожний стресовий стан «заїдав» значними дозами солодошів, за останні місяці набрав «зайвих» 20 кілограмів, оскільки тільки споживанням солодкого міг вгамувати свою депресію.

Рівень глюкози на момент поступлення в клініку складав 29,6 ммоль/л. Динаміка глікемії після призначення протидіабетичної терапії далі: 16.06.22 – 20,9 ммоль/л; 20.06.22 – 15,2 ммоль/л; 23.06.22 – 9,0 ммоль/л. Визначено рівень глікованого гемоглобіну HbA1c – 13,5%.

Хільоз крові в перші дні після госпіталізації не дозволяв визначити ліпідограму. Після відносної стабілізації гіперглікемії 20.06.22

проведено аналіз ліпідів крові : ХС – 16,39 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ – 0,51 ммоль/л; ТГ – 10,55 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ – 11,8 ммоль/л. Лікарями був попередньо виставлений діагноз Сімейної гіперхолестеринемії. Викликає подив визначення ХС-ЛПНЩ при рівні ТГ > 4,5 ммоль/л, при якому розрахунок ХС-ЛПНЩ неможливий. Напевно використано т.з. «прямий» метод обрахунку ХС-ЛПНЩ, який проте можна використовувати лише для обстеження здорових, а не для хворих. Можна обрахувати ХС-неЛПВЩ, який у даного хворого буде складати $= 16,39 - 0,51 = 15,88$ ммоль/л.

Діагноз при виписці: Цукровий діабет 2 типу, вперше виявлений, декомпенсований. Кетоацидоз 14.06.22. Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ступеня, ризик високий. Сімейна гіперхолестеринемія? Гіпертригліцеридемія. Ожиріння II ст. Метаболічний синдром, Стеатогенатоз.

Призначена терапія: метформін, периндоприл, розувастатин.

Враховуючи наявність гіперхолестеринемії: ХС-ЛПНЩ – 11,8 ммоль/л, тобто за критерієм ХС-ЛПНЩ $\geq 5,0$ ммоль/л, що може відповідати діагнозу сімейної гіперхолестеринемії, хворий спрямований на консультацію у відділ ендокринної кардіології та дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України».

Поступив в нашу клініку 27.05.22 для уточнення діагнозу моногенної сімейної гіперхолестеринемії. Проведено контрольне обстеження. Аналіз крові на глюкозу на тлі прийому метформіну : 6,3 – 6,5–6,2 ммоль/л. Ліпідограма – 01.07.22 продемонструвала поступове зниження рівня ліпідів на тлі статинотерапії: ХС – 7,7 ммоль/л; ТГ – 6,15 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ – 0,65 ммоль/л; ХС – ЛПНЩ не розраховувався, оскільки ТГ залишився ще високим, а при рівні ТГ >4,5 ммоль/л цей показник не розраховується за формулою Фрідевальда. Водночас розрахований ХС-неЛПВЩ склав $= 7,7 - 0,65 = 7,05$ ммоль/л. Це свідчить про суттєве зниження ХС-неЛПВЩ майже на половину (48,55%) порівняно з попередніми – 15,88 ммоль/л за два тижні патогенетичного лікування вторинної дисліпідемії на тлі метаболічного синдрому, ожиріння та вперше діагностованого цукрового діабету 2 типу. Сімейний анамнез за критеріями Голландської Мережі Ліпідних клінік не встановлений. Діагноз Сімейної гіперхолестеринемії не підтверджений.

Однак, у хворого діагностовано ознаки ІХС за результатами позитивного ТФН, а також підтверджена наявність атеросклеротичного ураження сонних артерій за результатами УЗД каротид.

Повний діагноз: ІХС: кардіосклероз. Атеросклероз аорти і вінцевих артерій. Атеросклероз сонних артерій. Комбінована дисліпідемія. Гіпертонічна хвороба, II стадія, 3 ступеня, дуже високий ризик. Гіпертензивне серце. СН I ст. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, стадія медсубкомпенсації. Ожиріння II ст. Посттравматичний стресовий розлад.

Терапія врегульована. Клінічний стан хворого на момент виписки зі стаціонару – задовільний.

Отже, лікувальний алгоритм при дисліпідемії, індукованій хронічним стресом має відповідати сучасним рекомендаціям щодо лікування порушень ліпідного обміну у пацієнтів, упереджуючи подальший розвиток атеросклеротичного процесу та убезпечуючи хворих від ризику загрозливих їх життю серцево-судинних ускладнень:

- зберігати прихильність до гіполіпідемічної терпії, в першу чергу максимально переносимими дозами статинів;
- проводити своєчасну діагностику і боротьбу з факторами ризику (гіпотиреоз, діабет, ожиріння, паління);
- своєчасно призначати адекватну седативну терапію;
- здійснювати постійний активний моніторинг хворих з генетично обумовленими сімейними гіперхолестеринеміями, які є найбільш загрозливою щодо виникнення фатальних серцево-судинних подій когортою хворих;
- невідкладно розпочинати комбіновану гіполіпідемічну терапію із включенням сучасних ліпідознижувальних препаратів (комбінацію статинів із езетимібом, наступним кроком із препаратами блокуючими пропротеїнконвертазу 9 типу) у якості головної стратегії для хворих із дуже високим серцево-судинним ризиком

Таким чином, дисліпідемія, спричинена стресом, є частиною реакції організму на вплив стресорів. мобілізації ліпідів, глюкози та білків, дозволяє органам та тканинам підтримувати гомеостаз та адаптуватися до стресора. Будь-який недолік активації цієї мобілізації енергетичного палива може поставити під загрозу виживання людини. Отже, збільшення рівня ліпідів у крові, індукованого стресом, є адаптивним і має повернутися до нормального рівня, коли

стресор закінчується. Однак при тривалому впливі стресора дисліпідемія, спричинена стресом, зберігається і може мати згубні наслідки, сприяючи виникненню інсулінорезистентності, ожиріння, гіпертонії та атеросклерозу. Враховуючи, що відсутність фізичної активності може потенціювати ці ефекти, зв'язок з фізичними вправами та контроль споживання гіперкалорійної їжі використовувався при лікуванні дисліпідемії. Знання фізіологічних механізмів, що беруть участь в адаптивній ролі перехідних дисліпідемій, спричиненої гострим стресом, а також при згубних наслідках тривалого дисліпідемія, спричинена хронічним стресом, дуже важлива для покращення та розробка профілактичних та терапевтичних підходів, тому що в сучасному суспільстві ми постійний вплив стресорів.

Список використаної літератури

1. Barrington, W. E., Beresford, S. A. A., McGregor, B. A. & White, E. Perceived Stress and Eating Behaviors by Sex, Obesity Status, and Stress Vulnerability: Findings from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2014 Nov;114(11):1791-9. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.03.015>
2. Berger, D. F.; Starzec, J. J.; Mason, E. B. & DeVito, W. (1980). The effects of differential psychological stress on plasma cholesterol levels in rats. *Psychosomatic medicine*, 1980 Sep;42(5):481-92. <https://doi.org/10.1097/00006842-198009000-00002>
3. Bhatnagar, S.; Laugero, K. D. & Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: a newview of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, . 2003 Sep 30;100(20):11696-701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100>
4. Bose, M.; Oliván, B. & Laferrère, B. (2009). Stress and obesity: the role of the hypothalamicpituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Oct;16(5):340-6. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832f137>
5. Chuang, J. C.; Cui, H.; Mason, B. L.; Mahgoub, M.; Bookout, A. L.; Yu, H. G.; Perello, M.; Elmquist, J. K.; Repa, J. J.; Zigman, J. M. & Lutter, M. (2010). Chronic social defeat stress disrupts regulation of lipid synthesis. *J Lipid Res* . 2010 Jun;51(6):1344-53. <https://doi.org/10.1194/jlr.M002196>
6. Chong, J. et al. *MetaboAnalyst 4.0: towards more transparent and integrative metabolomics analysis*. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jul 2;46(W1):W486-W494., <https://doi.org/10.1093/nar/gky310>

7. Ellins, E. A., Rees, D. A., Deanfield, J. E., Steptoe, A. & Halcox, J. P. Increased fibrinogen responses to psychophysiological stress predict future endothelial dysfunction implications for cardiovascular disease? *Brain Behav Immun*. 2017 Feb;60:233-239. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.017>
8. Fitch, K. V.; Stavrou, E.; Looby, S. E.; Hemphill, L.; Jaff, M. R. & Grinspoon, S. K. (2011). Associations of cardiovascular risk factors with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis: Endothelial function and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*, 2011 Aug;217(2):437-40. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.009>
9. Föhr, T. et al. Physical activity, heart rate variability–based stress and recovery, and subjective stress during a 9-month study period. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2017 Jun;27(6):612-621. <https://doi.org/10.1111/sms.12683>
10. Förstermann, U. & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease:from marvel to menace. *Circulation*, 2006 Apr 4;113(13):1708-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532>
11. Goto, T., Tomonaga, S. & Toyoda, A. Effects of diet quality and psychosocial stress on the metabolic profiles of mice. *Journal of Proteome Research* 2017 May 5;16(5):1857-1867. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00859>
12. Ha, C. Y. Kim J, Paik J et al. The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76(5):674-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04244.x>
13. Han M, Park S, Park J H, Hwang SS, Kim I. Do police officers and firefighters have a higher risk of disease than other public officers? A 13-year nationwide cohort study in South Korea *BMJ Open* 2018 Jan 31;8(1):e019987. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019987>
14. Isasi, C. R. et al. Psychosocial stress is associated with obesity and diet quality in Hispanic/Latino adults. *Ann Epidemiol*. 2015 Feb;25(2):84-9. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.002>
15. Järvelin-Pasanen, S., Sinikallio, S. & Tarvainen, M. P. Heart rate variability and occupational stress–systematic review. *Ind Health*. 2018 Nov 21;56(6):500-511. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0190>
16. Kuo, L. E.; Abe, K. & Zukowska, Z. (2007). Stress, NPY and vascular remodeling:Implications for stress-related diseases. *Peptides*. 2007 Feb;28(2):435-40. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.08.035>
17. Lafontan, M. & Langin, D. (2009). Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res*. 2009 Sep;48(5):275-97. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.05.001>
18. Lappalainen, R. et al. The effectiveness and applicability of different lifestyle interventions for enhancing wellbeing: the study design for a randomized controlled trial for persons with metabolic syndrome risk factors

and psychological distress. *BMC Public Health*. 2014 Apr 4;14:310. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-310>

19. Marcondes F. K., Neves V. J., Costa R. et al., Dyslipidemia Induced by Stress. *Dyslipidemia – From Prevention to Treatment*, 2012, P. 367–390 <https://www.researchgate.net/publication/221923784> doi: 10.5772/28163

20. Magnavita N, Capitanelli I, Garbarino S, Pira E. Work-related stress as a cardiovascular risk factor in police officers: a systematic review of evidence. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 May;91(4):377-389. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1290-y>

21. Paul, S., Lancaster, G. I., Meikle, P. J. Plasmalogens: A potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease. *Prog Lipid Res*. 2019 Apr;74:186-195. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.04.003>

22. Phillips C. M. (2016). Metabolically healthy obesity across the life course: Epidemiology, determinants and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017 Mar;1391(1):85-100. <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>

23. Puustinen, P. J., Koponen, H., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P. & Vanhala, M. J. P. M. Psychological distress predicts the development of the metabolic syndrome: a prospective population-based study. *Psychosom Med*. 2011 Feb-Mar;73(2):158-65. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182037315>

24. Sairanen, E. et al. Psychological flexibility mediates change in intuitive eating regulation in acceptance and commitment therapy interventions. *Public Health Nutr* 2017 Jun;20(9):1681-1691. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000441>

25. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Hartmann P, Pótvári E, Czopf L, Hussain A, Simon M, Szujó S, & Balaskó M (2018). Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep;95:63-73. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.014>

26. Winning, A., Glymour, M. M., McCormick, M. C., Gilsanz, P. & Kubzansky, L. D. Psychological distress across the life course and cardiometabolic risk: findings from the 1958 British Birth Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015 Oct 6; 66 (14):1577-1586. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.021>

27. Wu, Q. et al. UPLC-QTOF/MS-based metabolomics reveals the mechanism of chronic unpredictable mild stress-induced hypertension in rats. *Biomed Chromatogr* . 2019 Oct;33(10):e4619. <https://doi.org/10.1002/bmc.4619>.

28. Zhang, M. et al. Associations between psychological characteristics and indicators of metabolic syndrome among Chinese adults. *Psychol Health Med*. 2017 Mar;22(3):359-369. <https://doi.org/10.1080/13548506.2016.1191657>

СТРЕС, ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ТА РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ В УМОВАХ ДІЇ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПРИРОДНО-СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ

О. М. Пархоменко, О. І. Іркін, Я. М. Лутай

1. Стрес і гострі коронарні синдроми

Зв'язок гострих серцево-судинних подій з поведінкою людини та емоціями загальновідомий та має давню історію, хоча наукова література про психоемоційні чинники гострих коронарних синдромів (ГКС) появилася відносно недавно (20–30 років). Для наших лікарів цікавим може бути той факт, що серед хворих з інфарктом міокарда, прижиттєві ознаки якого були описані М. Д. Стражеско, двоє мали сильний стрес внаслідок програшів у казино. Зі своєї клінічної практики маємо хворих з ГКС внаслідок реакцій гніву на тлі побутових проблем або конфліктів у соціумі. Так, у великій міжнародній програмі INTERHEART у 12461 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) було зареєстровано, що він виник на тлі важкого фізичного навантаження у 13,6% випадків, гострої психоемоційної реакції (гнів або емоційне засмучення) – у 14,4% хворих, незалежно від регіону світу, полу та віку хворих (26). Поєднання двох із наведених факторів збільшує розвиток ГІМ у 3 рази. Це дозволяє їх розглядати у якості зовнішніх тригерів гострої коронарної катастрофи. Втім, сам розвиток ГІМ може бути самостійним чинником стресорної реакції організму з його наслідком – посттравматичним стресовим розладом, який реєструють у 12% хворих. Його наявність у пацієнтів, які вже перенесли ГКС, є фактором ризику

розвитку подальших коронарних подій і передчасної смерті. Проте афективні психологічні розлади у хворих на посттравматичний синдром реєструють не тільки після перенесеного ГІМ, але як можливий наслідок будь-якої потужної психотравмуючої ситуації. Вони супроводжуються гіперактивацією симпатичної нервової системи, стимуляцією прозапальних процесів, порушенням функції ендотелію судин (1). Нещодавні клінічні та лабораторні дослідження дозволили підтвердити наявність прямого зв'язку між тяжкістю проявів цього синдрому через 12 місяців і активацією у перші 48 годин захворювання прозапальних процесів за участю цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та TNF- α [30]. Автори дослідження особливо підкреслюють значення ІЛ-1 β у патофізіології розвитку посттравматичних стресорних розладів і перспективність можливого використання інгібітору даного цитокіну канакінумабу.

Психоемоційні наслідки стресу і соціальні фактори як тригери ГКС. Слід пам'ятати, що чинником, або тригером виникнення ГКС, може бути не тільки екстремальний гострий психоемоційний стимул, яке веде до розвитку ланцюга патофізіологічних порушень та гострої коронарної події, але і тривала дія стресогенних факторів з активацією центральних структур нервової системи, прискореним прогресуванням атеросклерозу коронарних судин та ризиком дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Останнім часом доведено, що у прогресуванні і дестабілізації атеросклеротичного процесу у судинах на тлі гострих стресовій ситуації і хронічного стресу велике значення має активація прозапальних процесів і порушення балансу прозапальних і протизапальних факторів [12]. Наслідком розвитку ГКС та гострих порушень електрофізіологічних властивостей міокарда є раптова серцева смерть (РСС). Її виникнення на 80% пов'язано з гострою ішемією міокарда, електролітним дисбалансом, особливостями симпатичної денервації серця на тлі формування зони некрозу. Доведено, що хворі на ІХС, які вже перенесли раніше ГІМ, мають підвищений ризик для розвитку загрозливих для життя аритмій та РСС. По даних інвазивних електрофізіологічних досліджень (програмована стимуляція серця), які ми проводили у хворих після інфаркту міокарда на стадії рубцювання та через 6–18 місяців, у 21% формується і зберігається тривалий час стійкий структурно-функціональний субстрат для виник-

нення мономорфної шлуночкової тахікардії і/або фібриляції шлуночків. У таких хворих ішемія міокарда, яка була стимульована стресовими факторами, значно легше здатна запускати механізми спонтанного розвитку аритмії та РСС. Згідно з сучасним Універсальним визначенням інфаркту міокарда раптова смерть, яка пов'язана з ішемією міокарда, є однією із форм інфаркту міокарда [28].

Фундаментальні дослідження довели зв'язок емоційних та стресогенних психологічних факторів у розвитку і прогресуванні ІХС. Проте епідеміологічні дослідження виявили найбільш значущі їх поєднання з чергою соціальних факторів – низьким економічним статусом, стресом на роботі, соціальною ізоляцією (як приклад – пандемія COVID-19), тривожно-депресивними розладами [9]. Соціальна напруга також має значення у підвищенні традиційного рівня стресу, що впливає на розвиток коронарних ускладнень [22]. Так, під час «революції гідності» поступлення хворих в наше відділення з діагнозом ГІМ збільшувалося з грудня 2013 року по лютий 2014 року, коли спостерігали пік протестів і розстріли на Майдані незалежності (рис. 1).

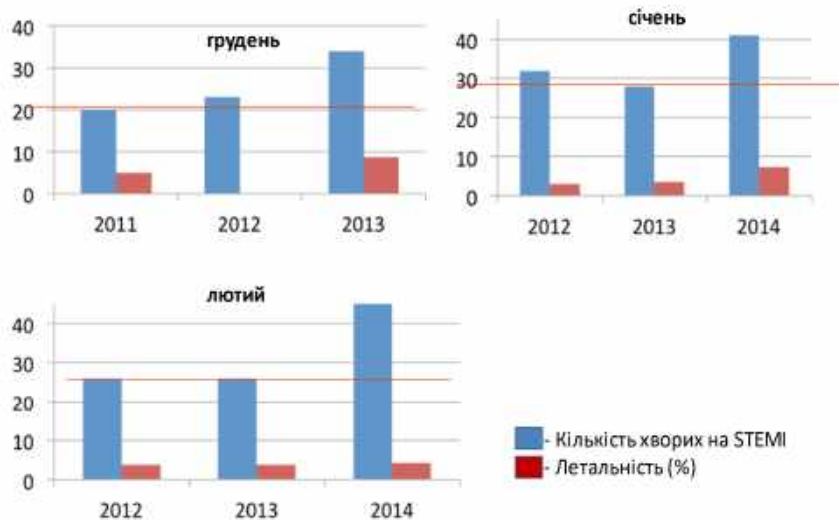


Рис. 1. Госпіталізація хворих на ГІМ у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту під час «Революції гідності»

Землетрус як природний стресогенний фактор. У мирний час одним із значущих стресогенних факторів вважають землетрус. На цей рахунок дані щодо впливу факторів важкого стресу, які збільшують ризик розвитку ГКС, не однозначні. По результатах землетрусу у Каліфорнії (США) у 1994 році було багато публікацій, які свідчили про збільшення на 50% числа ГКС та РСС (від 4,6 випадків на день за тиждень до землетрусу до 24 випадків на день землетрусу). При цьому більшість хворих, які мали ускладнення, страждали на серцево-судинні захворювання, або мали фактори ризику [16]. Ці дані у подальшому були підтверджені аналізом землетрусів у Японії (район міста Кобе) у 1995 році. Проте автори, які аналізували інші землетруси, не знаходили такого зв'язку, і вважали, що серцево-судинний ризик стихійного лиха залежить від часу його розвитку (значно небезпечніше у ранкові години), збільшується у понеділок і зимовий час. Подальший мета-аналіз 26 досліджень при 12 землетрусах підтвердив зростання ризику ГКС та смерті під час землетрусів, проте час їх виникнення має суттєве значення для оцінки ризику ускладнень [3].

Акти терору. Іншим значущим тригером вираженого стресу у мирний час є терористичні акти, які здатні викликати загострення ІХС і підвищити ризик смерті. Проте під час терористичних повітряних атак у Нью-Йорку 11 вересня 2001 року не реєстрували зростання числа ГКС та смерті. Проте у сусідньому штаті дослідники знайшли підвищення частоти розвитку ГІМ на 49% [2]. Разом з тим, результати французького дослідження терористичних актів у Парижі та Ніцці (2015 та 2016 роки) свідчили, що наслідки атак січня 2015 року у вигляді збільшення госпіталізацій з приводу ГІМ, інсульту та серцевої недостатності спостерігали лише перші 2 тижні від події та лише у мешканців Парижу чи Ніцци (рис. 2). Решта жителів інших регіонів Франції не відреагувала на ці драматичні події [8]. Автори дослідження роблять висновок, що перегляд розгорнутих подій по телебаченню, незалежно від їх драматизму, не є потенційним тригером для виникнення гострих серцево-судинних ускладнень, але може привести до госпіталізації внаслідок стресу і тривоги.

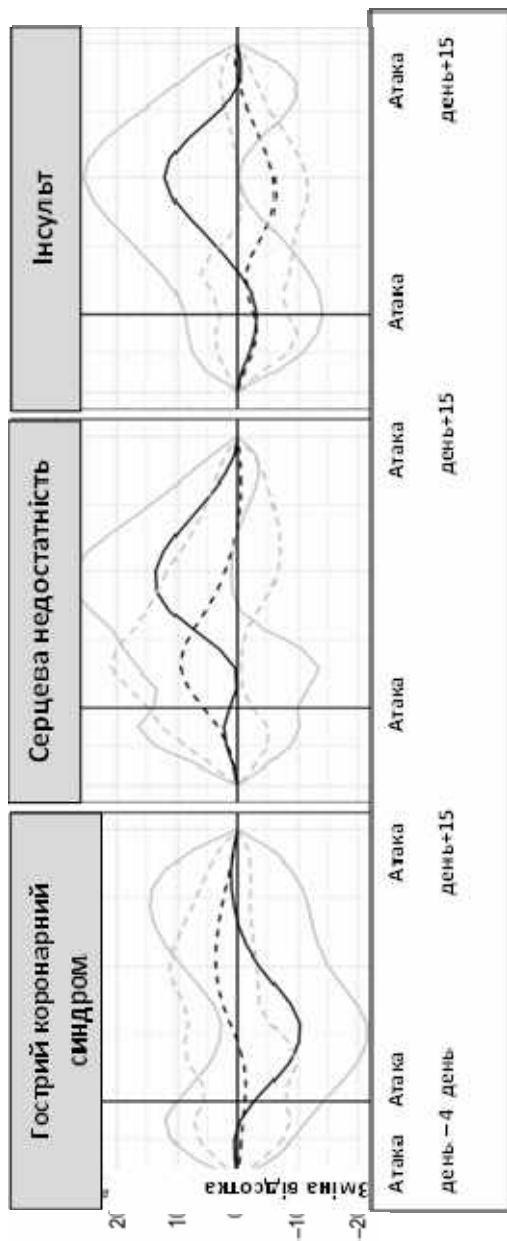


Рис. 2. Госпіталізації з приводу невідкладних серцево-судинних станів після терористичних атак 2015 року у Парижі та Ніцці (суцільна лінія – зона Парижа, пунктиром виділено зону іншої території Франції)

Війна, цивільне населення. Війна також є фактором значного стресу, як під час активних бойових дій, так і тривалий час після їх закінчення. Цивільні, як і військові, у період воєнного стану мають різні ступені гострого або хронічного стресу. Це стосується людей, які перенесли окупацію, міграцію через блок-пости противника, нальоти авіації або ракетні удари по їх містам і селищам. Такі дані вже були отримані в минулому при аналізі ракетних ударів Іраку по Ізраїлю у 1991 році, коли в день атаки кількість ГКС і РСС збільшилася на 58% у порівнянні з попередніми днями, хоча у подальшому ризику не зростали. Негативний вплив факторів війни прослідковується по всій країні, незалежно від міста проживання. Це підтверджено також даними ізраїльського національного реєстру. Проте найбільшу кількість даних було оброблено під час аналізу 65 досліджень 23 збройних конфліктів та їх наслідками у різних країнах світу протягом 3 років спостереження (рис. 3).

Автори виділили дослідження з високою статистичною якістю їх проведення (ВЯС) та всі роботи (ЗС) – на рисунку є по 2 стовбці. У більшості досліджень реєстрували зростання ГКС та смерті від ІХС, а також від всіх захворювань серця [15]. Важливим результатом аналізу є те, що ризик смерті від ІХС при тривалому спостереженні перевищував ризик розвитку ГІМ. Це може бути пов'язане як з погіршенням своєчасної медичної допомоги хворим і виникненням більшої кількості ускладнень, які формують стійкий аритмогенний субстрат виникнення загрозливих для життя аритмій (стійкої шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків). У таких хворих при повторних епізодах ішемії легше виникають аритмії і зупинка кровообігу. Практично 30% хворих на ГІМ помирає раптово в перші години захворювання до здійснення їм медичної допомоги. У розвитку коронарних катастроф і ризику смерті має значення і місце проживання відносно зони бойових дій. Зрозуміло, що люди, які знаходилися у зоні військових операцій мали вищий, ніж в інших місцях країни, рівень стресу та його тривалості. Навіть через роки після закінчення бойових дій, перенесений стрес впливає на розвиток коронарних подій і смерті внаслідок не тільки перенесених факторів стресу, війни, але і їх наслідків. Це прогресування або розвиток цукрового діабету, дестабілізації артеріальної гіпертензії, зниження доступності лікарських засобів і можливостей системи

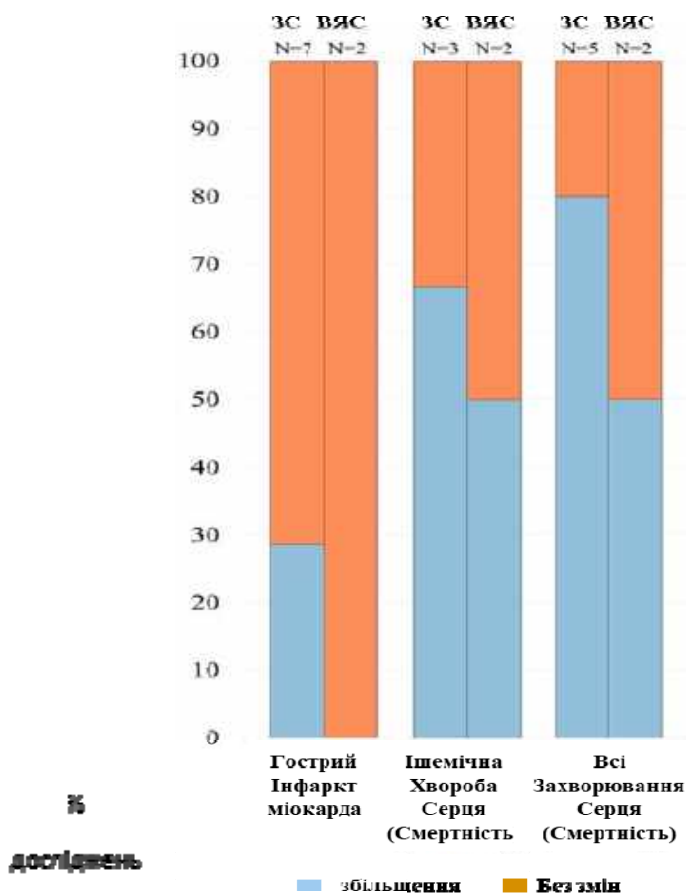


Рис. 3. Вплив збройних конфліктів на збільшення частоти реєстрації гострого інфаркту міокарда і смерті під час 3 років спостереження (адаптовано за Jawad M. et al, 2019)

охорони здоров'я, змін стилю життя (збільшення вживання алкоголю, паління і т. ін.). Підтвердженням цьому є дані ангіографічних досліджень коронарних судин у біженців із Сирії, у яких ступень перенесеного індивідуумом стресу під час війни у країні корелює з вираженістю атеросклеротичного ураження судин серця і шкалою SYNTAX, але не з традиційними факторами ризику [3].

Всі дані, які наведені вище, мають значення і для нашої країни, яка є сьогодні зоною бойових дій, а завтра може стати зоною серцево-судинних катастроф. Особливу роль у попередженні цього може стати розробка довготривалої програми допомоги хворим із дуже високим серцево-судинним ризиком і впровадження на її основі сучасних стратегій профілактики.

Війна, учасники бойових дій. Що стосується стресу та його наслідків у учасників бойових дій, то на цьому терені існує багато літератури. Саме ця група людей має найвищий ризик розвитку посттравматичних стресових розладів, які можуть супроводжувати не очікуваний, особливо у молодих, навіть без традиційних факторів серцево-судинного ризику, розвиток гострого інфаркту міокарда, порушень мозкового кровообігу. У нашій клініці ми також спостерігали молодих хворих із трансмуральним ГІМ, які вважали себе до того абсолютно здоровими і у яких він виникав після вибуху снаряду поруч, або після активних бойових дій і розвитку гострих психологічних посттравматичних розладів. Слід відзначити, що, навіть при відсутності гострих серцево-судинних ускладнень у період війни, військові та ветерани мають прискорене прогресування атеросклерозу і можливість розвитку передчасного інфаркту [10]. Крім того, у військових-чоловіків, які приймали участь у бойових діях та мають клінічні ознаки посттравматичних стресових розладів, реєструють підвищений рівень прозапальних цитокинів. При цьому лабораторні показники та критерії депресивного стану не мають кореляції між собою. Є попередні дані щодо прискореного старіння у чоловіків-військових, які перенесли всі тяготи бойових дій. За даними генетичного аналізу саме чоловіки мають скорочення життя на 3 роки, тоді як жінки-військові не мають такої тенденції [14].

Заключення. В умовах сьогодення в Україні все її населення переживає суцільний стрес під час бойових дій, переселення, повітряних атак та постійного очікування новин. Тому важливим є оцінка ризику серцево-судинних ускладнень у окремих груп населення з метою запобігання розвитку гострих ускладнень і прогресування хвороби, а також вибору оптимальної терапії.

2. Стрес, тривога та депресія: вплив на ризик розвитку раптової серцевої смерті

Зростає кількість доказів зв'язку стресу із раптовою серцевою смертю (РСС). Епідеміологічні дослідження показують, що напруження психологічного стану збільшує раптову смерть від серцевих ускладнень серед населення під час емоційно руйнівних катастроф, таких як землетруси чи війни [20]. Наприклад, у день землетрусу в Нортріджі в Лос-Анджелесі у 1994 році відбулося різке зростання кількості смертей, пов'язаних з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, а також раптових смертей – 24 раптові серцеві смерті порівняно з 4 в минулому році. Лише три з цих 24 смертей сталися через навантаження, що свідчить про вплив емоційного, а не фізичного стресу. Щоденна кількість смертей, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, знизилася протягом 6 днів після землетрусу. Подібне нетравматичне збільшення смертності було відмічено під час Іракської ракетної кризи в Ізраїлі в 1981 році. Що стосується тривоги, то загальна картина свідчить про схильність до РСС у фізично здорових популяцій (нескоригований OR = 2,44; 95% ДІ: 1,06–5,59) [5].

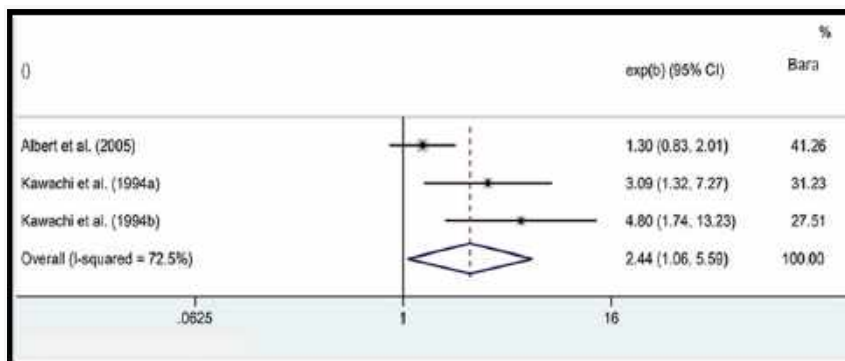


Рис. 4. Вплив тривоги та стресу на ризик РСС

Занепокоєння може частково спричинити розвиток РСС, сприяючи іншим факторам ризику, таким як серцево-судинні захворюю-

вання через такі механізми, як нездоровий спосіб життя (паління, зловживання алкоголю та зниження фізичного навантаження), метаболічні аномалії. Психічний стрес прискорює розвиток РСС, ймовірно, шляхом прямого впливу на серцеві іонні канали, які контролюють електричні властивості серця. Це може призвести до фібриляції шлуночків, аритмії, яка лежить в основі РСС. Як приклад впливу стресу на ризик розвитку РСС може бути стресовий стан 2020 року з початком пандемії COVID-19. Багато публікацій під час пандемії свідчили о зростанні випадків поза госпітальної зупинки кровообігу навіть на тлі зниження госпіталізації хворих з інфарктом міокарда. Дуже вразливою була стаття Н. Даньшан стосовно роботи 21 клініки Франції де спостерігали підвищення більш ніж на 50% розвитку позагоспітальної зупинки кровообігу [11].

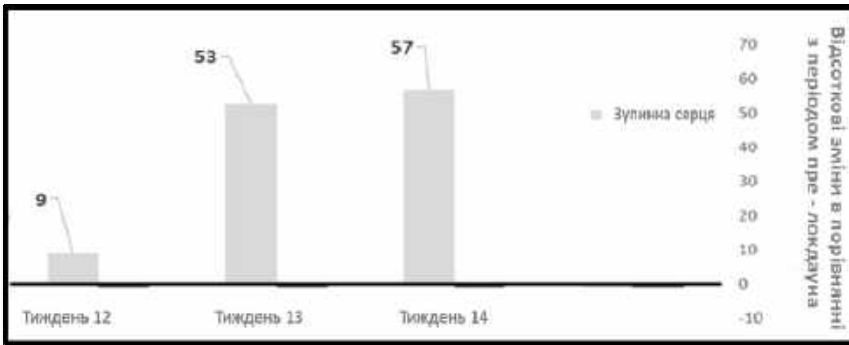


Рис. 5. Еволюція випадків зупинок серця у мережі із 21 лікарні після ініціювання загальнонаціонального локдауну у Франції (COVID-19)

Пряма інформація щодо впливу емоцій на шлуночкові аритмії отримана з досліджень пацієнтів з імплантованими кардіовертер-дефібриляторами (ІКД). Ця популяція надає унікальну можливість оцінити вплив емоцій на аритмію, оскільки, по-перше, пацієнти, як правило, здатні запам'ятовувати події, що відбувалися до удару, а по-друге, пристрій зберігає дані, що документують ритм. Досліджували терапію ІКД у популяції пацієнтів в центрі Нью-Йорку за місяці до та після атак на Всесвітній торговий центр 11 вересня 2001 року. Після цієї події спостерігалось збільшення шоків ІКД. У

той час як лише сім із 200 пацієнтів (3,5%) мали шлуночкову аритмію протягом 30 днів, що передували нападам, 16 пацієнтів (8%) зазнали шлуночкової аритмії на наступному тижні. Пік захворюваності досяг 3 доби. Подібного зростання у вересні/жовтні 2002 року не було, що свідчить про наслідки трагедії. Дослідження у Флориді виявило подібне збільшення шлуночкових аритмій у пацієнтів з ІКД після 11 вересня, підкреслюючи загальнонаціональний характер цього стресу [25].

Розглянуто безпосередньо питання про те, чи можуть емоції викликати шлуночкову аритмію у пацієнтів з ІКД. У цьому дослідженні пацієнтів просили кожного разу, коли вони отримували шок від ІКД, записувати в щоденник свою діяльність та емоції за 15 хвилин і 2 години до шоку від ІКД. Їх попросили оцінити рівень гніву та інших емоцій за 5-бальною шкалою Лайкерта, а також запитали деталі того, що вони робили. Потім їх попросили заповнити подібний щоденник через 1 тиждень у той самий час доби. Загалом зареєстровано 107 шоків у 42 пацієнтів. Більш високий рівень гніву був більш поширеним до шоку, ніж під час контрольних періодів. При аналізі рівня гніву, розділеного на 3 або вище за шкалою з 5 балів, гнів був значною мірою пов'язаний із 15-хвилинним попереднім шоком. Рівень гніву більше 3 передував 15% шоків, але був присутній лише протягом 3% контрольних періодів [27]. Шляхи, через які гнів та інші негативні емоції призводять до аритмії, погано вивчені. Кілька досліджень вивчали вплив стресу на реполяризацію шлуночків. Дослідники використовували модель стресу, це чергові медичні працівники, щоб розглянути вплив гострого симпатичного виходу на реполяризацію [24]. У цьому дослідженні жителів попросили носити монітор ЕКГ під час виклику та записувати час коли пробудили їх від сну. Інтервал QT порівнювали у стані стресу та спокою. Ця група використала метод інтерполяції для нормалізації частоти серцевих скорочень (ЧСС) і виявила, що інтервал QT відносно довший для даної ЧСС під час стресу.

Подібно до створення фізичного навантаження на біговій доріжці, психічний стрес можна створити в лабораторії різними методами. Серцево-судинні реакції на психічний стрес, що викликано в лабораторії, добре корелюють із серцево-судинною реактивністю протягом повсякденного життя. Найчастіше оцінюють вплив психічного стресу на три поверхневі показники гетерогенності реполя-

ризації, добре відомої як важливого фактора аритмогенезу [24], включаючи альтернатії зубця Т (АзТ), а також амплітуду та площу зубця Т. У цьому дослідженні 33 пацієнти з імплантованим ІКД і шлуночковими аритміями в анамнезі пройшли протокол психічного стресу, включаючи розумову арифметику та пригадування гніву. АзТ зросла з 22 на початку дослідження до 29 мкВ під час психічного стресу ($p < 0,001$). Подібне дослідження довело, що психічний стрес також збільшує АзТ, та це незалежно від проявів ішемії міокарда [28]. У продовження дослідження впливу гніву та АзТ, спробували визначити, чи АзТ, викликана гнівом у лабораторних умовах, передбачила майбутні шлуночкові аритмії (ШТ/ФШ), які потребують припинення за допомогою ІКД. У цьому дослідженні за 62 пацієнтами, які пройшли протокол психічного стресу, спостерігали протягом тривалого часу, і дані, збережені в ІКД, були переглянуті, щоб визначити частоту ШТ/ФШ, що закінчується спрацюванням ІКД. Пацієнти з аритміями, закінченими ІКД під час спостереження ($n = 10$), мали вищий АзТ, спричинений гнівом, 13,2 мкВ (9,3–16), порівняно з 9,3 мкВ (7,5–11,5; $p < 0,01$). Підводячи підсумок, АзТ, викликана гнівом, передбачала майбутні шлуночкові аритмії у пацієнтів з ІКД, припускаючи, що спричинена емоціями нестабільність реполяризації може бути одним із механізмів, що пов'язують стрес і раптову смерть [18].

Проводилась оцінка впливу психічного стресу на індуковані аритмії у пацієнтів з відомими шлуночковими аритміями та ІКД. У всіх пацієнтів була шлуночкова тахікардія (ШТ), яка була припинена антитахікардічною стимуляцією під час попередніх електрофізіологічних досліджень. Однак аритмії, викликані під час психічного стресу, були швидшими, ніж ті, що були викликані в спокої, і їх було важче припинити. У деяких випадках ідентична ШТ, яка була припинена кардіостимулятором у базовому стані, потребувала шоку для припинення під час пригадування гніву, що свідчить про те, що вегетативні зміни внаслідок гніву змінили провідність і рефрактерність ШТ.

Ці умови включають зовнішні стресори (землетруси, війни) і внутрішні стресори (гнів, страх, втрата близької людини) і емоції навіть протилежного знаку. Більшість ситуацій підтверджують перевірену часом думку про те, що збільшення симпатичної актив-

ності є проаритмічним, тоді як підвищення вагусної активності є захисним; проте, ми також покажемо та обговоримо стан, при якому винуватцем є надлишок вагусної активності. Фізіологічне обґрунтування, що лежить в основі найбільш типових ситуацій, полягає, з одного боку, у профібриляторному ефекті збільшення гетерогенності реполяризації, вторинному до вивільнення норадреналіну, а з іншого боку, у комбінованій дії ацетилхоліну на зниження частоти серцевих скорочень і антагонізацію серцевих ефектів норадреналін на шлуночковому рівні [17].

Нові дані свідчать про роль центрального контролю серцевої функції певними ділянками мозку, такими як венстромедіальна префронтальна кора, острівна кора, мигдалеподібне тіло, ядро ложа кінцевої смужки, гіпоталамус. Обсяг експериментальних досліджень для вивчення ролі психічного стресу, що провокує розвиток РСС, не повинен обмежуватися лише периферичними ефектами. Навпаки, дослідження підтвердження концепції слід поширити на весь шлях від мозку до функції серцевого іонного каналу. Мигдалеподібне тіло повинно викликати особливий інтерес, оскільки воно має вирішальне значення для обробки психічного стресу, і його діяльність вже була пов'язана з виникненням серцево-судинних подій. Вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники проектується на гіпоталамус через найбільш поширені гальмівні (гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і збудливі (глутамат) нейромедіатори в гіпокампі, мигдалині та префронтальній корі. Крім того, дослідження на щурах виявили значний дисбаланс між ГАМК і глутаматом після впливу гострого та хронічного стресу. Не так багато досліджень вивчали вплив гострого стресу на концентрацію глутамату та ГАМК у людини. Одне дослідження магнітно-резонансної спектроскопії (МРС), яке вивчало стрес за допомогою психосоціального стресора, не виявило змін у префронтальній корі. Навпаки, два інших дослідження МРС повідомили про дисбаланс між ГАМК і глутаматом після хімічно спричиненої паніки або загрози шоку, або через збільшення глутамату, або зниження ГАМК концентрації в префронтальній корі. Результатів щодо змін метаболітів, спричинених гострим стресом, все ще мало, але було припущено, що напрямок змін концентрації ГАМК після гострого стресу залежить від стресору як у гіпокампі, так і у фронтальній корі [29].

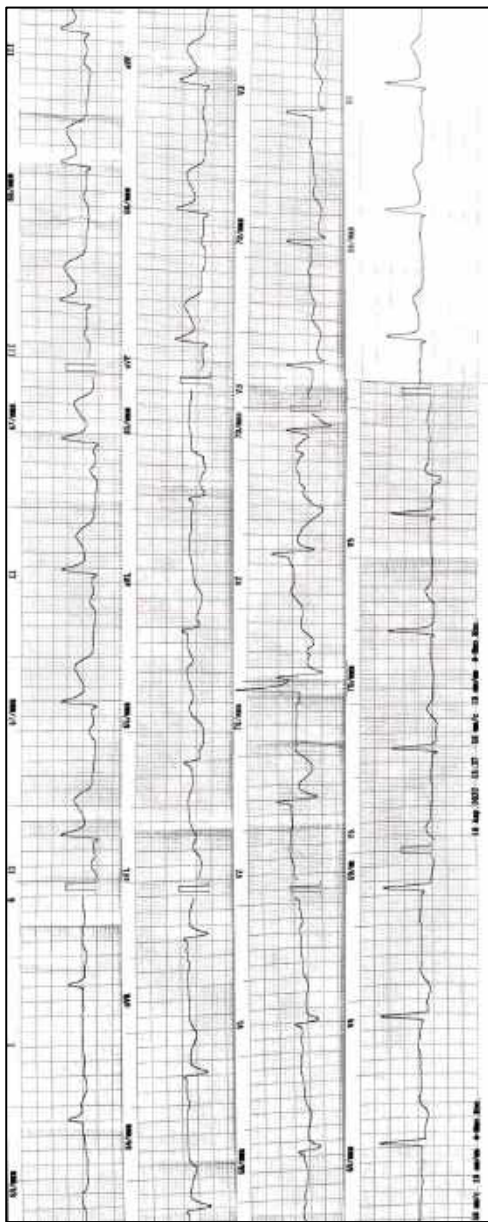
Пріоритетом є дослідження, які досліджують, чи справді пов'язані (різного роду) зміни у функціонуванні мозку, спричинені стресом, і зміни ГАМК і глутамату зі змінами ЕКГ-маркерів ризику РСС. Отже, якщо психічний стрес справді знижує концентрацію ГАМК в мигдалеподібному тілі та змінює електрофізіологію серця, майбутні дослідження мають з'ясувати, чи пов'язаний змінений ризик РСС зі змінами в ГАМК-ергічному метаболізмі на основі прийому ліків або певного генетичного профілю. Ґрунтуючись на цих висновках, фармакологічне лікування та розробка можуть бути просунуті для зниження ризику РСС (тобто ГАМК-ергічна фармакотерапія серцевих аритмій). Враховуючи властивість більшості ГАМК-ергічних препаратів викликати залежність [13, 31].

Таким чином, ці дані починають з'ясовувати патофізіологічні механізми, що зв'язують емоційний стрес і раптову смерть, добре задокументовані епідеміологічно. У пацієнтів із відомою схильністю до аритмії психологічний стрес, наприклад гнів, підвищує рівень катехоламінів, що пов'язано зі збільшенням гетерогенності реполяризації, яка вимірюється АзТ, та, як відомо, пов'язана з аритмогенезом. Гнів дійсно викликає поліморфні, потенційно небезпечні для життя аритмії у пацієнтів з ІКД, завершуючи шлях від емоцій до аритмії. Це також пов'язано зі збільшенням гетерогенності реполяризації, вторинному до вивільнення норадреналіну, та комбінованій дії ацетилхоліну на зниження ЧСС і зниження ефектів норадреналіну [6]. Патологічний вплив значного дисбалансу між ГАМК і глутаматом після гострого та хронічного стресу з порушенням функціонування вентромедіальної префронтальної кори, острівної кори, особливо мигдалеподібного тіла, ядра ложи кінцевої смужки та гіпоталамусу [19].

3. Клінічний випадок: гострий інфаркт міокарда і зупинка кровообігу у хворого в умовах воєнного стану

Пацієнт Б., 77 років, був доставлений у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічно та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України» 10.04.2022 каретою швидкої допомоги зі скаргами на біль за грудиною, загальну слабкість. Захворів гостро за 4 години до госпіталізації, коли без видимих причин відчув інтенсивний біль в грудній клітці, якій віддавав в нижню щелепу та супроводжувався різкою пітливістю. Раніше болі ангінозного характеру не турбували, ішемічна хвороба серця не діагностувалася. В анамнезі не було артеріальної гіпертонії, цукрового діабету чи дисліпідемії. Пацієнт не палив, до початку війни мав регулярні фізичні навантаження. Родинний анамнез не обтяжений. Весь час після початку війни пацієнт перебував у м. Києві та зі слів родичів знаходився у пригніченому настрої. При поступленні свідомість ясна, пацієнт адекватний, орієнтований в просторі та часі. Загальний стан оцінений як середнього ступеня важкості, гемодинамічно стабільний. АТ – 140/95 мм рт. ст., ЧСС – 100 уд. за хв., SpO_2 – 93%. Діяльність серця ритмічна, тони помірно приглушені, додаткових тонів, шумів не виявлено. В легенях вологі хрипи не вислуховувалися (Killip I). На ЕКГ зареєстрований синусовий ритм з ЧСС – 100 уд. за хв. Відмічений підйом сегменту ST до 5–7 мм у відведеннях II, III, aVF та дискордантна депресія ST у відведеннях I, aVL, V1–V4 (рис. 6).

Виставлено попередній діагноз ГКС із стійкою елевацією сегмента ST, пацієнт поміщений під моніторне спостереження. Відповідно до рекомендацій оксигенотерапія при ГКС повинна проводитися тільки у разі значущої гіпоксемії ($SpO_2 < 90\%$, $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) Рутинне призначення кисню хворим на ГКС та сатурацію $SpO_2 \geq 90\%$ за даними пульсоксиметрії не рекомендовано. На догоспітальному етапі (швидка допомога) хворий отримав 250 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 300 мг клопідогрелю та нефракціонований гепарин (НФГ) 5000 Од внутрішньовенно. При госпіталізації прийнято рішення про проведення коронарорентрикулографії (КВГ) та ургентної реваскуляризації міокарда. Антитромботична терапія хворого підсилена за



*Рис. 6. ЕКГ хворого при поступленні в стаціонар.
 Ритм синусовий, правильний. ЧСС – 100 уд. за хв.
 Підйом сегменту ST до 5–7 мм у відведеннях II, III, aVF
 та дискордантна депресія ST у відведеннях I, aVL, V1-V4.
 Артефакти у відведенні V2*

рахунок додаткового призначення тикагрелору у навантажувальній дозі 180 мг. В даний час тикагрелор або прасугрель на додаток до аспірину розглядаються як препарати вибору у пацієнтів зі STEMI (ІМ з елевацією сегмента ST), яким планується проведення реваскуляризації. Відповідно до рекомендацій антикоагулянтна терапія показана всім пацієнтам під час проведення первинного ЧКВ, причому пріоритетним є використання нефракціонованого гепарину (клас I, рівень C), еноксапарину (клас ІІа, рівень А) або бівалірудину (клас ІІа, рівень А). Нашому пацієнту антикоагулянти не призначали, оскільки він отримав НФГ догоспітально.

При вступі до стаціонару пацієнт також отримав 40 мг пантопразолу для профілактики шлунково-кишкових кровотеч на тлі потрійної антитромботичної терапії та 80 мг аторвастатину. Загальний час затримки на етапі ВРІТ склав 26 хвилин, після чого пацієнт був доставлений в катететризаційну лабораторію. Таким чином загальний час від початку больового синдрому до катететризації склав приблизно 4 години 40 хвилин.

За даними КВГ, ліва коронарна артерія мала звивистий характер, але без гемодинамічно значущих стенозів (рис. 7). Виявлена тромботична оклюзія проксимального відділу великої за діаметром правої коронарної артерії (ПКА).

З метою реваскуляризації проведена серія балонних ангіопластик ПКА, які не привели до відновлення кровотоку. Наступним кроком була спроба проведення тромбаспірації з ПКА з одночасним підсиленням антитромботичної терапії шляхом повторних внутрішньокоронарних болюсів та внутрішньовенної інфузії ептіфібатиду. Вилучена велика кількість тромботичних мас з ПКА. Але, не зважаючи на інтенсивну антитромботичну терапію (догоспітально – АСК 250 мг, клопідогрель 300 мг, НФГ 5000 Од; при поступленні – тикагрелор 180 мг, під час втручання – НФГ 10 000 Од, ептіфібатид – болюс 180 мкг/кг, інфузія 2,0 мкг/кг/хв.), у хворого спостерігали повторні тромботичні оклюзії ПКА та тромбоутворення на кінці катетера (рис. 8).

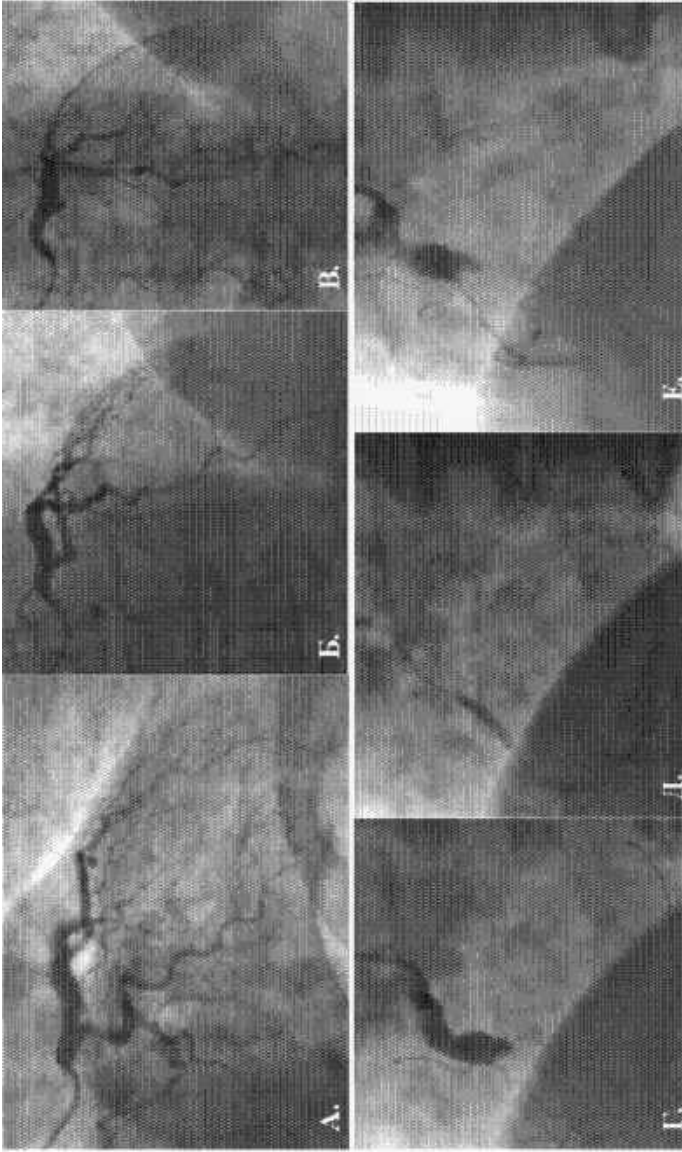


Рис. 7. Дані коронарентрикулографії.

А, Б, В – Ліва коронарна артерія у різних проекціях. Звужений характер артерії без гемодинамічно-значущих стенозів. Г – ангіографія правої коронарної артерії – тромботична оклюзія проксимального сегменту. Д – проведення серії балонних ангіопластик та тромбоаспірації.

Е – кінцевий результат, кровоток в ПКА не відновлений

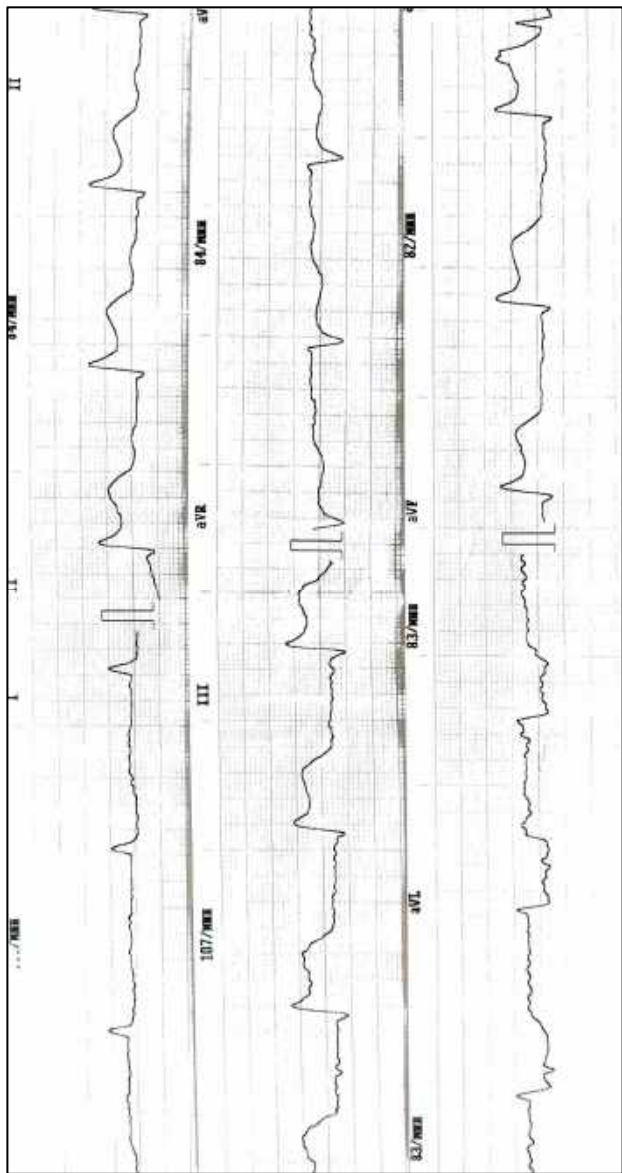


Рис. 8. Тромб на кінці катетера

Під час спроб реканалізації ПКА у хворого трічі спостерігалася зупинка кровообігу через розвиток фібриляції шлуночків, що потребувало проведення реанімаційних заходів. Після дефібриляції у пацієнта реєстрували епізоди повної атріовентрикулярної блокади з ЧСС біля 30–35 ударів за хвилину, був встановлений тимчасовий штучний водій ритму.

Після спроби ревазуляризації пацієнта повернули у ВРІТ. На момент переводу АТ – 125/70 мм рт. ст., ЧСС 85 ударів за хвилину. Ознаки гострої лівошлуночкової недостатності Killip II (поодинокі вологі хрипи у нижніх відділах легень), SpO_2 – 96%. На ЕКГ – ритм синусовий правильний. ЧСС – 85 ударів за хвилину. Зберігається атріовентрикулярна (АВ) блокада I ст., періодами II ст. Штучний водій ритму режимі «за потребою». Зберігається підйом сегмента ST у II, III, aVF та дискордантна депресія ST у відведеннях I, aVL, V1–V4. Стандартні відведення ЕКГ представлені на рис. 9.

Хворому продовжений прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (тікагрелор + аспірин), пантопразолу, аторвастатину, протестовані стартові дози інгібіторів АПФ. Призначений еноксапарин у лікувальній дозі у зв'язку з високим тромботичним ризиком та відсутністю стентування (перша доза через 4 години після закінчення ревазуляризації). У зв'язку з покращенням АВ провідності та ішемічним механізмом розвитку АВ-блокади пацієнту також призначені тестові дози метопрололу (на фоні штучного водія ритму в режимі



*Рис. 9. Стандартні відведення ЕКГ після спроби реваскуляризації.
Ритм синусовий, правильний. ЧСС – 85 уд. за хв. АВ блокада I ст.
Підйом сегменту ST до 5 мм у відведеннях II, III, aVF та дискордантна депресія ST
у відведеннях I, aVL. Артефакти у відведенні aVF.*

«за потреби»). При моніторингу ЕКГ на першу добу захворювання зафіксований розвиток пароксизму фібриляції передсердь тривалістю до 30 хвилин. Ритм відновився без додаткового втручання (метопролол почали тестувати до розвитку пароксизму).

Подальший перебіг гострого ІМ пройшов без ускладнень. По даним ехокардіографії на 5-у добу захворювання у пацієнта відмічалася акінезія задньої стінки ЛШ, гіпокінезія базальних відділів задньої частини міжшлуночкової перетинки та вільної стінки правого шлуночка (TAPSE – 8 мм). При цьому ФВ ЛШ становила 47,5%.

Антикоагулянтна терапія відмінена на 6-у добу. У зв'язку з одним пароксизмом фібриляції передсердь незначної тривалості, який виник на першу добу захворювання на фоні ішемії міокарда, подальша антикоагулянтна терапія не проводилася. Після виписки пацієнту рекомендований прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (аспірин 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 рази на день), периндоприлу, бісопрололу, аторвастатину та пантопразолу.

Таким чином, представлений клінічний випадок репрезентує хворого, у якого психологічний стрес, пов'язаний з війною, був чи не єдиним фактором ризику гострого інфаркту міокарда. При цьому розвиток інфаркту відбувався на фоні патологічної гіперкоагуляції, яка не дозволила провести реканалізацію та відновити кровотік у інфаркт-обумовлюючій коронарній артерії.

Стрес – це складний біологічний процес, який включає численні нейрогуморальні механізми, кожен з яких потенційно впливає на гемостаз (рисунок 10). Індукована стресом нейроендокринна реакція викликає підвищення в'язкості крові, гемоконцентрацію та збільшення напруги зсуву ендотелію, що відіграє ключову роль у ініціації каскаду згортання крові. За рахунок вивільнення адреналіну та норадреналіну в умовах стресу відбувається вазоконстрикція та додаткова активація тромбоцитів і ендотеліальних клітин. Кортизол має неоднозначний вплив на систему згортання крові. При нетривалому призначенні кортикостероїдів відмічали зниження вірогідності ТЕЛА у пацієнтів високого ризику (після травм, хірургічного втручання), втім тривале збільшення продукції кортизолу здатне суттєво підвищувати схильність до тромбоутворення та зменшує фібринолітичний потенціал крові [7].

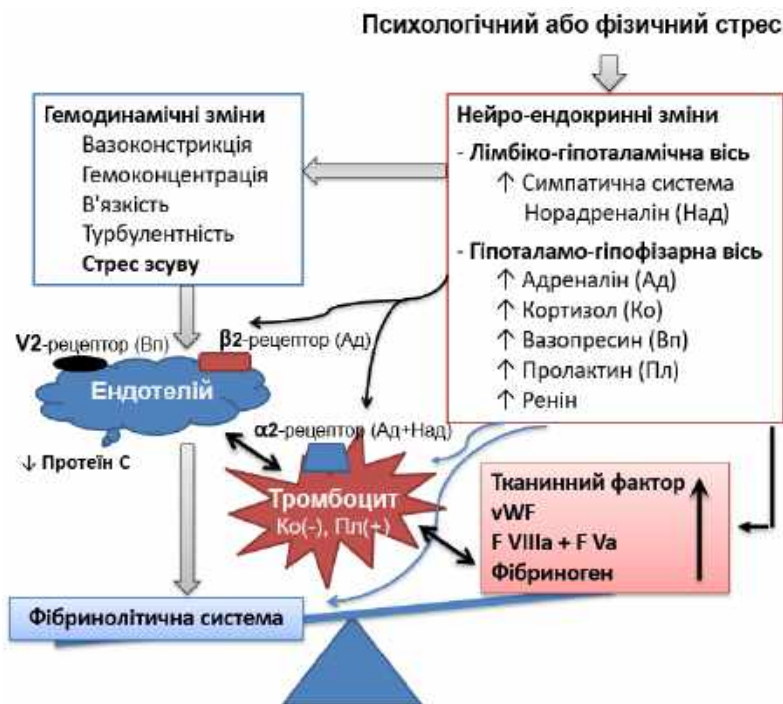


Рис. 10. Вплив стресу на процеси згортання крові та механізми тромбоутворення (Адаптовано з Ventur OS, et al. [7])

Список використаної літератури

1. Akosile W., Colquhoun D., Young R., Lawford B., Voisey J. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: A meta-analysis. // Australas. Psychiatry. 2018; 26:524–530. doi: 10.1177/1039856218789779
2. Allegra G, Mostashari G, Rothman, Milano P, Dennis G. Cochrane Cardiac Events in New Jersey After the September 11, 2001, Terrorist Attack.// Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine. 2005; 82 (3): 358-63. doi:10.1093/jurban/jti0870).
3. Al-Makhamreh H, Alkhulaifat D, Al-Ani A, et al. The Impact of War-Related Stress on Coronary Artery Disease Severity in War Survivors: A SYNTAX Study. // Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(6):3233. doi: 10.3390/ijerph18063233

4. Batelaan N. M, Seldenrijk A, van den Heuve O. A, et al. Anxiety, Mental Stress, and Sudden Cardiac Arrest: Epidemiology. // Possible Mechanisms and Future Research Fronter in Psychiatry. 2022; 12, 813518.
5. Bazoukis G, Tse G, Naka R, et al. Impact of major earthquakes on the incidence of acute coronary syndromes – A systematic review of the literature. // Hellenic J Cardiol. 2018; 59(5):262-267. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.05.005
6. Bedse G, Romano A, Tempesta B, et al. Inhibition of anandamide hydrolysis enhances noradrenergic and GABAergic transmission in the prefrontal cortex and basolateral amygdala of rats subjected to acute swim stress // J Neurosci Res. 2015;93(5):777-787.
7. Bentur OS, Sarig G, Brenner B, Jacob G. Effects of Acute Stress on Thrombosis // Semin Thromb Hemost. 2018 Oct; 44(7):662-668.
8. Chatignoux E, Gabet A, Moutengou E, Pirard P, Motreff Y, Bonaldi C, Oli? V. The 2015 and 2016 terrorist attacks in France: was there a short-term impact on hospitalizations for cardiovascular disease? // Clin Epidemiol. 2018; 10:413-419. doi: 10.2147/CLEP.S154492
9. Cohen B, Edmondson D, Kronish I. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease // Am. J. Hypertens. 2015; 28(11):1295-302. doi: 10.1093/ajh/hpv047
10. Crum-Cianflone N, Bagnell M, Schaller E, et al. Impact of Combat Deployment and Posttraumatic Stress Disorder on Newly Reported Coronary Heart Disease Among US Active Duty and Reserve Forces. // Circulation. 2014; 129(18):1813-1820. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005407
11. Danchin N, Marijon E. COVID-19 pandemic: preventing hospital myocardial infarction admissions or preventing acute myocardial infarction altogether? // Heart. 2021; 107 (6): 436-437.
12. Fioranelli M, Bottaccioli A, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocca M. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based // Front Immunol. 2018; 9:2031. doi: 10.3389/fimmu.2018.02031
13. Houtepen LC, Sch?r RR, Wijnen JP, et al. Acute stress effects on GABA and glutamate levels in the prefrontal cortex: A 7T ¹H magnetic resonance spectroscopy study // Neuroimage Clin. 2017;14:195-200
14. Howard JT, Janak JC, Santos-Lozada AR, et al. Telomere Shortening and Accelerated Aging in US Military Veterans.// Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(4):1743. doi: 10.3390/ijerph18041743
15. Jawad M, Vamos E, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. // Heart. 2019; 105(18):1388-1394. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314459
16. Kloner RA, Leor J, Poole WK, Perritt R. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles

County, California. // *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1174–1180. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00281-7

17. La Rovere MT, Gorini A, Schwartz PJ. Stress, the autonomic nervous system, and sudden death. *Auton Neurosci.* 2022;237:102921

18. Lampert R, Shusterman V, Burg M, et al. Anger-induced T-wave alternans predicts future ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(9):774-778.

19. Lampert R. Emotion and sudden cardiac death // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):723-725.

20. Leor J, Poole WK, Kloner RA, et al. Sudden cardiac death triggered by an earthquake // *Engl. J. Med.* 1996;334: 413–419.

21. Lindqvist D, Wolkowitz O, Mellon S et al. Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress.// *Brain Behav Immun.* 2014; 42:81-88 doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.003

22. Meisel S R, Kutz I, Dayan K I, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. // *Lancet.* 1991; 338(8768):660-661.

23. Nmezi NA, Turkson-Ocran RA, Tucker CM, Commodore-Mensah Y. The Associations between Depression, Acculturation, and Cardiovascular Health among African Immigrants in the United States.// *Int J Environ Res Public Health Actions.* 2022; 19(11):6658. doi: 10.3390/ijerph19116658

24. Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans // *Circulation.* 2002;105(7):837-842.

25. Shedd OL, Sears SF Jr, Harvill JL et al. The World Trade Center attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New York City // *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1265-1267.

26. Smith A, O'Donnel M., Lamelas P., Koon T., Rangarajan S., Yusuf S. INTERHEART Investigators Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction // *Circulation.* 2016; 134(15):1059-1067. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142

27. Stopper M, Joska T, Burg MM, et al. Electrophysiologic characteristics of anger-triggered arrhythmias // *Heart Rhythm.* 2007;4(3):268-273.

28. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, White H, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038

29. Tse YC, Nath M, Larosa A, Wong TP. Opposing Changes in Synaptic and Extrasynaptic N-Methyl-D-Aspartate Receptor Function in Response to Acute and Chronic Restraint Stress // *Front Mol Neurosci*. 2021;14:716675.

30. Von K?nel R, Meister-Langraf R, Fux M, et al. Prospective association between pro-inflammatory state on admission and posttraumatic stress following acute coronary syndrome // *Gen Hosp Psychiatry*. 2022; 74:58-64. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2021.12.003

31. Zwanzger P, Zavorotnyy M, Gencheva E, et al. Acute shift in glutamate concentrations following experimentally induced panic with cholecystokinin tetrapeptide--a 3T-MRS study in healthy subjects // *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1648-1654.

СТРЕС ТА ПАТОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ. ІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

М. Ю. Соколов

Основоположником вчення про стрес був Ганс Сельє [12], який встановив, що при дії різних подразників на організм виникає універсальна відповідь, яка призводить до збільшення здатності організму ефективно реагувати в умовах, які вимагають зростання ресурсів, щоб впоратися з обставинами. Розрізняють три фази стресової реакції.

Стадія тривоги. На стадії реакції тривоги сигнал лиха посиляється в гіпоталамус. Гіпоталамус забезпечує вивільнення глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди запускають викид адреналіну та кортизолу (рис. 1). Адреналін дає людині заряд енергії: збільшується частота серцевих скорочень, артеріальний тиск підвищується, рівень глюкози також підвищується. Ці фізіологічні зміни регулюються симпатичною частиною вегетативної нервової системи. Надниркові залози починають активно виробляти підвищену кількість кортизолу і перебувають у стані гіперфункції.

Стадія опору. Під час стадії опору організм намагається протидіяти фізіологічним змінам, що сталися під час стадії тривожної реакції. Стадія опору регулюється парасимпатичною частиною вегетативної нервової системи. Парасимпатична нервова система намагається повернути тіло в норму: зменшується кількість кортизолу, що виробляється, частота серцевих скорочень і артеріальний тиск починають повертатися до норми. Рівень опірності організму значно вищий за звичайний. На цій стадії здійснюється збалансо-

ване витрачання адаптаційних ресурсів. Якщо стресова ситуація закінчується, на етапі опору тіло повертається до нормального стану. Однак, якщо стресогенний фактор залишається, організм залишається насторожі, щоб боротися з його проявами. Надниркові залози адаптуються до цієї стадії, вже використовуючи механізм, званий «захоплення прегненолону». Прегненолон є метаболітом холестерину і є вихідною хімічною речовиною для виробництва як кортизолу, так і статевих гормонів, включаючи тестостерон. При зміні метаболізму прегненолону рівень тестостерону, що виробляється в організмі, знижується.

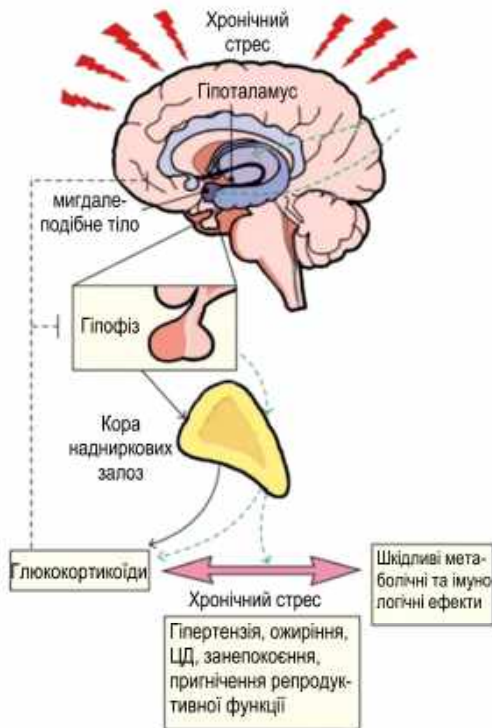


Рис. 1. Принципова схема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (пояснення в тексті)

Стадія виснаження. На цьому етапі стрес зберігається протягом тривалого періоду. Організм починає втрачати здатність боротися зі стресором та зменшувати його шкідливий вплив, оскільки виснажується вся адаптивна здатність. У цій стадії надниркові залози більше не здатні адаптуватися до стресу і вичерпали свої функціональні можливості. Якщо стрес продовжує впливати й надалі, виснажуються запаси кофакторів, які необхідні для виробництва кортизолу, внаслідок чого організм розриває механізм шунтування прегненолону.

Найважливіші гормони, що формують стресову реакцію – це адреналін та норадреналін. Їх синтезує симпатична нервова система. Інший важливий клас гормонів реакції на стрес називають глюкокортикоїдами, з них найбільш відомий гормон кортизол. Кортизол допомагає організму вистояти у стресовій ситуації. Група глюкокортикоїдних гормонів виробляється наднирковими залозами, і їхня дія часто схожа на дію адреналіну. Адреналін починає діяти протягом декількох секунд, а глюкокортикоїди підтримують його дію від кількох хвилин до кількох годин. Управління гормонами перебуває у зоні відповідальності мозку (рис. 1).

Під час стресу підшлункова залоза починає виробляти гормон глюкагон. Коктейль із глюкокортикоїдів, глюкагону та секретії симпатичної нервової системи підвищує рівень глюкози в крові. Глюкоза забезпечує необхідну реакції на стрес енергією. Активуються також інші гормони. Гіпофіз виробляє пролактин, який, крім інших ефектів, сприяє пригніченню під час стресу репродуктивної функції (рис. 1). Гіпофіз та мозок також виробляють особливий клас ендогенних ендорфінів та енкефалінів, які, серед іншого, пригнічують відчуття болю. Нарешті, гіпофіз збільшує синтез вазопресину, що регулює рівень рідини в організмі, що відіграє важливу роль реакції серцево-судинної системи на стрес.

У відповідь стрес активуються деякі залози, а різні гормональні системи під час стресу пригнічуються. Знижується секреція різних гормонів репродуктивної системи, таких як естроген, прогестерон та тестостерон. Вироблення гормонів, пов'язаних із функцією зростання (наприклад, гормону соматотропін), також пригнічується, як і вироблення інсуліну, гормону підшлункової залози, який у нормальних умовах допомагає організму накопичувати енергію, щоб використовувати її пізніше. Ці факти говорять про прямий зв'язок

між стресом і такими захворюваннями як цукровий діабет, порушення функціонування репродуктивної системи, серцево-судинних захворювань, різних залежностей [26].

Людський організм є «досконалою», свого роду, системою, яка пристосована до життя в найскладніших умовах та адаптується дуже добре. Чому тоді виникають такі зриви цієї адаптації? Наприклад візьмемо регуляцію артеріального тиску. Справа в тому, що існує функціональна система, яка забезпечує підтримку артеріального тиску на оптимальному рівні. В організмі існують численні рецептори, які визначають значення життєво важливих параметрів. Наприклад, є барорецептори, що визначають величину артеріального тиску. Їхньою функцією є інформування центрів головного мозку про величину артеріального тиску на даний момент. Чи можливе підвищення артеріального тиску в природному середовищі? Звісно. Фізичне навантаження, близькість хижака тощо. Але ці підйоми артеріального тиску є епізодичними. Вони мають короткочасний характер. Тут же включаються депресорні механізми, які знижують кров'яний тиск. Що ж відбувається, якщо організм тривалий час перебуває у стані емоційного перенапруги? Логічно, що тиск підвищується надовго і при цьому виникає адаптація барорецепторів. Ті самі рецептори, які знаходяться в наших судинах, звикають до високого значення величини артеріального тиску. І проблема в тому, що якщо у людини тривало підвищено артеріальний тиск і барорецептори адаптуються, то потім людина може скільки завгодно довго відпочивати, але барорецептори не відновлять свою функцію, вони так і залишаться несприйнятливими до високого артеріального тиску.

Стрес, пов'язані з військовими діями, грає найважливішу, як соціальну, так і медичну роль. Перебуваючи у стані стресу, організм спочатку мобілізує потім, згодом, втрачає можливість до швидкої адаптації до стресу. За період з 1989 по 2015 роки було проведено спостереження за 1.500.000.000 людей, які були тією чи іншою мірою на території військових конфліктів. Абсолютна кількість тих, хто пережив війну, не змінюючи свого місця проживання, хто не іммігрував і страждав від посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та депресії у багато разів вищий (60:1), ніж кількість біженців, які страждали від тих самих розладів [21]. Іншими словами, кількість людей, які постраждали від ПТСР, у багато разів вища,

ніж ми припускаємо розглядаючи кількість переселених сімей та людей, які вимушено іммігрували внаслідок воєнних дій [21].

Не вдаючись у деталі психіатрії та емоційних розладів, а повернувшись до нормальної або патологічної фізіології стає очевидним, що гіпоталамо-гіпофізарні надниркові зв'язки (рис. 1) забезпечує нам певну адаптацію до стресових умов зовнішнього середовища до певного моменту, потім настає фаза всього перетворюється на симптоматичну течію, передусім серцево-судинних захворювань. Збільшується кількість пацієнтів із симптомами гострих коронарних синдромів (ОКС), враховуючи складнішу логістичну систему у воєнний період, госпіталізація проводиться із суттєвим запізненням і, як наслідок пізньої діагностики, до клініки надходять складніші пацієнти.

Основною причиною дестабілізації пацієнтів з коронарним атеросклерозом – запальні та деструктивні процеси в атеросклеротичній бляшці, які на фоні другої та третьої фази стресу, активуються швидше з більш негативними наслідками для пацієнтів. Для ефективного вирішення питання лікування пацієнтів з ГКС необхідно правильно оцінити стан атеросклеротичної бляшки, роль ендотелію, варіанти зростання та розвитку атеросклеротичної бляшки в умовах «хронічного» стресу.

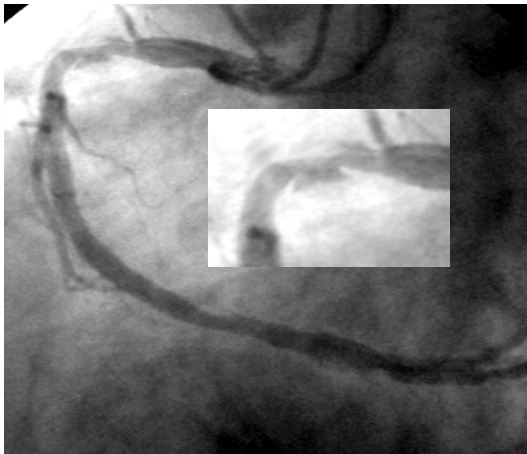


Рис. 2. Коронарограма хворого з виразкою бляшки в проксимальному сегменті ПКА (пояснення у тексті)

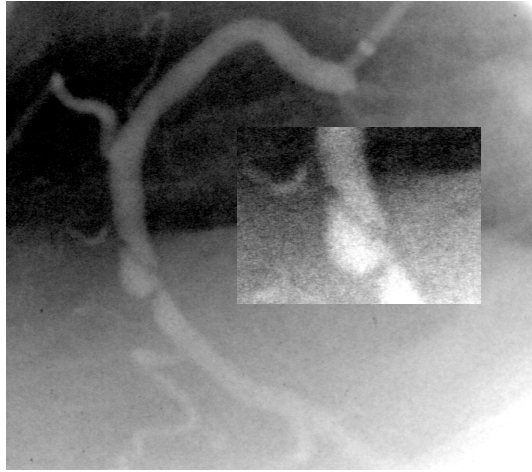


Рис. 3. Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середньому сегменті ПКА («порожнена бляшка»)

Стан ендотелію над атеросклеротичними бляшками. Експериментальні атероми, отримані в результаті генетичного порушення ліпідного обміну, так і гіперліпідемічної дієти, на початку свого розвитку не втрачають безперервності ендотеліального покриття (цілості ендотелію). Але надалі розвиток бляшки призводить до локальної втрати ендотелію з відкладенням тромбоцитів, одним шаром покривають незахищену сполучнотканинну матрицю. Ендотеліальна цілість не може бути визначена, якщо після смерті негайно не проводили перфузії судини. Докази того, що втрата ендотелію є загальною для атеросклеротичних бляшок, були отримані при дослідженні сердець людей, які були взяті після трансплантації, з використанням методики негайної перфузії коронарного русла. Звичні способи морфологічного дослідження ендотеліальної цілості у місці атеросклеротичної бляшки не дають реального результату.

Атеросклеротичні бляшки та тромбоз. У незміненій артерії інтактне ендотеліальне покриття запобігає контакту тромбоцитів із субінтимальними компонентами, такими як колаген, фактор von Willebrand та фібринектин, які є стимуляторами тромбоцитарної агрегації. При використанні експериментальних моделей було до-

ведено, що порушення цілості ендотелію відіграє роль розвитку тромбозу за наявності певних умов. У ході експериментальних досліджень було встановлено, що зростання тромбу залежало від рівня кровотоку та кількості наявної в області бляшки сполучної тканини без ендотеліального захисту; чим глибше пошкодження інтими, тим вище ймовірність тромбоутворення, а в клінічній практиці – чим глибша і триваліша диссекція, тим вища ймовірність тромбозу.

В одному з досліджень з вивчення структури бляшок (166 коронарних тромбозів на посмертних коронарограмах) встановлено, що у 42 (25,3%) випадках інтиму, що покриває стеноз, виглядала інтактною. У більшості (74,7%) бляшок, покритих тромбами, виявляли щілини та розриви інтими з подальшим глибоким ушкодженням. У тих тромбах, у місцях утворення яких не спостерігалось розривів бляшок, виявляли втрату ендотеліального покриття, наявність великої кількості макрофагів, які більш поверхово прилягають до інтими на тлі субтотальних стенозів. Однак щілини у бляшці, що викликає тромбоз, часто відбувається в тих випадках, коли початковий стеноз має незначні розміри і часто не є гемодинамічно значущим. Цей факт знайшов підтвердження у клінічних дослідженнях, у яких коронарографію виконували за кілька тижнів чи місяців до гострого ІМ.

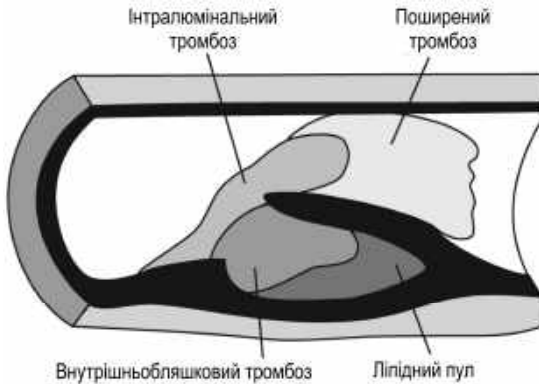


Рис. 4. Схема послідовних стадій утворення внутрішньосудинного тромбу (пояснення у тексті)

Відмінності між двома формами коронарних тромбів – поверхневих, розташованих на інтактній бляшці, та глибоких, спричинених щілиноутворенням, – описані багато років тому. Глибокі пошкодження інтими, при яких розриви майже досягають медії судини, відрізняються від поверхневих пошкоджень інтими за двома значними параметрами: 1) при глибокому пошкодженні незахищеним від тромбоцитів виявляється велика кількість колагену, що призводить до утворення тромбів великих розмірів; 2) такі тромби утворюються спочатку усередині самої бляшки. Ця маса внутрішньоінтимальних тромбів може змінити конфігурацію бляшки, раптово збільшуючи її розмір, що викликає місцеве зниження кровотоку, і потенційно сприяючи подальшому тромбозу (вже всередині артеріального просвіту). Розриви інтими та відкладення тромбів можуть індукувати місцевий артеріальний спазм, що призводить до ще більшого зниження кровотоку.

Пошкодження інтими – від тріщин і щілин малих розмірів до виразки коронарних великих бляшок – можна спостерігати під час проведення коронарографії (рис. 2, 3). Процес щілиноутворення, розриву, розтріскування, виразки бляшок описаний ще в 1926 [1, 2]. Сучасні дослідження доводять, що ексцентричні стенози, що спостерігаються на посмертних коронарограмах та мають нерівні контури та внутрішньопросвітні дефекти наповнення, є зруйнованими бляшками. Незабаром стало ясно, що подібні ознаки можна виявити на коронарограм пацієнтів з ІМ, нестабільною стенокардією, а також у хворих, реанімованих при кардіогенному шоку.

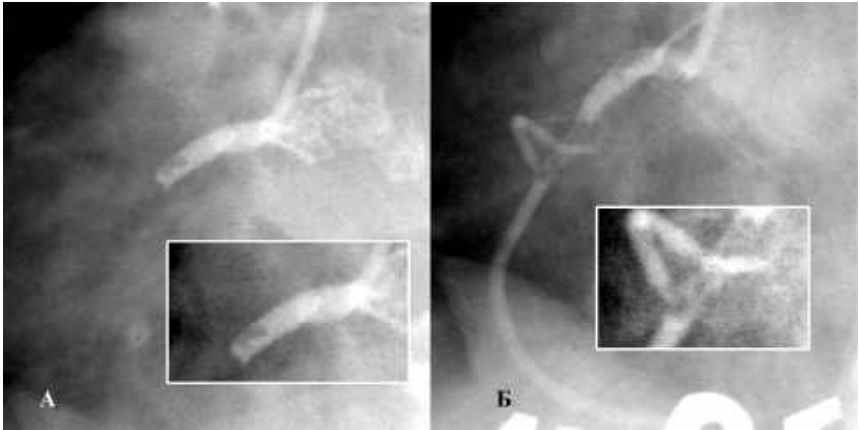
Патогістологічні дослідження хворих, які померли від коронарного атеросклерозу, дозволили ідентифікувати три стадії тромбозу, пов'язаного із щілиноутворенням. У ранній стадії спостерігається розрив інтими, що зв'язує просвіт артерії з багатою ліпідами бляшкою, що призводить до утворення тромботичних мас усередині інтими. Такі тромби ще є внутрішньопросвітними. Наступний етап розвитку тромбу пов'язаний з випинання тромботичних мас у просвіт артерії (рис. 4).

Внутрішньосудинний тромботичний компонент є пристіночним і в зоні тромбу все ще зберігається антеградний кровотік. Подібні пристінкові тромби можна діагностувати за життя за допомогою ангіоскопічного дослідження у хворих з нестабільною стенокардією.

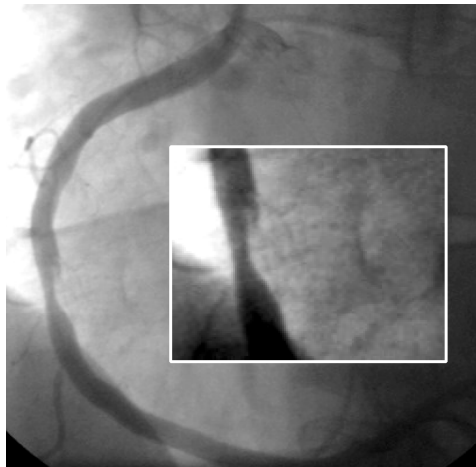
єю, а також визначити на коронарограмах як внутрішньопросвітні дефекти наповнення поблизу стенозів з нерівними контурами або краями, що нависають (тип II) при нестабільній стенокардії та ІМ. В останній стадії процесу, яка не є неминучою при розриві бляшки, внутрішньопросвітний тромб стає оклюзуючим. У пристіночному компоненті внутрішньопросвітного тромбу, коли він закриває щілину бляшки, міститься більше фібрину, ніж тромбоцитів, і фактично відсутні клітини червоної крові. Оклюзуючий компонент внутрішньопросвітного тромбу, особливо якщо він має дистальне продовження, сформований з фібринової мережі, яка обплутує велику кількість еритроцитів і лише незначне – тромбоцитів. Пристінкові тромби, що не оклюзують, є причиною дистальної емболії малими тромбоцитарними тромбами як у експериментальних тварин, так і у людей. Ці ембол завжди знаходяться в басейні тієї артерії, яка містить розщеплену бляшку. Є дані клінічних досліджень, отримані за допомогою радіомаркування як фібриногену, так і тромбоцитів, що доводять, що розростання тромбу продовжується після початку формування ІМ.

Ангіографічне дослідження при ІМ дозволяє спостерігати трансформацію тромбів від пристінкових до оклюзивних, і навпаки. При проведенні серійного ангіографічного дослідження при успішній тромболітичній терапії тромбу в оклюзованій артерії спочатку відбувається швидке відновлення антеградного кровотоку в зоні крайових тромботичних мас (рис. 5А, Б), що знаходяться всередині просвіту. Після повного усунення внутрішньопросвітного тромбу на місці тромботичної оклюзії виявляють розщеплену бляшку з нависанням фрагментів стенозу та нерівними контурами (рис. 6). Це саме та морфологічна освіта, яка викликала агрегацію та утворення тромбу. І саме ця бляшка може призвести до реінфаркту або розвитку постінфарктної стенокардії на етапах реабілітації хворого.

Проте залишається незрозумілим, як оцінити вплив тромболітика чи первинної ангіопластики на інтрамуральні тромби (рис. 7). У випадках, коли значна частина тромбу є інтраінтимальною, просвіт судини значно стискається ззовні або піднімається інтимальний клапан (що перешкоджає кровотоку), який складно усунути за допомогою первинної ПТКА та ще складніше лізувати тромболітиком. Однак первинне коронарне стентування під час гострого ІМ може вирішити цю проблему.



*Рис. 5. Коронарограма хворого на гострим ІМ.
Тромботична оклюзія проксимального сегмента ПКА на початок
проведення внутрішньокоронарного фібринолізусу – А; коронарограма
хворого в період проведення внутрішньокоронарного фібринолізусу
з руйнуванням тромботичних мас у крайовій пристінковій ділянці – Б
(пояснення у тексті)*



*Рис. 6. Коронарограма хворого з ознаками розтріскування
атероматозної бляшки (пояснення у тексті)*



Рис. 7. Коронарограма хворого із внутрішньобляшковим розташуванням тромбу та контрастуванням внутрішньої частини бляшки. Люмінальний кровотік не блокований (пояснення у тексті)

У випадках, коли тромболізіс комбiнували з ангіопластикою (можливе проведення рятувальної або негайної ПТКА, див. далі), можливе утворення великих субінтимальних гематом, що стискають просвіт судини зовні. Можливо, що в деяких випадках саме цей фактор знижує ефективність рятувальної ангіопластики після невдалого тромболізісу та призводить до ішемічних ускладнень при проведенні негайної ПТКА після успішного тромболізісу.

Ускладнений ріст атеросклеротичної бляшки.

Руйнування бляшки. При патологоанатомічному дослідженні коронарних артерій осіб із коронарним атеросклерозом, які померли від некоронарогенних захворювань (без артеріальної гіпертензії та цукрового діабету), хоча б одну зруйновану атеросклеротичну бляшку виявили у 8,7% артерій. У тих померлих хворих, в анамнезі яких були вказівки на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу, кількість бляшок, що тріснули, збільшувалася до 16,7%. При раптовій кардіальній смерті осіб, що померли від ІМ та нестабільної стенокардії, кількість розщеплених бляшок та внутрішньокоронарних тромбів значно збільшується. Епізод розриву бляшки неминуче призводить до збільшення її обсягу. Розмір щілини у бляшці після розтріскування – одна з детермінант утворення внутрішньопросвітних тромбів.

Відновлення бляшки. Репаративні процеси в стінці артерії при розтріскуванні та ангіопластику дуже схожі. Проліферація гладких клітин швидко «пломбує» малі бляшкові щілини, «замикаючи в собі», таким чином, тромби всередині бляшки. Організація та перетворення цих «замкнених» тромбів у сполучнотканинну освіту супроводжуються проростанням нових судин та фіброblastів із сусідньої медії. Стійкість тромботичного матеріалу всередині просвіту артерії є фактором, що визначає надалі ступінь резидуального стенозу. Якщо протягом 24-28 год не спостерігається повного лізису резидуального внутрішньопросвітного тромбу, то він є каркасом для збільшення як кількості ендотеліальних, так і гладких клітин, що призводить до нового сполучнотканинного утворення всередині просвіту. При віддалених спостереженнях пацієнтів із гострими коронарними синдромами ми зазначили, що після стабілізації зруйнованої бляшки репаративні процеси набувають хронічного характеру і на повторних коронарограмах виявляються відновлені сегменти артерій у місці раніше зруйнованих стенозів (рис. 8, 9).



Рис. 8. Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середній третині ПМЖВ ЛКА. Перший етап руйнування бляшки (пояснення у тексті)

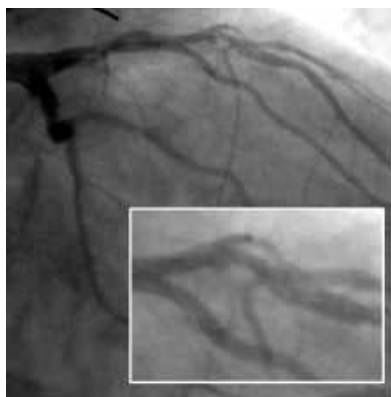


Рис. 9. Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середній третині ПМЖВ ЛКА. Перший етап відновлення (через 6 місяців) бляшки (пояснення у тексті)

Таким чином, результатами щілини у бляшці можуть бути (рис. 10):

- 1) підвищення ступеня стенозу;
- 2) залишкові стенози високого ступеня з наявністю одноканального просвіту;
- 3) наявність кількох малих каналів (при реканалізації внутрішньопросвітнього тромбу);
- 4) повна хронічна оклюзія.

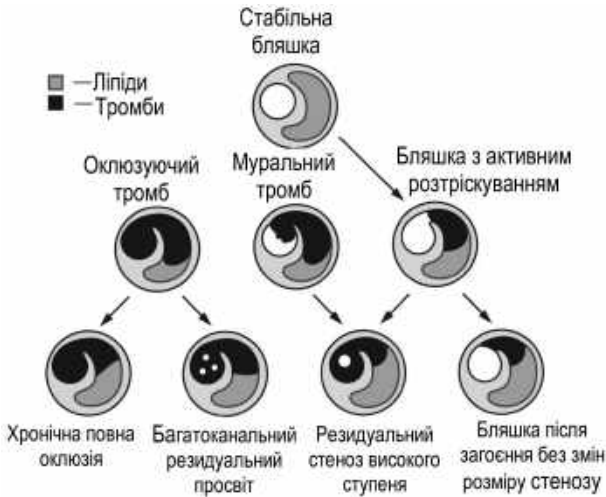


Рис. 10. Схема можливих наслідків розвитку атеросклеротичної бляшки (пояснення у тексті)

Зв'язок між щілиноутворенням у бляшці, крововиливом і васкуляризацією через медію. Щілеутворення у бляшці неминуче «відчиняє ворота» для проходження крові з просвіту судини в глибину бляшки. При цьому в ділянці щілини накопичується велика кількість тромбоцитів. Морфологічні знахідки свідчать, що внутрішні шари бляшки повинні бути відкриті в просвіт досить тривалий час, який необхідний для утворення турбулентного струму крові всередині бляшки, щоб нагромадити велику кількість тромбоцитів. Звільнення аденозиндифосфату (АДФ) з еритроцитів є одним із факторів, що ініціюють тромбоутворення. На аутопсії у бляшках з великою кількістю тромбоцитів завжди виявляють щілину, що сполучає просвіт судини з внутрішніми шарами бляшки.

Ця форма «крововиливи в бляшку» більше відома під назвою «дисекційний крововилив».

Бляшки з інтактним покриттям, без з'єднання ліпідних озер та просвіту судини, навіть на серійних зрізах можуть містити лише незначну кількість еритроцитів, але не тромбоцити. З сусідньої медії через тканини бляшки проходять тонкостінні капіляри, крізь стінки яких еритроцити потрапляють у тканини бляшки. Гематоми всередині бляшки, які досить великі, щоб значно стиснути просвіт ззовні, завжди містять велику кількість тромбоцитів, які проникають всередину бляшки з просвіту артерії через тріщини в стінці судини. При дослідженні 86 зруйнованих бляшок було виявлено, що у 83% випадків розрив інтими пов'язує просвіт із озерами позаклітинних ліпідів. Найбільш частим місцем розриву було те, де покриття ексцентрично розташованої багатой ліпідами бляшки з'єднувалося неураженою частиною стінки артерії.

Тромбогенез. Тріада Вірхова (судина, потік та кров) лежить в основі складного багатофакторного процесу, званого тромбогенезом. Індивідуальна значимість кожного з цих факторів та їх динамічна взаємодія при утворенні коронарного тромбу відображені на рис. 11.

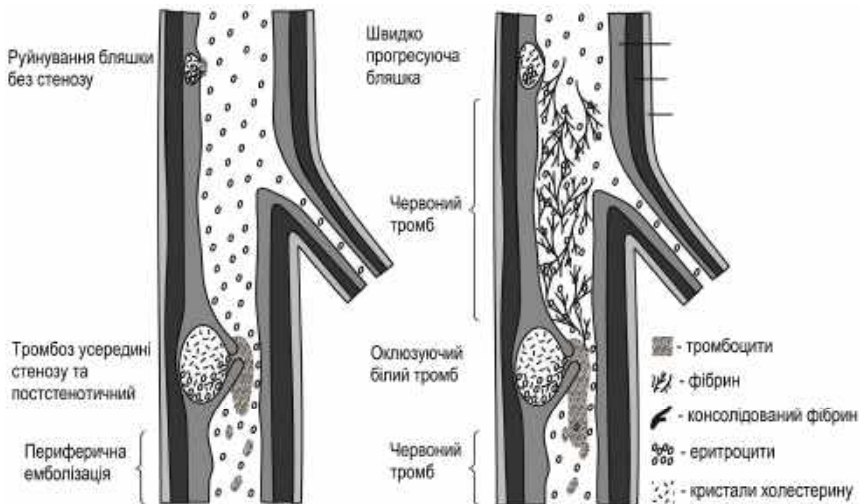


Рис. 11. Схема утворення внутрішньокоронарного тромбозу (пояснення у тексті)

Морфологія коронарних атеросклеротичних бляшок варіює в широких межах. °С), відокремленим від артеріального просвіту ковпачком із фіброзної тканини. М'які бляшки значно небезпечніші, оскільки у них вища чутливість до пошкодження: фіб різний ковпачок, що покриває ліпідний пул, може тріснути, та тромбогенний матеріал потрапляє в кровотік.

Руйнування (розтріскування) атероматозної бляшки (рис. 11) – основну причину фатального коронарного тромбозу виявляють більш ніж у 75% випадків коронарного тромбозу. Роль розриву бляшки як пускового механізму очевидна: у місці розриву тромб складається головним чином скупчення тромбоцитів, а атероматозний матеріал бляшки часто витісняється і виявляється фіксованим глибоко в люменальному тромбі. Така мікроструктура є свідченням того, що деструкції поверхні стенозу передував процес утворення люменального тромбу. Той самий механізм, мабуть, є основою розвитку нефатального коронарного тромбозу.

Механізми, що лежать в основі раптового розриву поверхні бляшки, точно не встановлені. Розірвані бляшки часто виявляють у коронарних артеріях пацієнтів, які загинули як від коронарних, так і від некоронарних причин. Цей факт свідчить про те, що розрив поверхні бляшки може бути і випадковою подією у розвитку та зростанні атеросклеротичного ураження. Розірвані ковпачки при патоморфологічному дослідженні часто визначаються як тонкі структури з вираженою інфільтрацією пінистими клітинами. Можливо, цей факт визначає чутливість цієї частини бляшки до механічних та гемодинамічних стресів, які пов'язані з артеріальним тиском та частотою серцевих скорочень пацієнта.

Однак зруйнована «м'яка» бляшка обов'язково присутня під коронарними тромбами. Приблизно в 20% тромбов, досліджуваних після смерті пацієнтів, виявляють лише не значне та поверхневе ушкодження інтими, зазвичай у поєднанні з вираженим атеросклеротичним стенозом. Більшість зруйнованих бляшок дають початок невеликому пристіночному тромбу і лише іноді розвивається оклюзуючий коронарний тромб.

Очевидно, є три основні причини утворення тромбу на місці зруйнованої бляшки.

Стимулятори тромбоутворення. У ході експериментальних досліджень було висловлено припущення, що кількість і характер

тромбогенного матеріалу, що відкрився в просвіт артерії, мають першорядне значення. Таким чином, можна припустити, що «оголені» структури атеросклеротичної бляшки та стінки артерії можуть мати виражену тромбогенну дію.

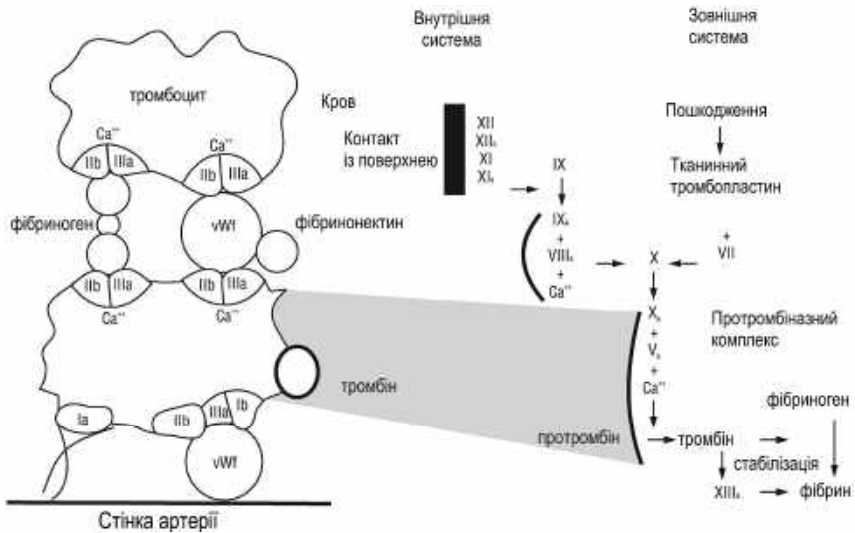


Рис. 12. Схема активації тромбоцитів та утворення внутрішньосудинного тромбу (пояснення у тексті)

Кров відіграє основну роль у рівновазі між тромбозом та тромболізом. Саме цей факт пояснює ефективність використання антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів у пацієнтів з високим ризиком тромбозу. Найбільш вивченим, найменш токсичним та широковідомим препаратом групи антиагрегантів, який застосовують при гострих та хронічних проявах ІХС, є ацетилсаліцилова кислота. Ефективність цього препарату доведена при лікуванні хворих з нестабільною стенокардією та гострим ІМ, а також для профілактики гострих ускладнень у період проведення коронарної ангіопластики та стентування. Однак ацетилсаліцилова кислота перешкоджає лише одному з існуючих шляхів активації тромбоцитів, пов'язаному з тромбоксаном А₂. Таким чином, препарат не може повністю запобігти розвитку тромботичних ускладнень.

Раціональним є поєднане призначення ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів, що гальмує активацію тромбоцитів та впливає на утворення тромбіну (рис. 12). Тромбін сам по собі є не тільки сильним активатором тромбоцитів, але й посилює утворення та сплетення волокон фібрину, які забезпечують каркас для зростання тромбоцитарних тромбів (див. рис. 12).

Геодинамічні сили струму крові. Добре відомо, що стаз сприяє коагуляції і венозному тромбозу, але те, що точно такі ж умови струму крові сприяють артеріальному тромбозу, не отримало загального визнання. В експериментальних дослідженнях встановлено, що наслідки розриву бляшки залежать від ступеня вихідного стенозу, а ймовірність тромбозу, що оклюдує, збільшується з підвищенням ступеня стенозу до його руйнування. Однак стаз не завжди має вирішальне значення, оскільки багато атеросклеротичних стенозів, які викликають тромбоз, не є гемодинамічно значущими і не викликають зниження кровотоку. Однак при незначних пошкодженнях стінки бляшки (артерії) наявність поруч розташованого стенозу може різко погіршити клінічну ситуацію. Часто на ургентних коронарограмах у пацієнтів у період гострого ІМ ми виявляємо два стенози (один за іншим, «гуськом») в інфаркт-обумовленій коронарній артерії, що посилює ризик тромбозу. Отже, стеноз сприяє виникненню артеріального тромбозу, причина якого – велика швидкість кровотоку, яка збільшується в звуженому сегменті і призводить до локального відтискування тромбоцитів, що сприяє їх більш пристіночному розташуванню в крові і індукує агрегацію *in vitro*.

Створення тромбу зазвичай відбувається у межах стенозу з порушеною поверхнею. Він може також утворюватися або поширюватися в постстенотичному напрямку, де поділ потоку рециркуляція – турбулентність створює ідеальні умови, з точки зору гемодинаміки рідини, для прогресуючого зростання тромбу за рахунок подальшої агрегації тромбоцитів (див. рис. 11). Однак процес постстенотичного тромбоутворення, як правило, відбувається до найближчої великої бічної гілки. Вільно плаваючий «хвіст» тромбу, утворений далі по току крові від місця стенозу і що складається з агрегуючих тромбоцитів, вказує на те, що в основі цього явища лежить не застій крові, а інші тромбогенні фактори (основний з яких – руйнування атеросклеротичної бляшки).

Патогенез і клінічна значимість тромбів, що утворюються в межах стенозів або дистальніше їх, можливо, відрізняються. Відносно невеликий компонент тромбу, що утворився в межах стінок, мабуть, є найбільш небезпечною його частиною, оскільки: найсильніша обструкція струму крові відбувається в найбільш звуженій частині стенозу; найактивніше зростання тромбу до повної оклюзії спостерігається саме тут; тромб, що утворився в межах стенозу, є дуже стійкою освітою і може персистувати навіть після успішного тромболізу (рис. 13 А, Б). З іншого боку, вільно плаваючий «хвіст» тромба, що витягується за напрямом струму крові, має значно більш високий потенціал у відношенні емболізації та периферичної оклю дистальної частини коронарного русла (рис. 13 Б).

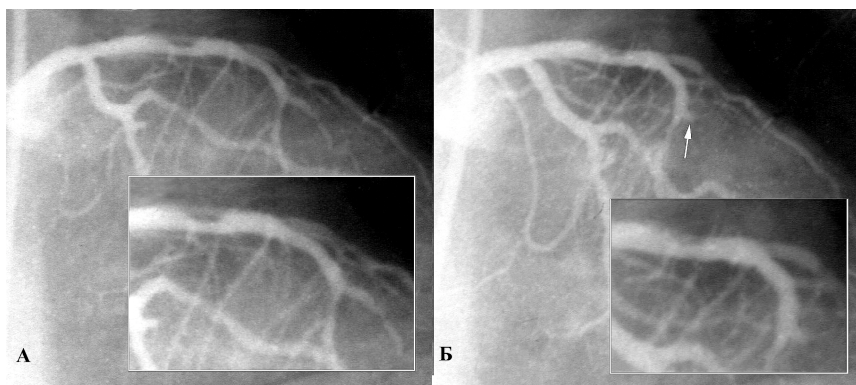


Рис. 13. Ургентна коронарограма хворого на стеноз у проксимальному сегменті ПМЖВ ЛКА в період проведення внутрішньокоронарного тромболізу. Рівень кровотоку ТІМІ 3 (А); коронарограма хворого зі стенозом у проксимальному сегменті ПМЖВ ЛКА. Пристінні тромби персистують після тромболізу з емболізацією (вказано стрілкою) фрагментів внутрішньокоронарного тромбу в ДВ ЛКА (Б)

Більше 80% тромбів, сформованих у межах стенозу, мають шарувату структуру з матеріалів різного «віку», що свідчить про епізодичне зростання за рахунок багаторазових пристінкових відкладень. У пацієнтів, які загинули незабаром після початку гострого серцевого нападу, тромбоцити є головним компонентом найсвіжшої частини тромбу, розташованої центрально (ранній тромбоци-

тарний тромб), тоді як більш «старі» тромби розташовуються ближче до судинної стінки і значно багатший за фібрин (консолідований тромбоцитарний тромб). Таким чином, і тромбоцити, і фібрин відіграють роль в еволюції коронарного тромбу: первинна перешкода току крові зазвичай створюється внаслідок агрегації тромбоцитів, але ранній тромбоцитарний тромб дуже нестабільний і може бути легко зруйнований струмом крові, поки фібрин не переплете стабілізує тромб. Саме тому пацієнтам з ризиком розвитку коронарного тромбозу показано призначення як антитромбоцитарних препаратів, так і антикоагулянтів. Результати такої тимчасової взаємодії між тромбоцитами та фібрином узгоджуються з даними експериментальних досліджень і пояснюють, чому «молоді» тромби легше піддаються лізису, ніж «старіші». Саме з цієї причини ранній тромболізис та первинна ПТКА найефективніші для руйнування тромбів.

Більше того, епізодичний ріст, мабуть, чергується з фрагментацією тромбу та периферичною емболізацією, що ангіографічно проявляється частим виявленням невеликих фрагментів тромбу в дистальній частині коронарного русла (див. рис. 13А, Б). Такі мікроембол особливо часто виникають при раптовій ішемічній смерті, якій передувала нестабільна стенокардія.

Таким чином, коронарний тромбоз – це динамічний процес, при якому тромбоутворення наростає і загасає протягом певного періоду, створюючи інтермітуючу непрохідність коронарної артерії на тлі процесів тромбозу і тромболізису.

Червоний тромб (див. рис. 11) може бути довгим (кілька сантиметрів), особливо у венозних трансплантатах, де немає бічних гілок, та у ПКА з її нечисленними бічними дочірніми артеріями. Великий тромб може виявитися важколізованим, що визначає один із механізмів, що лежать в основі безуспішного тромболізису. Невдалі спроби відкрити obturірованную тромбом артерію у вигляді тромболітичної терапії ще свідчить у тому, що ця оклюзія є нетромботичної. Однак серйозні «бляшкові катастрофи» можуть призводити до появи клаптів інтими, що виступають у просвіт артерії та перешкоджають току крові. В даному випадку коронарна ангіопластика з подальшим стентуванням інфаркт-обумовила артерії може бути єдиним способом відновлення коронарного кровотоку.

Клінічні прояви коронарного тромбозу. Розрив гемодинамічно незначимих атеросклеротичних бляшок у коронарному руслі часто залишається клінічно безсимптомним. Нестабільна стенокардія є хорошим клінічним маркером зруйнованої бляшки, а зміна симптоматики при нестабільній стенокардії відображає процеси, що відбуваються в пошкодженій бляшці: стабілізація (переважання процесів загоєння бляшки), посилення симптомів (муральний тромбоз) або ІМ (оклюзуючий тромбоз).

При коронарографії, що проводиться у пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ, часто виявляють неоклюзуючі тромби (рис. 14), важкі стенози, можливо, що представляють собою муральний тромбоз або ранні спонтанні реканалізовані тромби (рис. 15А), які можуть прогресувати не-Q-ІМ (рис. 15 Б), і тромби, що оклюзують, які можуть персистувати або лізуватися спонтанно (але занадто пізно) при Q -ІМ (рис. 16 А, Б, В).

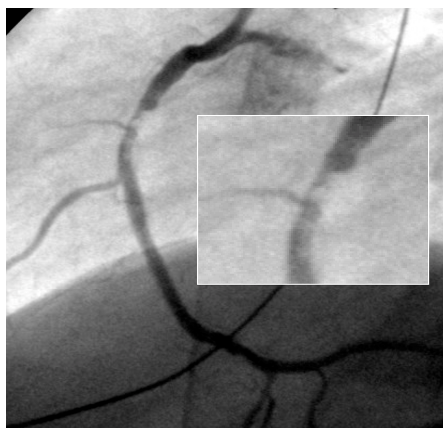


Рис. 14. Коронарограма хворого з внутрішньосудинним тромбоутворенням – неоклюзуючий тромб (пояснення у тексті)

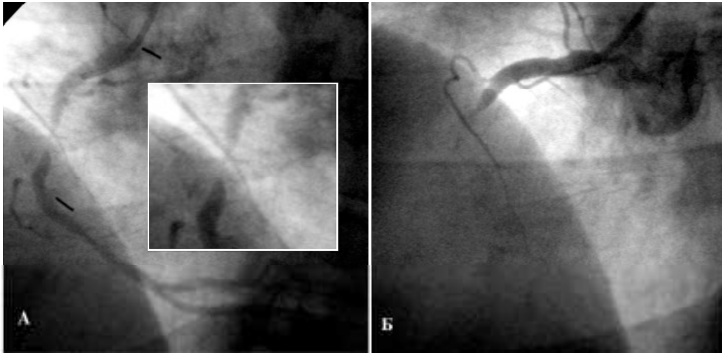


Рис. 15. Коронарограма хворого із субтотальним стенозом та пристінковими тромбами на тлі критичного стенозу до початку гострого ІМ – А; коронарограма хворого з гострим ІМ після оклюзування ПМЖВ ЛКА в місці субтотального стенозу – Б. Хворому до оклюзії не проводили будь-яких втручань (пояснення у тексті)

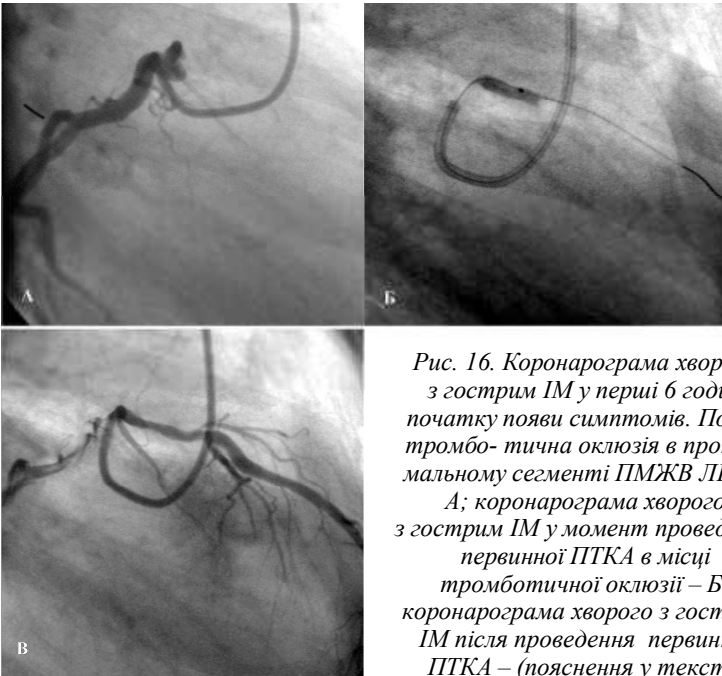


Рис. 16. Коронарограма хворого з гострим ІМ у перші 6 годин початку появи симптомів. Повна тромботична оклюзія в проксимальному сегменті ПМЖВ ЛКА – А; коронарограма хворого з гострим ІМ у момент проведення первинної ПТКА в місці тромботичної оклюзії – Б; коронарограма хворого з гострим ІМ після проведення первинної ПТКА – (пояснення у тексті)

Колатеральні судини можуть істотно модифікувати результат раптової коронарної оклюзії. Тяжкий стеноз може стимулювати розвиток колатералей і зробити згодом оклюзію. Повну оклюзію виявляють у 10% пацієнтів з нестабільною стенокардією, але явний ІМ не розвивається через добре розвинені колатеральні судини. У 25% пацієнтів з не-Q-ІМ під час вихідної коронарографії виявляють повністю оклюзовану інфаркт-обумовлену артерію, але значна частина міокарда інфарктної зони не гине завдяки захисту колатеральних судин. Колатеральні судини сприяють стабілізації стану хворого, а головне можуть розширити «тимчасове вікно» для проведення реперфузійної терапії.

Наявність основних критеріїв гострого ІМ (типова клінічна картина, елевация сегмента ST, ранній пік креатинкінази) і неоклюзуючих змін в інфаркт-обумовила коронарної артерії (коронарограма) підтверджує припущення, що вирішальне значення в патогенезі не-Q-І (протягом 2 год) відновленням перфузії.

При Q-ІМ руйнування бляшки зазвичай призводить до глибокого розриву стінки артерії або її виразки, що викликає утворення фіксованих, стійких тромбів, а також раптове припинення перфузії відповідної зони міокарда та її некроз.

Внутрішньосудинні технології вивчення атеросклеротичної бляшки.

Важко переоцінити проблему атеросклерозу у сучасній кардіології. Незважаючи на появу в клінічній медицині нових технологій лікування та діагностики судинних проявів атеросклерозу залишається багато незрозумілого та непередбачуваного у розвитку цього патологічного стану. Навіть у назві є деяке протиріччя: атеросклероз (грец. *athera* – кашка і склероз – затвердіння), тобто одночасно і затвердіння та розм'якшення, у клінічній практиці це виглядає як стабільний та нестабільний прояв симптомів. Захворювання може починатися вже в молодому віці (як правило, безсимптомно, у вигляді незначних морфологічних змін) і з роками несе у собі небезпеку атеротромбозу та його наслідків. В основі розвитку атеросклерозу лежить послідовна взаємодія багатьох патогенетичних факторів, що веде зрештою до утворення фіброзної бляшки (неускладненої та ускладненої).

Сам патогенез досить складний та недостатньо вивчений. В результаті пошкодження ендотелію формується ендотеліальна дис-

функція, що проявляється зниженням продукції вазодилатируючих факторів (простаглінін, окис азоту та ін) та збільшенням утворення вазоконстрикторних речовин. Моноцити, що проникли в інтиму, трансформуються в макрофаги, які поглинають модифіковані ліпопротейди низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ) і накопичують вільний та естерифікований холестерин. Перевантажені ліпідами макрофаги перетворюються на пінисті клітини, гладком'язові клітини набувають здатності самі продукувати елементи сполучної тканини (колаген, еластин та глікозаміноглікани), які надалі стають фіброзним каркасом атеросклеротичної бляшки (АБ). Згодом пінисті клітини піддаються апоптозу, внаслідок чого ліпіди потрапляють у позаклітинний простір.

Одним із основних факторів, що викликають гостру коронарну подію, є тромбоз. Важливим у цьому патологічному процесі є розрив чи ерозія атеросклеротичної бляшки.

Також визначено морфологічні особливості бляшок високого ризику, схильних до розриву: великий об'єм атеросклеротичної бляшки; – позитивне remodelювання коронарної артерії, що призводить до її «розбухання» у зоні локалізації атероми; – велике ліпідне ядро (понад 40% об'єму бляшки), що містить ефіри та кристали холестерину, окислені ліпіди; – інфільтрація фіброзної покривки та адвентиції клітинами запалення (в основному макрофагами, а також активованими Т-клітинами та опасистими клітинами); – тонка фіброзна покривка, менше 65 мкм, збіднена колагеном та гладком'язовими клітинами; – підвищена неоваскуляризація адвентиції та інтими.

Після впровадження в клінічну практику внутрішньосудинних технологій діагностики (оптична когерентна томографія, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження) з'явилася можливість виявляти ускладнені АБ і поразки, які можуть викликати тромботичні ускладнення.

Оптична когерентна томографія (ОКТ) – це високоточний метод внутрішньосудинної візуалізації, який використовує лазерне випромінювання з довжиною хвилі 1300 нм для отримання інформації про будову судинної стінки та структур, розташованих у просвіті коронарної артерії (внутрішньосудинні, пристінкові тромби, бранші). Вперше метод був описаний у 1991 р. D. Huang та співавт. [14] та використаний для отримання зображення сітківки ока. Зручність світлової хвилі в офтальмології можна пояснити, світло – це природне середовище функції

органу зору. З моменту опублікування D. Huang своєї роботи почалася ера використання ОКТ в офтальмології [22]. Потім після деякої модифікації методика знайшла себе у гастроентерології [8], дерматології [3, 15, 24, 25, 27], стоматології [11] та, нарешті, у внутрішньосудинній візуалізації в кардіології [9, 10, 23]. Довжина хвилі для внутрішньосудинних досліджень обрана близькою спектром до інфрачервоного випромінювання для отримання оптимальної глибини проникнення і роздільної здатності [10]. Зображення будуються виходячи з інформації про інтенсивності відбитого світла і часу, якою приймається відбитий сигнал. Лазерне випромінювання від джерела подається через оптоволокно на верхівку спеціального катетера, введеного в коронарну артерію, на кінці якого знаходиться система відбивачів, що направляють його в одну точку. Отримання зображення досягається шляхом обертання системи навколо своєї осі та одночасно поступального руху від дистального кінця до проксимального. Внаслідок цього відбувається спіралеподібне сканування поверхні судинного сегмента.

Порівнюючи, вже добре відомий нам пристрій для внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (intravascular ultrasound, IVUS) необхідно відзначити певні переваги та недоліки методики. Насамперед фізичні переваги та недоліки. Ступінь роздільної здатності дослідження з допомогою світлової хвилі L дорівнює $r/2\lambda$, де λ – довжина хвилі, r – відстань [19]. Враховуючи, що довжина ультразвукової хвилі приблизно в 1000 разів більша, ніж довжина інфрачервоної хвилі, отримуємо, що теоретично роздільна здатність внутрішньосудинного ультразвукового дослідження в 1000 разів менше, ніж у методу ОКТ. Насправді ця різниця менше, оскільки роздільна здатність методу оптичної когерентної томографії практично обмежена кутовий швидкістю обертання датчика, тобто. наш пристрій встигає просвітити все необхідне набагато швидше, ніж ми можемо «вважати» цю інформацію датчиком, який змушений обернутися для отримання картинки, схожої на посудину. Саме тому, з погляду фізики, роздільна здатність методики з допомогою світлової хвилі менше приблизно 100 разів у практиці, ніж у теорії [19]. При прямому порівнянні роздільна здатність ОКТ порівняно з IVUS, незважаючи на фізичні обмеження, вище близько 13 разів. Однак ультразвук має свої переваги перед інфрачервоним випромінюванням, пов'язані в першу чергу з властивостями

світла. Завдяки більшій довжині хвилі, проникаюча здатність ультразвуку вища, ніж у світла. Тому ОКТ дає найкраще зображення поверхневих середовищ, а ультразвук – глибоких. Це, наприклад, обмежує діагностичну цінність методу оптичної когерентної томографії в оцінці ступеня залучення до атеросклеротичного процесу стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) та венозних шунтів [20]. Найважливішою технічною особливістю ОКТ є те, що кров є серйозною перешкодою у проведенні дослідження. Кров погано пропускає світло (каламутне середовище). Що робить практично неможливим проводити дослідження через потік крові. Саме з цією метою система сканування ОКТ налаштована на момент, коли довкола датчика середовище стає прозорим, тобто. кров «зникає». Це момент проходження через судину контрастної речовини. Іншими словами, після встановлення датчика в потрібному місці артерії, дослідник повинен ввести контраст (тобто зробити коронарографію), в даному випадку для того, щоб на кілька секунд «позбутися» крові. Датчику потрібно 2–4 с для того, щоб просканувати 40–50 мм судини. Для пацієнта та дослідника цей момент виглядає як проведення звичайної коронарної ангіографії. У деяких випадках, коли досліднику не вдається «позбутися» повністю, то на записі після сканування можна помітити відповідні артефакти, що нагадують завихрення каламутної рідини в прозорому середовищі.

Неймовірною клінічною перевагою ОКТ є можливість на підставі аналізу отриманих зображень побудови поперечних зрізів артерії з високою частотою та високим дозволом. Перші дослідження з цієї теми було опубліковано 1996 р. [6]. Подальші дослідження показали високу специфічність методу оптичної когерентної томографії з метою оцінки будови атеросклеротичної бляшки. Так, у 2002 р. було опубліковано дослідження, в якому порівнювалися патологоанатомічні гістологічні висновки із висновками віртуальної гістології оптичної когерентної томографії. Проведено порівняння 357 трупних атеросклеротичних сегментів. Атеросклеротичні бляшки були поділені на фіброзні, фіброзно-кальцієві та ліпідні. Специфіка методики в ідентифікації кальцифікованих бляшок склала 97%, ліпідних – 92%, фіброзних – 79%. Як відомо, товщина «фіброзного ковпачка» АБ є важливим прогностичним чинником її розриву. У 95% випадків розривів атеросклеротичної бляшки тов-

щина її покриття менша за 65 нм [7]. Два дослідження довели високу специфічність методу оптичної когерентної томографії у вимірі товщини фіброзної покриття атеросклеротичної бляшки [17, 23]. Також оптична когерентна томографія може диференціювати білі та червоні тромби [16, 18], скупчення макрофагів та пінистих клітин [4, 5].

Клінічний випадок внутрішньосудинної діагностики та перкутанної терапії атеросклеротичної бляшки.

Пацієнт, Ж. 67 років пред'являв скарги на інтенсивний напад стенокардії у спокої, звернувся до служби екстреної медичної допомоги і після короткої діагностики (збір анамнезу та ЕКГ) був доставлений до приймального спокою ЦРЛ. При проведенні повторного електрокардіографічного дослідження у приймальному відділенні було направлено для продовження лікування за місцем проживання у зв'язку з відсутністю показань до ургентної коронарографії (рис. 17).

У кардіологічному відділенні в лікарні за місцем проживання наступного ранку після госпіталізації у пацієнта відновлюється повторний напад стенокардії з більш серйозними ішемічними змінами (рис. 18). Після погодження пацієнт Ж. переводиться у відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ГУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н. Д. Стражеска» НАМН України».

Пацієнт надійшов у відділення 25.10.18 р. у стабільному стані з діагнозом: ІХС. Гострий pop-Q інфаркт міокарда лівого шлуночка від 23.10.18 р. зі скаргами на за грудинні болі, що дають при фізичному навантаженні (100м). Дані аналізів: Нb – 152 г/л; лейкоцити – $7.5 \cdot 10^9$ г/л; еритроцити – $4,9 \cdot 10^{12}$; тромбоцити – $281 \cdot 10^9$ г/л, загальний холестерин – 6,4 ммоль/л, глюкоза крові – 6,3 ммоль/л. креатинін – 131 мкмоль/л, білірубін – 17 мкмоль/л, кардіоспецифічні ферменти негативні.

Пацієнт вступив до стаціонару у стабільному стані. Однак, враховуючи дані анамнезу та ЕКГ моніторингу, були визначені показання для проведення коронарографії, з метою визначити причину клінічних проявів та вибрати тактику лікування. Під час проведення коронарографії було виявлено: на тлі відсутності ознак атеросклерозу у правій коронарній артерії (ПКА), судина представлена малою (рецесивною) артерією, яка не брала участь у кровопостачанні лівого

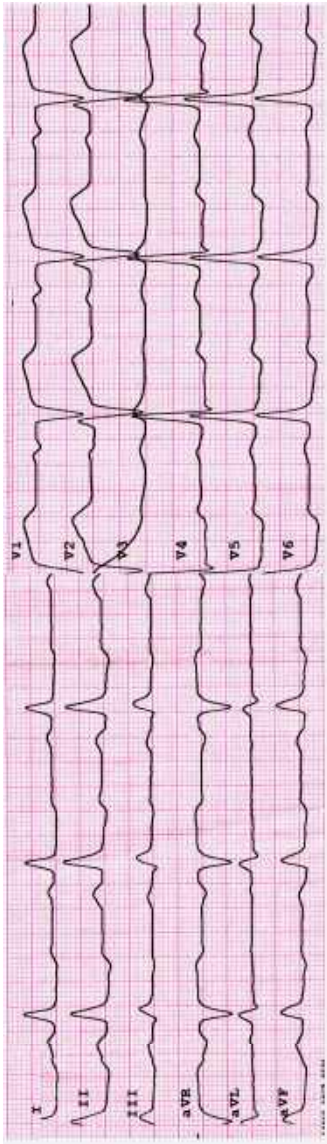


Рис. 17. На електрокардіограмі: ознаки ішемії по задній стінці-бічній стінці лівого шлуночка у вигляді депресії сегмента ST у відведеннях V5-V6, III, aVF

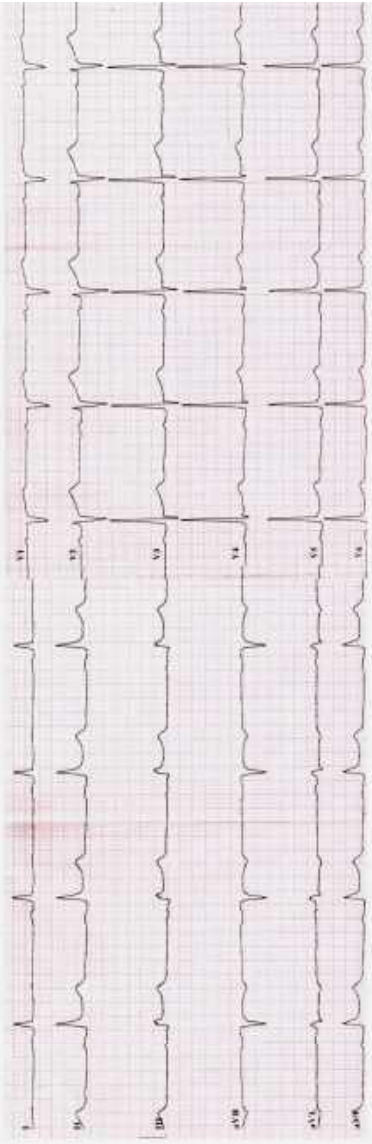


Рис. 18. На електрокардіограмі: ознаками ішемії по задній стінці-бічній стінці лівого шлуночка у вигляді елевачії сегмента ST у відведеннях V5-V6, III, aVF

шлуночка (ЛШ), рис. 19), у лівій коронарній артерії були виявлені ознаки атеросклеротичного ураження проксимального та середньо-

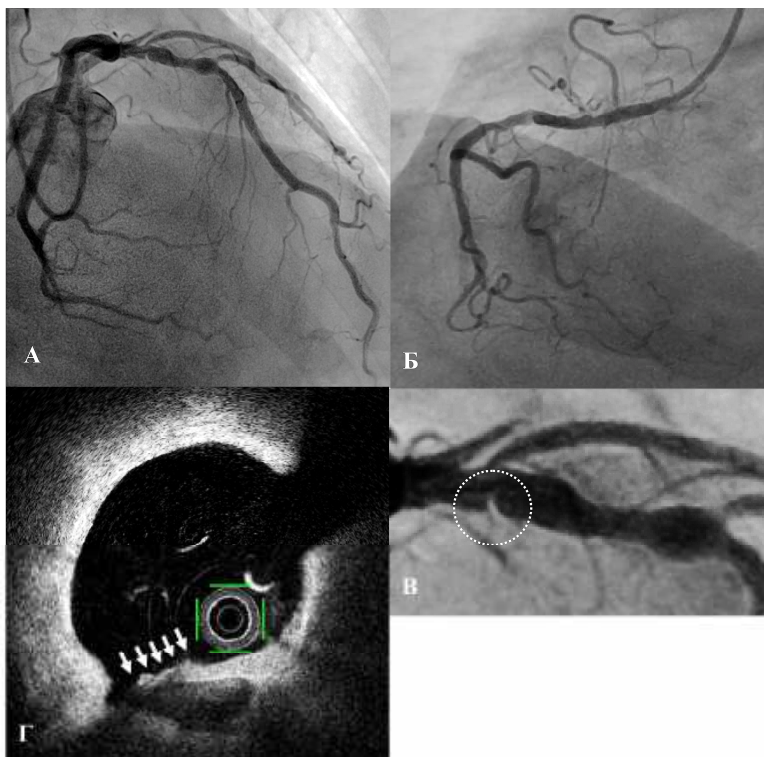


Рис. 19. Ангіограма пацієнта Ж., з коронарним атеросклерозом та ознаками руйнування атеросклеротичної бляшки у ПМЖВ ЛКА (пояснення в тексті):

- А – ангіограма у правій косій проекції, в проксимальному сегменті ПМЖВ ЛКА виявлена атеросклеротична бляшка з ознаками руйнування.
Б – ПКА того ж пацієнта. Артерія представлена рецесивною судиною без ангіографічних ознак атеросклерозу; В – збільшений фрагмент атеросклеротичної бляшки в проксимальному сегменті ПМЖВ ЛКА з ознаками руйнування. Пунктиром вказано найбільш видимий фрагмент зруйнованої атеросклеротичної бляшки до проведення ОСТ;
Г – томограма після проведення ОСТ у місці руйнування атеросклеротичної бляшки, вказано стрілками (ангіографічний сегмент показано на рисунку 19В)*

го сегментів передньої міжшлуночкової гілки (ПМЖВ) ЛКА. Крім зовні стабільних уражень, була виявлена атеросклеротична бляшка (АБ) зі складною морфологією та з ознаками руйнування та, можливо, пристінкового тромбоутворення (рис. 19А). З метою з'ясування складності ураження та визначення прогнозу розвитку атеросклерозу було проведено оптичну когерентну томографію (рис. 19 Г).

При аналізі результатів ОКТ було діагностовано як неуражені (рис. 20 А,В), так і патологічно змінені сегменти коронарної артерії (рис. 20 Б, В). Методика дозволяє в деталях побачити структуру стінки артерії, місце та кут відходження бічних судин, ступінь ураження та конфігурацію гирла бічних гілок, що вкрай важливо для вибору тактики лікування та контролю ефективної перкутанної терапії пацієнтів у момент стентування. У патологічно зміненій частині артерії був виявлений уражений сегмент ПМЖВ ЛКА, який має невеликі атеросклеротичні бляшки з ознаками вразливих (утворення наповнені некротичним детритом, що наближається за щільністю до мазі/рідини) з з різним ступенем витончення фіброзних ковпачків (рис. 20Б, 21 А, Б).

Під час ОКТ виявлено фрагмент атеросклеротичної бляшки з явними ознаками руйнування (без пристінкового тромбоутворення, рис. 21). На рисунку можна виразно розрізнити «покришку, що розкрилася, атеросклеротичної бляшки з флотуючим фрагментом, який при ангіографії здійснює ледве помітний рухи в систолу і діастолу. Саме тут АБ була зруйнована, що, ймовірно, стала причиною виходу в просвіт коронарної артерії патологічного некротичного детриту з порожнини АБ. Цей факт, безперечно, сприяв утворенню внутрішньопросвітнього тромбу, який викликав гостру ішемію на електрокардіограмі (ЕКГ). Короткочасна елевація сегмента ST зафіксована на стандартному ЕКГ-дослідженні в області задньої стінки ЛШ (рис. 18). Враховуючи той факт, що у представленого пацієнта на КГ (рис. 19 А, Б) виявлено вкрай лівий тип кровопостачання задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), то очевидно, що за кровопостачання ЗСЛШ відповідає ліва коронарна артерія, а в даному випадку ПМЖВ ЛКА. Враховуючи, що зруйнована АБ невеликого розміру (до моменту руйнування, вона взагалі не виступала у просвіт судини), отже, не могла сприяти зростанню

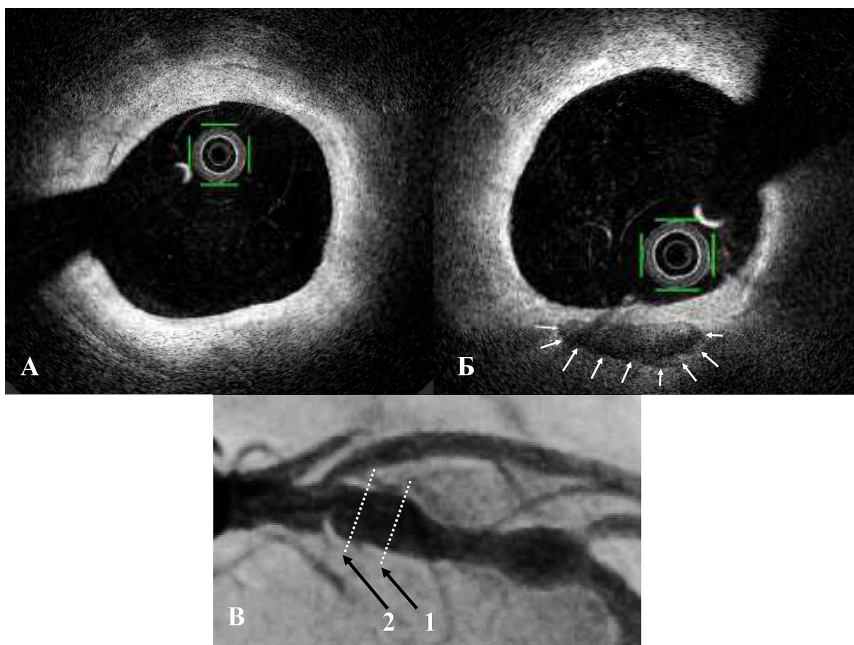


Рис. 20. Дані оптичної когерентної томографії у пацієнта Ж. у різних ділянках ураженого атеросклерозом сегмента коронарної артерії (ПМЖВ ЛКА) (пояснення у тексті):

А – дані оптичної когерентної томографії в сегменті артерії без ознак атеросклерозу. Досліджувана ділянка судини показана на фрагменті ангиограми (В), пунктиром і стрілкою вказано приблизне місце сканування судинного русла пацієнта, стрілка 1;

Б – дані оптичної когерентної томографії в сегменті артерії без ангиографічних ознак атеросклерозу, на етапі позитивного ремоделювання, без зміни діаметра просвіту артерії. Досліджувану ділянку судини вказано на фрагменті ангиограми (В), пунктиром та стрілкою вказано приблизне місце сканування судинного русла пацієнта, стрілка 2.

В – фрагмент ангиограми ураженої ділянки судини пацієнта Же., на якому вказані місця сканування

та «зміцненню» тромбу у місці його руйнування. Іншими словами, зростання внутрішньопросвітної тромбу було зупинено досить активним ламінарним струмом крові, який не відчував у цьому фрагменті судини істотних перешкод (АБ малого розміру). Після появи тромбу на ЕКГ з'явилися ознаки гострої ішемії, але через 30–40 хв елевация сегмента

ST вже не визначалася, що свідчить про спонтанне руйнування та лізування тромбу в зоні АБ. Цей імовірний ланцюжок послідовних подій, вельми ймовірний, при аналізі даних ОКТ.

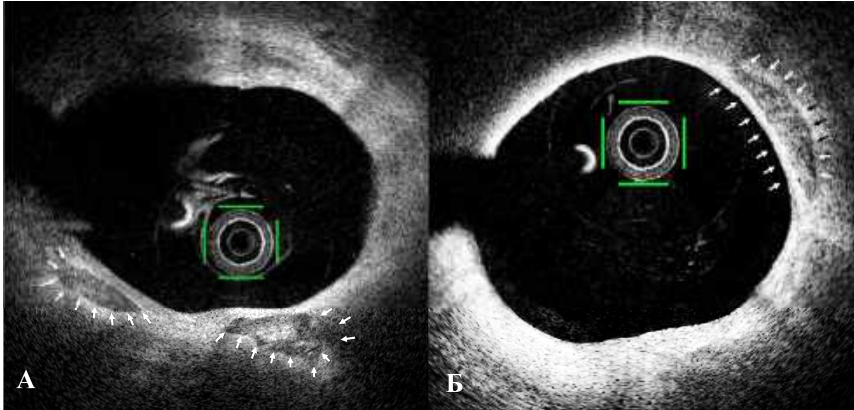


Рис. 21. Дані оптичної когерентної томографії у пацієнта Ж. у різних ділянках ураженого атеросклерозом сегменту коронарної артерії (ПМЖВ ЛКА) (пояснення в тексті):

А – дані оптичної когерентної томографії в місці розташування вразливої бляшки. Множинні «ліпідні озера», які виглядають на ГКТ, як мають чіткі контури і наповнені напіврідким вмістом структури, без інвагінації в просвіт коронарної артерії, а отже, не видно на ангіограмі;

Б – дані оптичної когерентної томографії в стволі ЛКА у того ж пацієнта з нестабільною стенокардією. Атеросклеротична бляшка з витонченим «фіброзним ковпачком», поки що без ознак руйнування, не виявлена на коронарограмі

Продовжуючи докладний аналіз ураженого сегмента КА за допомогою ОКТ, ми виявили кілька неруйнованих АБ, заповнених некротичним детритом і здатних до подальшого руйнування з часом (рис. 22). Ці патологічні структури мали "фіброзні ковпачки" різної товщини. Особливістю цієї стадії атеросклеротичного процесу є практична відсутність ангіографічно видимих змін у просвіті КА, при проведенні ангіографії. Що суттєво ускладнює діагностику вразливих АБ, які ми можемо спостерігати при проведенні внутрішньосудинних досліджень, зокрема, при проведенні ОКТ. Безпереч-

но, відсутність перешкод коронарному кровотоку не викликала у пацієнта стенокардії напруги, не визначалося при тестах з дозованим фізичним навантаженням. Але при цьому подібні АБ можуть викликати ГКС з різними клінічними проявами та прогнозами.

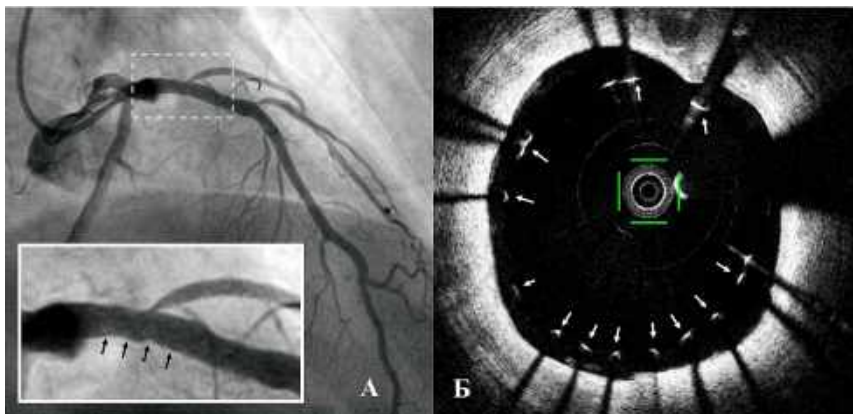


Рис. 22. Дані оптичної когерентної томографії у пацієнта Ж. після проведення стентування в ураженому сегменті ПМЖВ ЛКА (пояснення у тексті):

А – коронарограма після стентування ураженого сегмента. На виділеному фрагменті визначається ледь помітна нерівність, там, де було виявлено руйнування атеросклеротичної бляшки. Зона інтересу виділена пунктиром та стрілками;

Б – дані оптичної когерентної томографії пацієнта на місці неповного прилягання стента до стінки артерії (malposition). Стрілками вказані бранші стенту, які «важать» у просвіті артерії без ефективного прилягання до стінки артерії

Наступним найважливішим завданням ОКТ є виразна візуалізація ступеня адекватності імплантації внутрішньокоронарного стенту. Особливо це стосується стентів з лікарським покриттям, оскільки процес виділення з поверхні стента лікарського препарату потребує щільного фізичного контакту з поверхнею стінки судини. У зворотному випадку, цитостатичний препарат змиватиметься з поверхні стента і не надаватиме антипроліферативної дії. Крім того, не повне прилягання стента до стінки судини утворюють спе-

цифічні турбулентності крові та сприяють утворенню тромбу на поверхні стента. Неповне прилягання стента до стінки артерії називається *malposition* (тобто неправильне положення). Своєчасне виявлення «неправильного положення» стента та адекватне його розправлення в просвіті КА може повністю усунути негативний вплив ендопротезу на прогноз лікування. У нашому клінічному випадку ангіографічна картина встановленого стента не змогла забезпечити повного контролю за ефективною імплантацією (рис. 22 А). На ангіограмі після стентування помітні лише вкрай незначні нерівності артерії поверхні складні для інтерпретації. У той же час проведення ОКТ допомогло своєчасно виявити фрагменти стента, які не були ефективно притиснуті до стінки артерії (рис. 22 Б). Як правило, повторне використання балона більшого розміру здатне відновити адекватний просвіт артерії та забезпечити щільне прилягання стенту до поверхні судини (рис. 23).

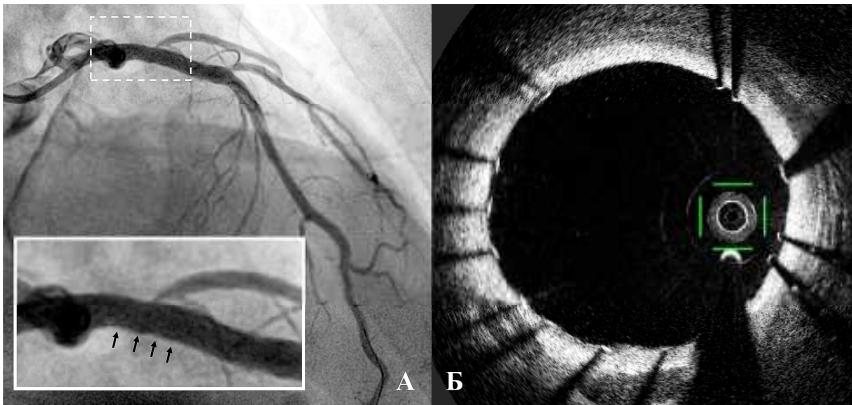


Рис. 23. Дані оптичної когерентної томографії у пацієнта Ж. після проведення стентування у ураженому сегменті ПМЖВ ЛКА (пояснення у тексті):

А – коронарограма після проведення стентопластики (повторного стентування у просвіті вже імплантованого стента). На виділеному фрагменті не визначається нерівностей і дефектів наповнення.

Стент ефективно притиснутий до стінки артерії;

Б – дані оптичної когерентної томографії пацієнта з ознаками повного притискання стента після проведення стентопластики

Крім вивчення прижиттєвої анатомії коронарного русла у пацієнтів з патологічною морфологією різного ступеня та визначення (контролю) адекватності імплантації стентів з лікарським покриттям, ОКТ може визначати різні ступені диссекцій артерій під час балонних дилатацій та встановлення стентів. Найчастіше, малі диссекції часто виникають під час стентування в крайових зонах зони встановлених стентів (рис. 24). І рідко призводять до тромботичних ускладнень і необхідності втручання з метою лікування або запобігання судинним ускладненням втручання. Однак інформація, яку ми отримуємо за допомогою внутрішньосудинної візуалізації, може змінити (індивідуалізувати) програму антиромбоцитарної терапії та знизити рівень можливих тромбозів у період госпіталізації, а в деяких випадках превентивно використовувати додатковий стент з метою запобігання ускладненням.



Рис. 24. Дані оптичної когерентної томографії у пацієнта Ж. після проведення стентування в ураженому сегменті ПМЖВ ЛКА.

У просвіті артерії визначається мала диссекція інтими у місці дистального краю встановленого стента, крайова диссекція (пояснення у тексті)

Оптична когерентна томографія у пацієнтів із ураженням коронарних артерій є додатковим внутрішньосудинним методом діагностики у планових та ургентних пацієнтів із коронарним атеросклерозом та іншими патоморфологічними змінами артерій серця.

Відмінними рисами методики можна вважати високу роздільну здатність одержуваного зображення, можливість вивчення субклінічних проявів коронарного атеросклерозу (не видимі на коронарографії атеросклеротичні бляшки та їх морфологічний стан), максимально точний аналіз адекватності імплантації стентів, особливо у складних морфологічних ситуаціях.

Заключення

Незважаючи на високі адаптаційні властивості організму на фоні стресу, послідовний ланцюг фізіологічних реакцій, які сприяють адаптації основних можливостей людського організму, у своїй «хронічній формі», стрес завдає істотної шкоди передусім серцево-судинної системи. Усі нейрогормональні механізми стресу, забезпечуючи мобілізацію внутрішніх ресурсів організму для захисту від джерела стресу, водночас сприяють загостренню хронічних захворювань, передчасному «зносу» судинної системи, що у свою чергу проявляється у вигляді злоякісного розвитку атеросклеротичних бляшок (як морфологічний прояв стресу) та гострих коронарних синдромів (як клінічне загострення системних процесів, пов'язаних з атеросклерозом). Особливого значення патологічна фаза (фаза виснаження) розвитку стресу проявляється у період воєнного часу, військових конфліктів, тривалих соціальних катастроф. Стан серцево-судинної системи в цей період посилюється неможливістю своєчасної госпіталізації пацієнтів з гострими коронарними синдромами, частого переривання системи вторинної профілактики ІХС, через брак адекватних медикаментів, обладнання, що працюють стаціонарних медичних закладів.

Список використаної літератури

1. Chandler A.B. (1974) Mechanisms and frequency of thrombosis in the coronary circulation. *Thromb. Res.*, 4:3–23.
2. Constantinides P. (1966) Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J. Atheroscler. Res.*, 6:1–1738.
3. Babalola O., Mamalis A., Lev-Tov H., Jagdeo J. Optical coherence tomography (OCT) of collagen in normal skin and skin fibrosis. *Arch. Dermatol. Res.* 2014, 306(1), 1–9.

4. Bezerra H. G., Costa M. A., Guagliumi G., Rollins A. M., Simon D. I. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. Clinical and Research Applications. JACC: Cardiovasc. Interv. 2009; 2(11): 1035–1046.
5. Brezinski M. E. Optical coherence tomography for identifying unstable coronary plaque. Int. J. Cardiol. 2006, 107(2), 154–165.
6. Brezinski M. E., Tearney G. J., Bouma B. E. et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. Circulation. 1996, 6(93), 1206–1213.
7. Burke A. P., Farb A., Malcom G. T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. New Engl. J. Med. 1997, 18(336), 1276–1282.
8. Chen Y., Aguirre A. D., Hsiung P. L. et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett’s esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology. Endoscopy. 2007, 7 (39), 599–605.
9. Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. J. Biomed. Optics. 2004, 1(9), 47–74.
10. Fercher A.F. Optical coherence tomography – development, principles, applications. Zeitschrift für Medizinische Physik. 2010, 4 (20), 251–276.
11. Freitas A. Z., Zezell D. M., Vieira N. D. Jr. Imaging carious human dental tissue with optical coherence tomography. J. Applied Phys. 2006, 2 (99).
12. Hans Selye The General-Adaptation-Syndrome in its Relationships to Neurology, Psychology, and Psychopathology. Chapter in book Weider, Arthur (Ed). (1953). Contributions toward medical psychology: Theory and psychodiagnostic methods Vol 1 , (pp. 234–274). New York, NY, US: Ronald Press Company, xxv, 455
13. Heather A Kirkpatrick, Grant M Helle Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update // Int J Psychiatry Med 2014;47(4):337-46. 4):337-46.
14. Huang D., Swanson E. A., Lin C. P. et al. Optical coherence tomography. Science. 1991, 254(5035), 1178–1181.
15. Korde V. R., Bonnema G. T., Xu W. et al. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. Lasers Surg. Med. 2007, 9(39), 687–695.
16. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. Am. J. Cardiol. 2006, 12(97), 1713–1717.
17. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. Am. Heart J. 2006, 4(152), 755.e1–755.e4.
18. Meng L., Lv B., Zhang S. et al. In vivo optical coherence tomography of experimental thrombosis in a rabbit carotid model. Heart (Br. Cardiac Soc.). 2008, 6 (94), 777–780.

19. intz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology clinical Expert Consensus Document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *Eur. J. Echocardiogr.* 2001, 4(2), 299–313.

20. Moharram M.A., Yeoh T., Lowe H.C. Swings and roundabouts: Intravascular Optical Coherence Tomography (OCT) in the evaluation of the left main stem coronary artery. *Int. J. Cardiol.* 2011, 2(148), 243–244.

21. Morina, N., Hoppen, T. H., & Priebe, S. (2020). Out of sight, out of mind: refugees are just the tip of the iceberg. An illustration using the cases of depression and posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 179.

22. Puliafito C.A., Hee M.R., Lin C.P. et al. Imaging of Macular Diseases with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 1995, 2 (102), 217–229.

23. Raffel O.C., Akasaka T., Jang I.-K. Cardiac optical coherence tomography. *Heart Br. Card. Soc.* 2008, 9(94), 1200–1210.

24. Schmitz L., Reinhold U., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography: its role in daily dermatological practice. *J. Dtsch. Dermatol. Ges: JDDG*. 2013, 6 (11), 499–507.

25. Tsai T.-H., Jee S.-H., Dong C.-Y., Lin S.-J. Multiphoton microscopy in dermatological imaging. *J. Dermatol. Sci.* 2009, 56(1), 1–8.

26. Uchoa, E. T. Novel aspects of glucocorticoid actions / E. T. Uchoa, G. Aguilera, J. P. Herman [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2014. – V. 26, № 9. – P. 557-572

27. Vakoc B. J., Fukumura D., Jain R. K., Bouma B. E. Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential. *Nat. Rev. Cancer*. 2012, 5(12), 363–368.

СТРЕС ТА СТРЕС, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ВОЄННИМИ ДІЯМИ: ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО- СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ІХС

М. І. Лутай, І. П. Голікова, М. П. Швидка

Вступ

Більшість людей в якийсь момент свого життя зазнають психологічної травми або стресових життєвих подій, таких як смерть рідної людини, діагноз небезпечної для життя хвороби, фізичні травми, насильство, стихійні лиха, військові дії.

Під час війни людина піддається цілому спектру несприятливих психологічних чинників: це страх за своє життя і життя рідних, стрес пов'язаний з втратою близьких людей, майна, вимушеним переселенням тощо.

Вплив цього стресу відрізняється в районах бойових дій, прифронтових зонах та в тилу, а також у різних категорій людей: цивільні особи, військові, волонтери, біженці та інші. В даний час в Україні тема впливу військового стресу на серцево-судинну (СС) патологію широко обговорюється і вивчається, але в цьому розділі через відсутність повноти достовірних даних не аналізуватиметься. Будуть розглянуті доведені наукові дані з питань, що пов'язані з впливом гострого та хронічного стресу, а також стресу, який виник внаслідок воєнних дій, на серцево-судинну патологію, зокрема, ішемію міокарда, процес атерогенезу, ішемічну хворобу серця (ІХС), СС смертність.

Накопичені літературні дані свідчать про те, що несприятливі стресорні фактори можуть призвести до підвищеного ризику ос-

новних захворювань, включаючи серцево-судинні (раптова смерть, артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН)), а також збільшення загальної та СС смертності. Найбільший ризик спостерігається в осіб, у яких внаслідок травми розвиваються психічні розлади [11].

Патологія, пов'язана зі стресом, є групою психічних розладів, у яких одним з діагностичних критеріїв є наявність попередньої стресової життєвої події. Залежно від типу стресора, супутніх симптомів та їх тривалості такі розлади, в основному, класифікуються як гостра стресова реакція, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та розлад адаптації. Наявність небезпечної для життя травматичної події є передумовою для перших двох розладів, тоді як розлад адаптації зазвичай відноситься до фізичного або психологічного дистресу («синдроми адаптації») [32].

Для перебігу тривалої хронічної патології (АГ, ІХС) посттравматичний стресовий розлад має особливе значення. Раніше узагальнювалися наявні дані про ПТСР та серцево-судинні наслідки більш ніж у 10 проспективних когортних дослідженнях, всі з яких вказували на підвищення частоти серцево-судинних захворювань серед людей з посттравматичним стресовим розладом.

Однак через обмеження розміру вибірки у попередніх дослідженнях докази ролі ПТСР у певних типах серцево-судинних захворювань досі обмежені.

Крім того, потенційна роль інших, пов'язаних зі стресом розладів – гострої реакції на стрес, розлади адаптації та інших стресових реакцій – у розвитку серцево-судинних захворювань залишається значною мірою невивченою. Зрештою, серцево-судинні захворювання, як правило, мають генетичну схильність. Ці важливі питання були нещодавно вивчені у великому Шведському дослідженні [13].

Стрес та серцево-судинні події. Дані Шведського реєстру

Одним із останніх найбільших досліджень присвячених цій темі було когортне Шведське дослідження. В ньому були використані загальнонаціональні реєстри здоров'я населення у Швеції (136637 пацієнтів), які надають практично повну інформацію про всі меди-

чні та сімейні діагнози. Був проведений популяційний аналіз захворювань серед братів і сестер з метою з'ясувати роль пов'язаних зі стресом розладів у розвитку серцево-судинних хвороб, враховуючи сімейні фактори, психіатричні та соматичні захворювання в анамнезі та супутні психіатричні розлади.

У дослідженні проаналізовані: первинний діагноз серцево-судинного захворювання – ІХС, цереброваскулярна хвороба, емболія/тромбоз, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, аритмія/порушення провідності та відносний ризик СС захворювань, отриманий за допомогою моделей Коксу після врахування важливих факторів, що впливають на результати.

У цьому загальнонаціональному популяційному дослідженні було виявлено, що люди з розладами, пов'язаними зі стресом, схильні до підвищеного ризику багатьох типів серцево-судинних захворювань (включаючи гострі та хронічні прояви ІХС), особливо з раннім початком (вік захворюваності <50 років). Підвищення відносного ризику не залежало від статі, сімейного стану (включаючи сімейний анамнез серцево-судинних захворювань), наявності в анамнезі психічних/соматичних захворювань та супутніх психічних захворювань. Крім того, відносний ризик важких та гострих серцево-судинних подій (наприклад, зупинки серця) був найвищим у період, що передував діагностиці психічного розладу, пов'язаного зі стресом, що вказує на перші шість місяців після встановлення діагнозу як на тимчасове вікно високого ризику.

Надмірний відносний ризик для інших серцево-судинних захворювань був більш виражений протягом першого року після встановлення діагнозу стресового розладу. Примітно, що інші розлади, пов'язані зі стресом, також призводили до значного збільшення ризику серцево-судинних захворювань.

У більш ранніх дослідженнях докази про зв'язок стресу з виникненням і тяжкістю перебігу СС захворювань була в основному отримана в аналізі чоловічих вибірок (ветеранів або військово-службовців, що знаходяться на дійсній військовій службі).

Шведське дослідження вперше показало чіткий зв'язок між розладами, пов'язаними зі стресом, включаючи ПТСР, та множинними типами серцево-судинних захворювань як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від сімейних факторів та супутніх психічних захво-

рювань. Результати довели, що підвищення ризику існує для всіх серцево-судинних захворювань, при цьому найсильніші асоціації спостерігаються для основних категорій – ІХС і, особливо, серцевої недостатності (протягом одного року після діагностики будь-якого психічного розладу, пов'язаного зі стресом) та емболії/ тромбозу (понад один рік). Ці результати підтверджуються попередніми дослідженнями 49 000 жінок-медсестер у США та результатом тривалого дослідження зв'язку між посттравматичним стресовим розладом і виникненням серцевої недостатності серед ветеранів. Слід зазначити, що в цих попередніх роботах не була проведена оцінка ризику СС ускладнень конкретно для першого року після стресу [27].

У Шведському дослідженні було показано, що пік ризику серцево-судинних захворювань припадав на період одразу після встановлення діагнозу психічного розладу, пов'язаного зі стресом, після чого спостерігалось швидке зниження протягом перших шести місяців. Після одного року величина коефіцієнта ризику, зазвичай, залишалася постійною (близько 1,3). Протягом 27 років спостереження загальна частота серцево-судинних захворювань становила 10,5 (на початку) та 6,9 (в кінці дослідження) на 1000 людино-років.

Механізми впливу стресу на серцево-судинну систему

Існує безліч загально визнаних факторів ризику (ФР) розвитку ІХС, таких як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, паління та ін. Останнім часом вважають, що одними із суттєвих факторів, що сприяють розвитку класичних ФР та загостренню перебігу серцево-судинних захворювань та ІХС, є психосоціальні впливи. До них відносять гострий та хронічний стрес. Стрес та ІХС пов'язані різними взаємозалежними патофізіологічними механізмами.

Стресові стани примушують організм знаходитись у стані «бий або біжи», що характеризується надмірною симпатичною стимуляцією, активацією прозапальних процесів та дисфункцією ендотелію. Підвищений рівень катехоламінів опосередковує збільшення артеріального тиску та ЧСС, підвищення потреби міокарда в кисні, зменшення періоду діастолі, що спричиняє зниження перфузії міокарда. Ці патологічні процеси також пов'язані зі збільшенням агрегації тромбоцитів, порушенням реологічних властивостей крові,

можливістю деструкції атеросклеротичної бляшки з подальшим тромбоутворенням у судинах, виникненням спонтанної та перманентної коронарної вазоконстрикції, порушеннями ритму та провідності серця (15).

Крім того, в організмі встановлюється прозапальний стан за рахунок збільшення числа циркулюючих запальних клітин у крові, підвищення рівня молекул ендотеліальної адгезії та припливу хемотаксичних агентів. Такі зміни сприяють ранньому розвитку ендотеліальної дисфункції коронарних артерій та активації атеросклеротичного процесу.

Таким чином, стрес викликає прогресування атеросклерозу та виникнення ішемії міокарда, гіперкоагуляцію в коронарних та периферичних судинах та аритмогенез. Крім того, дослідження показують, що стресові стани можуть неадекватно активувати та порушувати роботу відповідних областей головного мозку, викликати подальше remodelювання серця, що виявляється в електрофізіологічних змінах, які можуть посилювати серцево-судинну патологію.

Ішемія міокарда, спричинена психічним стресом (MSIMI). Роль мікроциркуляторного русла у розвитку ішемії міокарда

На даний час відомо про поширеність та механізми транзиторної ішемічної реакції міокарда, викликаной психічним стресом (mental stress-induced myocardial ischemia – MSIMI). Незважаючи на те, що вона спостерігається у деяких пацієнтів з нормальними коронарними ангіограмами, MSIMI набагато частіше зустрічається у пацієнтів на ІХС з обструктивними формами захворювання (25).

При впливі одних і тих самих стимулів одні люди можуть сильно реагувати, а інші можуть взагалі не реагувати на стрес появою ішемії. Було показано, що пацієнти зі специфічним поліморфізмом β -1 адренергічних рецепторів у 3 рази частіше мають MSIMI, ніж пацієнти, що несуть альтернативний алель. Встановлено, що експресія специфічного алеля рецептора серотоніну в головному мозку підвищує реактивність людини до емоційного стану.

Всі ми зазнавали гемодинамічної відповіді, пов'язаної з психічним стресом. Зазвичай це збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, системного судинного опору, інколи – серцево-

го викиду. Але цей стан може також призвести до порушення тонузу блукаючого нерва, функції ендотелію, підвищення тонузу периферичних мікросудин і коронарних артерій (21). Оскільки ішемія міокарда може бути викликана або зниженням доставки кисню, або збільшенням потреби в ньому, MSIMI може підтримуватись тими ж гемодинамічними механізмами, що лежать в основі ішемії, викликані фізичним стресом, (дисбаланс між потребою і поставкою кисню в міокард).

Однак існують фундаментальні відмінності у психічних та індукованих фізичним навантаженням гемодинамічних реакціях. Психічний стрес, пов'язаний з підвищеним вмістом адреналіну в крові та підвищеним периферичним опором, тоді як відповідь, що виникає під час фізичного навантаження, не пов'язана з рівнем катехоламінів і, навпаки, характеризуються зниженням системного опору. Крім того, встановлено, що MSIMI виникає при нижчому добутку ЧСС та АТ, ніж ішемія, викликана фізичним навантаженням, у одного й того ж пацієнта. Доведено також, що зниження фракції викиду ЛШ більше при MSIMI, ніж при ішемії, спричиненій фізичним навантаженням, що негативно пропорційно корелює з системною резистентністю судин.

Lazzarino AI та ін. виявили, що підвищення рівня кортизолу на психічний стрес було пов'язане з ростом рівня серцевого тропоніну Т у плазмі здорових людей (16). Це дозволяє припустити, що ментальний стрес може викликати пошкодження серцевого м'яза. Крім того, у здорових людей похилого віку без анамнезу або об'єктивних ознак ІХС підвищена реактивність кортизолу була пов'язана з більшим ступенем кальцифікації коронарних артерій. Це підтверджує думку про те, що підвищена активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи також є фактором ризику розвитку ІХС у майбутньому. Виявлено, що ішемія, викликана ментальним стресом, більш тісно пов'язана зі збільшенням захворюваності та смертності від СС патології в порівнянні з ішемією, що виникла при фізичних навантаженнях (Vaccarino V. et al., 2014) [30]. Стресовий розлад і депресія зустрічаються у жінок вдвічі частіше, ніж у чоловіків. (Kessler RC et al., 1995 p.) (12). У цілому результати показують, що існує субпопуляція осіб з підвищеним ризиком індукованого стресом MSIMI, який відповідає підвищеній вразливості до

психічних розладів, хоча точний взаємозв'язок між цими станами потребує подальшого вивчення.

Психічний стрес та необструктивна ІХС

Встановлено, що психічний стрес впливає на мозок, викликаючи системний викид сигнальних молекул. Ця реакція у деяких людей в довгостроковій перспективі, разом з іншими ФР серцево-судинних захворювань, може провокувати виникнення епізодів MSIMI. Показано, що після психічного стресу порушення ендотеліальної функції може спостерігатися тимчасово протягом 1,5 години, але такі періоди можуть накопичуватися, стаючи клінічно значущими в довгостроковій перспективі.

У ряді досліджень описані механізми, що лежать в основі MSIMI. Одним із найважливіших вважається порушення коронарної мікроциркуляції у відповідь на стрес. Патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі, ймовірно, діють синергічно стосовно тих, що виникають системно, що ще більше збільшує ризик MSIMI. Крім того, у пацієнтів з необструктивними захворюваннями коронарних артерій може виникнути транзиторна коронарна обструкція внаслідок цієї мікросудинної та ендотеліальної дисфункції.

Встановлено, що ментальний стрес найчастіше викликає міокардіальну ішемію у жінок молодого віку. Ця ішемія реалізується через порушення мікроциркуляції в міокарді, можливо, завдяки підвищенню тонуусу коронарних судин і може пояснювати у даній категорії пацієнтів наявність ІХС, при відсутності обструктивних уражень коронарних артерій. У таких випадках спостерігається дещо підвищена смертність від ІХС і СС захворювань у порівнянні з здоровими особами. У чоловіків молодого віку, особливо у курців, гострий стрес може провокувати вазоспазм крупних артерій серця з наступним тромбозом і виникненням Q- ІМ, навіть при відсутності стенозуючого ураження коронарних судин.

MSIMI також може бути наслідком уповільнення кровотоку в коронарних артеріях – патологічного стану, яке також називають синдромом Такоцубо або стрес-індукованою кардіоміопатією.

Гострий стрес та ішемія

При вивченні в експерименті моделі на тваринах впливу гострого стресу на виникнення ішемії міокарда було показано, що гострий індукований конфлікт може викликати звуження КА і знизити поріг для фібриляції шлуночків. Епідеміологічні дані підтверджують, що у вразливих осіб та пацієнтів з ІХС, гострий стрес може виступати як тригерний фактор для розвитку ІМ, аритмій та раптової смерті. Клінічні спостереження показують, що сильний емоційний чи фізичний стрес може спричинити раптові серцево-судинні наслідки, такі як серцевий напад та раптова зупинка серця, навіть у практично здорових людей.

Встановлено, що гострий стрес викликає ішемію міокарда у 30–60% пацієнтів з ІХС. Є дані, що існує прямий кореляційний зв'язок ($r=0,38$) між стресом та епізодами ішемії протягом першого тижня після дії стресу (Verthein U, Kohler T., 1997) (31). Було показано, що гострий стрес може провокувати спонтанну стенокардію (психічний стрес – 28%, холодний вплив – 27%, гіпервентиляція – 13%) (Yoshida K et al. 1999) [33]. Є дані про те, що щоденний стрес знижує ефективність антиангінального лікування (CISIS, Putledge T et al. 1999) (2).

Показано збільшення серцево-судинної смертності та випадків ІМ після стихійних лих, особистих травм та військових дій. Прикладом гострого впливу психічного стресу може служити землетрус Хансин-Авадзі 1995 року, коли серед населення спостерігалась вища частота підвищеного артеріального тиску, пошкодження ендотелію та підвищення в'язкості крові через високий рівень гематокриту та фібриногену, що збігалось з підвищеною частотою інфаркту міокарда. Під час землетрусу в Нортриджі 1994 р, кількість випадків гострого ІМ зросла в 2,4 рази протягом першого тижня після землетрусу, особливо в лікарнях у радіусі 15 миль від епіцентру.

У перші дні війни в Перській затоці в 1991 р. кількість смертельних і не смертельних СС подій зросла серед населення, що проживає поряд з Тель-Авівом [18] (рис. 1.).

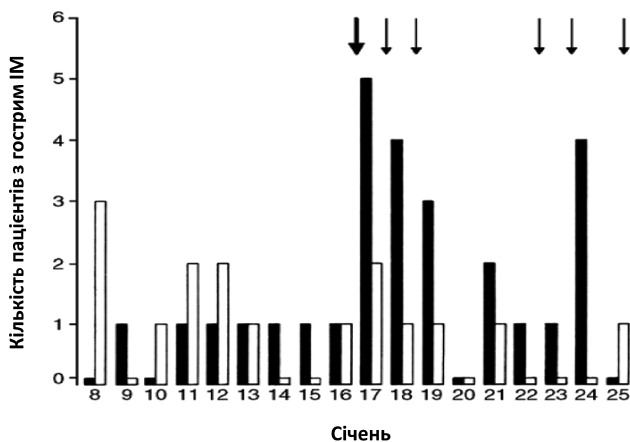


Рис. 1. Частота розвитку ІМ у Тель-Авіві в період ракетного нападу Іраку (8–25 січня 1991)

* в порівнянні з тим же періодом у 1990 р (незаповнені стовпці),
 * стрілки – ракетні удари по Ізраїлю

Слід зазначити, що розвиток ІМ в основному припадав на перші години після події (19) (рис. 2).

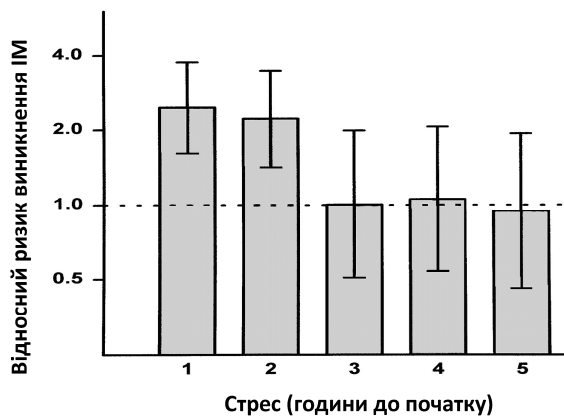


Рис. 2 Час настання ІМ після стресу

* пунктирна лінія – базовий ризик

У жителів Нью-Йорка після нападу на Світовий торговий центр 11 вересня 2001р. спостерігається суттєве збільшення випадків життєнебезпечних аритмій у 30-денний термін після подій (8) (рис. 3).

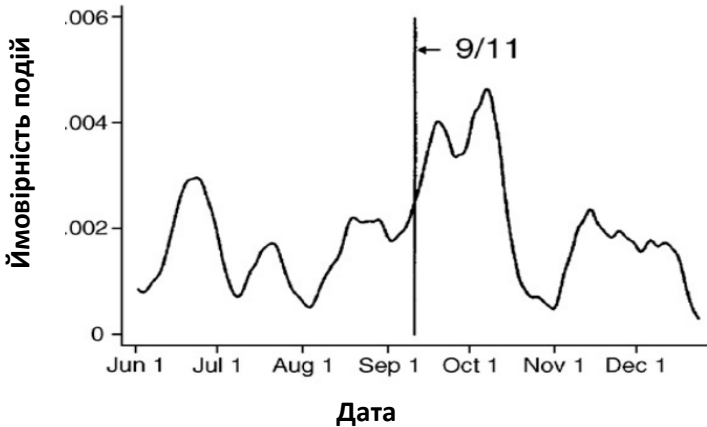


Рис. 3. Частота виникнення ШТ/запуску ІКД терапії протягом 8 місяців спостереження

Хронічний стрес та дистрес: зв'язок із СС захворюваннями та ІХС

При тривалому впливі стресових факторів у людей може виникнути стан дистресу. Дистрес – патологічний стан, у якому людина неспроможна повністю адаптуватися до стресових чинників і стресу і демонструє дезадаптивну поведінку. Це може бути очевидним за наявності різних проявів, таких як неадекватна соціальна поведінка (наприклад, агресія, пасивність або усунення від спілкування). Слід підкреслити, що у великому рандомізованому дослідженні INTERHEART (15 152 пацієнтів з ІМ, 14 820 пацієнтів без ІМ), яке було спрямоване на виявлення основних ФР розвитку гострого ІМ поряд з класичними факторами ризику, як новий важливий фактор вже фігурує і хронічний психічний стрес у наступній послідовності за значимістю: дисліпідемія, куріння, діабет, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, стрес. Перелічені фактори ризику у

90% випадків пов'язані з розвитком ІМ. (S. Yussuf et al, Lancet 2004) [34]. У дослідженні INTERHEART було проведено всебічні виміри психосоціального дистресу і виявлено, що його ризик у жінок з гострим інфарктом міокарда становить 40%, тоді як у чоловіків лише 25% [51]. Sun JL et al [28] продемонстрували, що поширеність MSIMI у пацієнтів з ішемічною хворобою серця досягає 70%. Більше того, на кожні 5% зниження фракції викиду лівого шлуночка частота майбутніх несприятливих серцево-судинних подій збільшується на 20% протягом 6 років, а ризик смертності, пов'язаної із серцевими подіями, збільшується втричі.

Дистрес в протилежність еустресу (позитивно мотивуючий стресс) при сильному стресовому впливі або подіях, що повторюються і надають негативний вплив на психіку індивіда, може призвести до посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Симптоми ПТСР можуть з'явитися як відразу після травми, так і через багато років після події. ПТСР може призвести до виникнення таких проблем, як депресія, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, агресивність, суїцидальна поведінка та ін.

Посттравматичний стресовий розлад в якийсь момент життя спостерігався у 8% людей у Сполучених Штатах Америки, причому жінки страждають вдвічі частіше, ніж чоловіки. ПТСР був здебільшого пов'язаний із сексуальним насильством у дитинстві у жінок і фізичним насильством у чоловіків (Kessler et al., 1995) (12) і частіше зустрічався у цивільних осіб США, ніж у ветеранів бойових дій (MacMillan et al., 1997) [17].

В експериментальних роботах на приматах було показано зв'язок між впливом хронічних стресових факторів та розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу КА та аорти. Також потужними гемодинамічними факторами, що впливають на розвиток атеросклерозу та перебіг ІХС, є підвищення ЧСС, АТ.

Стрес-індукована активація норадреналіну та кортизолу або нейроендокринна дисрегуляція, пов'язана з хронічним посттравматичним стресовим розладом, може призвести до посилення атеросклерозу або схильності до серцевих аритмій або інших наслідків, що підвищують ризик серцево-судинних захворювань. Всі ці фактори сприяють підвищенню ризику ССЗ і спостерігається як при депресії (Carney RM, Freedland KE, 2003; Evans DL, Charney DS,

2005) (4, 5) так і ПТСР (Vaccarino V, Bremner JD 2013) [29]. Така поведінка, як гнів, дратівливість, спричинені стресом, також пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. При ПТСР спостерігається зниження варіабельності серцевого ритму (нормальне збільшення та зменшення частоти серцевих скорочень, що відбувається при диханні) (Shah et al., 2013) [24], що збільшує ризик раптової смерті від аритмії.

За останні 40 років понад 60 клінічних досліджень та мета-аналізів встановили міцний зв'язок між депресією та підвищеною серцево-судинною захворюваністю та смертністю. Слід зазначити, що у різних людей різні пороги вираження емоцій та переживань у відповідь на стрес, тому ризик СС події може залежати від комбінації сценарію: СС здоров'я людини та її унікальний психоемоційний стан.

Враховуючи ту обставину, що громадяни України відчували значні стресові впливи протягом двох років (2020 та 2021 рр.), пов'язані з COVID-19, а з лютого 2022 року – з військовими діями, слід вважати, що поширеність вказаних хронічних патологічних станів психіки серед наших громадян має бути значною, але об'єктивних даних із цього питання в літературі ми не зустріли.

Існують докази, що хронічний стрес, пов'язаний із низьким соціально-економічним статусом, може сприяти підвищенню СС ризику. Пацієнти після перенесеного ІМ за відсутності сприятливих соціальних умов мають підвищений ризик повторного ІМ. З'являється все більше доказів того, що моральні травми, перенесені в дитинстві, можуть впливати на психічне здоров'я військово-службовців та ветеранів. Так у дослідженні канадських військових цей фактор впливав на виникнення посттравматичного синдрому та подальшого розвитку ІМ у молодому віці та смерті від СС причин.

Важливо підкреслити, що хронічний стрес виявився незалежним фактором ризику розвитку ІХС. Афективні розлади, що характеризуються вираженою психологічною травмою та тривалим впливом, такі як посттравматичний стресовий розлад, пов'язаний з війною, посилюють процес атерогенезу та пов'язані з ним серцево-судинні ускладнення. Такі розлади виявляються через надмірну симпатичну стимуляцію, порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та сприяють імунозапальній дисфункції. Крім того, посттравматичний стресовий розлад часто пов'язаний з поведінко-

вими змінами, такими як ведення нездорового способу життя, підвищена прихильність до куріння, збільшення споживання алкоголю, що потенційно сприяє розвитку та прогресуванню ІХС. На додаток до психологічного стресу зовнішні обставини, що супроводжують стрес, такі як низький соціально-економічний статус та відсутність надійних програм підтримки постраждалих, біженців, можуть сприяти більш високому рівню стресу. Однак до сьогодні основні механізми впливу хронічного стресу залишаються маловивченими і найчастіше спекулятивними (1).

Найбільш вивченим є патологічний вплив гострого стресу на серцево-судинну систему (наприклад, підвищення артеріального тиску), що згодом формує сприятливі умови для виникнення гострих серцево-судинних подій. Слід зазначити, що необхідні подальші дослідження з ширшим охопленням осіб, підданих різним видам стресу, вивчення механізмів, що лежать у основі різних підтипів стресових розладів та розвитком основних серцево-судинних захворювань.

Одна з проблем, пов'язаних із цією темою дослідження, полягає в тому, як оцінити безпосередній вплив розладів, пов'язаних зі стресом, на серцево-судинні захворювання. Основні побоювання включають можливість хибної оцінки зворотного причинно-наслідкового зв'язку (серцеві симптоми з'являються першими та сприяють діагностиці розладів, пов'язаних зі стресом) та похибка спостереження. Мається на увазі, що пацієнти з пов'язаними зі стресом розладами частіше відвідують лікаря, ніж інші, що призводить до більш високого рівня діагностики захворюваності щодо отримання діагнозу серцево-судинних захворювань.

У людей з хронічним стресом антидепресантна терапія була запропонована як потенційний спосіб поліпшення довгострокового прогнозу у пацієнтів з ІХС. Вона запобігала приблизно 40% MSIMI, що передбачає зв'язок між психічним та фізичним здоров'ям.

Підходи до лікування ішемії міокарда, спричиненої психічним стресом

Найбільш переконливі дані щодо впливу на ішемію отримали при лікуванні MSIMI. В даний час, методи лікування ішемії міокарда, викликаной стресом, включають комбінацію лікарських за-

собів, відмову від куріння, фізичні вправи, психологічні рекомендації та кардіореабілітацію.

Медикаментозна терапія

За умови, що пацієнт приймає стандартне лікування ішемічної хвороби серця, в тому числі антикоагулянти, антитромбоцитарні, ліпідознижувальні препарати, потребує додатково призначення препаратів інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і бензодіазепіни. В даний час найбільш широко використовуваним препаратом є есциталопрам – інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Jiang W. та співавт. [10] визначили, що після лікування пацієнтів експериментальної групи есциталопрамом протягом 6 тижнів частота MSIMI значно знизилася. Sun JL та ін. [28] лікували 127 пацієнтів з MSIMI, використовуючи есциталопрам або плацебо протягом 6 тижнів, і виявили, що частота рецидивів MSIMI у групі впливу була вдвічі нижча, ніж у контрольній групі. Есциталопрам коригує поганий настрій та покращує симптоми ІХС, а також регулює кількість серотоніну та його спорідненість до серотонінових рецепторів тромбоцитів, тим самим знижуючи короткостроковий ризик серцево-судинних ускладнень.

Sullivan S та співавт. [26] вивчивши патогенез MSIMI у 678 пацієнтів з ІХС і дійшли висновку, що MSIMI у жінок зазвичай пов'язана з порушеннями мікроциркуляції та вазоконстрикцією, і тому на додаток до есциталопраму як терапевтичні засоби можна розглядати доцільність призначення блокатори α - та β -рецепторів.

Додавання антидепресантів до стандартної терапії пацієнтів зі стабільними формами ІХС та депресією загалом дало суперечливі результати. У таких випадках ефективним виявився сертралін, який знизив ризик смерті та повторних серцевих атак, у пацієнтів, які раніше мали кардіальні події (дослідження ENRSCD, 2003).

Фізичні вправи

У 2016 році журнал HeartJournal припустив, що серцево-легенева витривалість є одним з основних факторів, що впливають на тривалість і якість життя. Підвищення серцево-легеневої витривалості за допомогою аеробних вправ може знизити фактори ризику серцево-судинних захворювань, а також знизити смертність та частоту госпіталізацій. Крім того, фізичні вправи можуть покращити функцію ендотелію, послабити вивільнення катехоламінів та

збільшити периферичну екстракцію. Щотижневе виконання регулярних аеробних вправ у 134 пацієнтів з ІХС ефективно підвищувало ФВ ЛШ і зменшувало ступінь і площу аномального руху стінок ЛШ (Blumenthal JA та ін. [2]). Мета-аналіз досліджень показав, що програми фізичної реабілітації ефективні у пацієнтів з ІХС мають високу ефективність. Тим не менш, до цього часу відсутні великомасштабні РКІ, присвячені перевагам фізичних вправ при MSIMI.

Управління стресом

Показано, що тривожний стан є не тільки ФР серцево-судинних захворювань та ІХС, але й посилює інші фактори ризику, такі як депресія, куріння та незбалансований спосіб життя. Отже, здорова та ефективна емоційна регуляція може зменшити несприятливий вплив стресу на серце. Дослідження підтвердили, що терапія антидепресантами може знизити частоту MSIMI на 40%. Більш того, позитивні та здорові емоції знижують ризик смертності у пацієнтів з ІХС/ Також, підтримка належного контролю за емоційним станом сприяє формуванню здорових навичок. Наприклад, Pressman SD, Cohen S. [20] зазначили, що покращення настрою може зменшити шкідливі життєві звички, такі як куріння та вживання алкоголю. Gross JJ, John OP. [7] вважали, що позитивний психічний стан може підвищити рівень щастя і скоротити ймовірність ризику тривоги та депресії. Blumenthal JA та ін [2] проводили лікування стресу у пацієнтів з MSIMI протягом 4 місяців та помітили, що у цих пацієнтів ймовірність несприятливих серцево-судинних подій знизилася порівняно з контрольною групою. Bullock-Palmer RP та ін. [3] вважають, що необструктивна ІХС з інфарктом міокарда частіше виникає у жінок, за їх виникнення відповідальні два механізми – порушення мікрovasкулярної циркуляції та вазоспазм. Тому діагноз цих двох патологій слід диференціювати, щоб запобігти помилковому діагнозу та неправильному лікуванню.

Зв'язок між воєнними діями та ризиком серцево-судинних захворювань. Смертність від СС захворювань та ІХС у травмованих на війні ветеранів

Наразі встановлено, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті серед ветеранів збройних сил. При цьому в декількох дослідженнях вказується на зв'язок між бойови-

ми діями та пов'язаними з ними травмами та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань.

У 1979 році Управління у справах ветеранів США опублікувало результати огляду, в якому вивчався потенційний причинно-наслідковий зв'язок між травматичною ампутацією кінцівки та майбутнім ризиком серцево-судинних захворювань. Результати були суперечливими і не змогли показати чіткий взаємозв'язок між травмами та СС патологією.

Нещодавній великий мета-аналіз уточнив низку питань, пов'язаних з цією темою. В аналіз було включено 4499 випадків, 26 досліджень (14 поперечних та 12 когортних). Період спостереження – від 1 до 43,6 років при розмірі вибірки від 19 до 621901 учасників бойових дій (78–100% чоловіків). Більшість досліджень [14] були присвячені ветеранам війни зі США; а також – Великій Британії, Ірану, Ізраїлю, Німеччини та Фінляндії. Дослідження охопили загалом вісім великих бойових операцій: Першу світову війну (1918 р.) та II (1939–1945 рр.), Корейську війну (1950–1953 рр.), В'єтнамську війну (1961–1975 рр.), Ірано-Іракську війну (1980–1988 рр.), ізраїльські конфлікти (1948–1974 рр.), Перша війна у Перській затоці (1991 р.) та нещодавні операції США та Великої Британії в Іраку та Афганістані (2003–2014 рр.).

З досліджень, що були включені в мета-аналіз, смертність, пов'язана з ІХС, була зареєстрована у трьох дослідженнях. Kunnas T. та ін. повідомили про більш високий скоригований ризик ІХС (RR 1,7: CI 1,1–2,5) серед поранених ветеранів у порівнянні з військовими, які не отримали поранення та особами, що не брали участі в конфліктах Другої світової війни (14). Об'єднаний аналіз підтвердив, що військові травми були пов'язані з підвищеним ризиком смертності від ІХС (відношення ризиків 1,57: 95% ДІ 1,35–1,83). Hrubec Z. та Ryder R.A. спостерігали більш високу скориговану смертність, пов'язану з ІХС (RR 1,56: CI 1,36–1,79) серед ветеранів бойових дій з травматичними проксимальними ампутаціями порівняно з контрольною групою з травмами, що спотворюють [9]. Schlenger W. E. не спостерігав суттєвої різниці у смертності, пов'язаної з ІХС (3,02% проти 2,33%), серед ветеранів бойових дій США у В'єтнамі порівняно з ветеранами, які не брали участь у бойових діях [23].

Резюмуючи дані мета-аналізу, було підтверджено зв'язок між травмою, пов'язаною з бойовими діями, та підвищеним ризиком

смерті від серцево-судинних захворювань та смерті від ІХС. Також було доведено, що травматичні ушкодження головного та спинного мозку пов'язані з несприятливим серцево-судинним ризиком. На диво, в дослідженні були суперечливими дані щодо факторів ризику СС захворювань (гіперліпідемія, АТ, цукровий діабет, метаболічний синдром, жорсткість артерій), товщини інтима – медія, як сурогатного критерію атеросклерозу, а також ризику розвитку гострого ІМ та мозкового інсульту. Автори вважають, що в даний час недостатньо доказів, що підтверджують зв'язок між травмою, пов'язаною з бойовими діями (переважно ампутація нижніх кінцівок) та підвищеним ризиком вказаних серцево-судинних захворювань. Крім того, недостатньо доказів, що підтверджують зв'язок між впливом бойових дій без травм та несприятливим серцево-судинним ризиком або наслідками, хоча останнім часом з'явилося кілька публікацій, що передбачають потенційний зв'язок між бойовими діями за відсутності травм та несприятливими серцево-судинними наслідками.

Автори мета-аналізу запропонували низку потенційних етіологічних факторів, які можуть бути пов'язані з підвищеним серцево-судинним ризиком після травматичної ампутації. До них відносяться підвищена резистентність до інсуліну, психологічний стрес, обставини, які викликають високий ризик серед суб'єктів, що зазнали зашкоджуючого психологічного впливу. Інші фактори ризику залишаються значною мірою спекулятивними і подальші дослідження вимагають вивчення інших типів травм, пов'язаних з бойовими діями.

Цікаво, що в представлених даних виявлено нижчий відносний ризик смерті від серцево-судинних захворювань серед бойових груп, порівняно з контрольними групами. Це пояснюється тим, що військові, ймовірно, були краще підготовлені і молодші за віком, ніж представники порівняльних груп, що складаються з небойових ветеранів та цивільних осіб.

Вплив стресу, пов'язаного з війною, на вираженість коронарного атеросклерозу та тяжкість перебігу ІХС

Встановлено, що при коригуванні всіх традиційних факторів ризику ІХС існує вагомий зв'язок між подіями, пов'язаними з війною, та ІХС.

В одному з недавніх досліджень вивчався зв'язок між стресом, викликаним війною, і вираженістю ураження вінцевих артерій серед сирійських-біженців, які зазнали різних стресових факторів, а також труднощів, пов'язаних з доступом до медичної допомоги. Таке населення може бути вразливе для довгострокових ускладнень ІХС, викликаних хронічними і важкими військовими стресорами.

Ретроспективно були вивчені історії хвороби 340 пацієнтів (сирійських біженців) з різними формами ІХС, яким була проведена катетеризація коронарних артерій з інтервенційним втручанням або без нього в лікарні Йорданського університету в період з травня 2014 р. до грудня 2017 р. Для оцінки тяжкості атеросклерозу коронарних артерій застосовувалася загальноприйнята шкала оцінки ураження коронарних артерій SYNTAX.

Бали SYNTAX (оцінка SX) розраховувалися всім пацієнтам з ураженням коронарних артерій, які викликають стеноз $\geq 50\%$ у діаметрі судин довжиною $\geq 1,5$ мм. Випадки розділені на три основні категорії оцінки SX: низька оцінка SX (≤ 22 балів); проміжний бал SX (23–32); та високий бал SX (≥ 33). Пацієнти також були розділені на 4 категорії залежно від кількості пов'язаних з війною стресорів, з якими вони зіткнулися: важкий військовий стрес (≥ 3 стресорів); помірний військовий стрес (2 стресори); легкий військовий стрес (1 стресор); та відсутність військового стресу (нуль стресорів). Відповідні групи на основі кумулятивної кількості пов'язаних із війною стресорів склали: група без військового стресу (6,6%); група із низьким стресом (15,4%); група помірного стресу (48,3%); та група з високим військовим стресом (29,7%).

Дослідження показало, що у 69,6% сирійських біженців була виявлена та чи інша форма ІХС. Більш високі бали військового стресу були суттєво пов'язані з вищим показником SX ($p = 0,04$). У пацієнтів, які зазнали вищих стресових факторів війни, спостерігався більш високий рівень смертності та серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE), які включають інфаркт міокарда, мозковий інсульт, реваскуляризацію судин та смерть від усіх причин [6].

Цікаво, що у дослідженні сирійських біженців не було виявлено жодного значущого зв'язку між класичними факторами ризику виникнення та тяжкості перебігу ІХС (гіпертонія, діабет, дисліпіде-

мія, сімейний анамнез серцевих захворювань, захворювання периферичних артерій та перенесений інфаркт міокарда) з різними категоріями оцінки SX. Так само не було статистичних відмінностей між різними групами стресу та поширеними супутніми захворюваннями і коморбідними станами. Можливо, це було пов'язано з відносно невеликою кількістю проаналізованих випадків та обмеженнями дослідження.

Слід наголосити, що це спостереження додатково прояснює вплив факторів військового стресу на збільшення тяжкості ІХС, про що свідчить високий бал SX у групі з високим рівнем стресу. Іншими словами, хронічні стресори, пов'язані з війною, значною мірою сприяли більш високому рівню смертності серед сирійських пацієнтів-біженців, які пройшли через інтервенційні втручання та підвищений ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) незалежно від того, чи піддавалися вони черезшкірному коронарному втручанню, чи ні. Показано, що хронічні стресори, пов'язані з війною, значною мірою сприяли підвищенню тяжкості перебігу ІХС у сирійських біженців. Така асоціація підкреслює вразливість населення, що живе у тяжкому стресі, породженому насколишнім воєнним досвідом.

Подібні результати опубліковані за результати досліджень, проведених на пацієнтах із серцевими захворюваннями під час громадянської війни в Лівані та Хорватії: показано наявність значного зв'язку між військовими стресовими факторами та ІХС. Найнегативніший для життя військовий досвід, який призводить до серйозної психологічної травми, спостерігався у осіб, які проживали в районах, де працювали снайпери, були обстріли артилерією, бомбардування, а також численні контрольно-пропускні пункти, що належали різним політичним і військовим партіям, які вели обстріли і діяли без будь-якого попередження. Було також доведено, що просте транспортування пацієнтів під час війни сприяло вищому стресу, цим сприяючи розвитку серцевих захворювань.

Поруч з цим існує думка, що ішемія, викликана психічним стресом, переважно протікає безсимптомно, навіть у випадках, коли виявлені електрофізіологічні чи значущі ангиографічні зміни.

Висловлюється думка, що у майбутніх дослідженнях мають бути долучені об'єктивні сурогатні маркери стресу (наприклад, кор-

тизол, ліпопротеїн (а)), щоб з'ясувати вплив гострих та хронічних стресорів на серцеві ускладнення у сприйнятливих пацієнтів.

Заклучення

На сьогодні встановлено чіткий зв'язок між гострими та хронічними психічними розладами, пов'язаними зі стресом (включаючи посттравматичний стресовий розлад та інші) та різними серцево-судинними захворюваннями як у чоловіків, так і у жінок. Результати нещодавно проведеного масштабного Шведського дослідження довели, що підвищення ризику, за звичай, існує для всіх вивчених серцево-судинних захворювань, при цьому найсильніші асоціації спостерігаються для основних форм ІХС і особливо серцевої недостатності.

Стресові стани характеризуються надмірною симпатичною стимуляцією, підвищенням рівня кортизолу, прозапальним процесом та дисфункцією ендотелію. Підвищений рівень катехоламінів опосередковує збільшення АТ та ЧСС, підвищення потреби міокарда в кисні, зменшення періоду діастолі, що спричиняє зниження перфузії міокарда. Ці патологічні процеси також пов'язані зі збільшенням агрегації тромбоцитів, порушенням реологічних властивостей крові, можливістю деструкції атеросклеротичної бляшки з подальшим тромбоутворенням у судинах, виникненням спонтанної та перманентної коронарної вазоконстрикції, порушеннями ритму серця .

Встановлено, що ментальний стресс найчастіше викликає міокардiальну ішемію у жінок молодого віку. Ця ішемія реалізується через порушення мікроциркуляції в міокарді, можливо, завдяки підвищенню тонууса коронарних судин і може пояснювати у даної категорії пацієнтів наявність ІХС, при відсутності обструктивних уражень коронарних артерій. У чоловіків молодого віку, особливо у курців, гострий стрес може провакувати вазоспазм крупних артерій серця з послідуочим тромбозом і виникненням Q- ІМ, навіть при відсутності стенозуючого ураження судин.

Під час війни людина піддається цілому спектру несприятливих психологічних чинників: це страх за своє життя і життя рідних , стрес пов'язаний з втратою близьких людей, майна, роботи, вимушеним переселенням тощо. Сила впливу цього стресу різна в зонах

бойових дій, прифронтових районах та в тилу, а також у різних категорій людей: цивільні особи, військові волонтери, біженці та інші.

Через 100 років після опису Джейкобом Да Костою симптомів «солдатського серця», його висновок щодо впливу травматичного стресу на поведінку та серцево-судинну функцію продовжує залишатися актуальним. «Солдатське серце» включало симптоми, подібні до сучасного посттравматичного стресового розладу і передбачало підвищену серцево-судинну реактивність, пов'язану з тривалими ефектами на периферичну нейрогормональну, імунну системи та вегетативний відділ нервової системи.

Додавання антидепресантів до стандартної терапії пацієнтів зі стабільними формами ІХС та депресією загалом дало суперечливі результати. У таких випадках ефективним виявився сертралін, який знизив ризик смерті та повторних серцевих атак, у пацієнтів, які раніше мали кардіальні події (дослідження ENRSCD, 2003).

Найбільш обґрунтованими є методи боротьби зі стрес-індукованою ішемією міокарда із застосуванням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (есцилопролу), а також програм фізичних навантажень, контролю стресу та кардіореабілітації.

Доведено зв'язок між травмою, пов'язаною з бойовими діями, та підвищеним ризиком смерті від серцево-судинних захворювань та смерті від ІХС.

Афективні розлади, що характеризуються вираженою психологічною травмою та тривалим впливом, такі як посттравматичний стресовий розлад і депресія, пов'язані з війною, посилюють процес атерогенезу та залежні від них серцево-судинні ускладнення.

Доведено, що хронічні стресори, пов'язані з війною, значною мірою сприяють підвищенню складності та тяжкості коронарного атеросклерозу (за шкалою SYNTAX) та протікання ІХС у осіб-біженців. Така асоціація підкреслює вразливість населення, що живе у тяжкому стресі, породженому навколишнім воєнним досвідом.

Список використаних джерел

1. Akosile W, Colquhoun D, Young R, et al. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: A meta-analysis. *Australas. Psychiatry* 2018; 26: 524–530. doi: 10.1177/1039856218789779

2. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1626-34. doi:10.1001/jama.293.13.1626
3. Bullock-Palmer RP, Shaw LJ, Gulati M. Emerging misunderstood presentations of cardiovascular disease in young women. *Clin Cardiol* 2019; 42: 476-83 doi: 10.1002/clc.23165
4. Carney RM, Freedland KE (2003) Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):241-7. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00111-2
5. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al (2005) Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58(3):175-89. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.001
6. Farooq V, Girasis C, Magro M, et al. The CABG SYNTAX Score-An angiographic tool to grade the complexity of coronary disease following coronary artery bypass graft surgery: From the SYNTAX Left Main Angiographic (SYNTAX-LE MANS) substudy. *EuroIntervention* 2013;8(11):1277-85. doi: 10.4244/EIJV8I11A196
7. Gross JJ, John OP. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 2003; 85: 348-62. doi: 10.1037/0022-3514.85.2.348
8. Holmes SD, Krantz DS, GottdienerRJ Mental Stress and Coronary Artery Disease: A Multidisciplinary Guide Progress in Cardiovascular Diseases *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49(2):106-22. doi: 10.1016/j.pcad.2006.08.013
9. Hrubec Z, Ryder RA. Traumatic limb amputations and subsequent mortality from cardiovascular disease and other causes *J Chronic Dis.* 1980;33(4):239-50 doi: 10.1016/0021-9681(80)90068-5
10. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA* 2013; 309: 2139-49. doi: 10.1001/jama.2013.5566
11. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol* 2017; 8(Suppl 5):1353383. doi:10.1080/200081 98.2017.1353383
12. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. (1995) Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(12):1048-60. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012
13. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58. doi:10.1056/NEJMoa1605086

14. Kunnas T, Solakivi T, Renko J, et al. «Late-life coronary heart disease mortality of Finnish war veterans in the TAMRISK study, a 28-year follow-up,» *BMC Public Health* 2011;11(1):71. doi: 10.1186/1471-2458-11-71
15. Kurd BJ, Dar MI, Shoaib M., Malik L., Aijaz Z., Asif I. Relationship between stress and coronary heart disease. 2014; 22(2):142-7. doi: 10.1177/0218492312469803
16. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1694–1701. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.070
17. MacMillan HL, Fleming JE, Trocme N et al. (1997), Prevalence of child physical and sexual abuse in the community: results from the Ontario Health Supplement. *JAMA* 1997; 278(2):131-5.
18. Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians *Lancet*. 1991; 338(8768):660-661. doi: 10.1016/0140-6736(91)91234-1
19. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB Triggering of Acute Myocardial Infarction Onset by Episodes of Anger Circulation 1995; 92(7): 1720–1725. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1720
20. Pressman SD, Cohen S. Does positive affect influence health? *Psychol Bull* 2005; 131: 925-71. doi: 10.1037/0033-2909.131.6.925
21. Ramadan R, Sheps D, Esteves F, et al. Myocardial ischemia during mental stress: role of coronary artery disease burden and vasomotion. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000321. doi: 10.1161/JAHA.113.000321
22. Rutledge T, Lsnden W, Davies RF, et al: Psychological Risk Factors May Moderate Pharmacological Treatment Effects Among Ischemic Heart Disease Patients. *Psychosom Med*. 1999;61(6):834-41. doi: 10.1097/00006842-199911000-00018
23. Schlenger W. E., Corry N. H., Williams C. S. et al., A prospective study of mortality and trauma-related risk factors among a nationally representative sample of Vietnam Veterans m *J Epidemiol*. 2015;1 82(12):980-90. doi: 10.1093/aje/kwv217
24. Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, et al. Post-traumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(11):1103-10. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.019
25. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress–induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2003;24:690–703. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00615-2
26. Sullivan S, Hammadah M, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkhoder A, et al. Sex Differences in Hemodynamic and Microvascular

Mechanisms of Myocardial Ischemia Induced by Mental Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 473-80. 11. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309535

27. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MSV, et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation* 2015; 132:251-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014492

28. Sun JL, Boyle SH, Samad Z, et al. Mental stress-induced left ventricular dysfunction and adverse outcome in ischemic heart disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 591-9. doi: 10.1177/2047487316686435

29. Vaccarino V, Bremner JD Traumatic stress is heartbreaking. *Biol Psychiatry*. 2013; 74:790–792. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.002

30. Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C, et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2014; 76:171–180. doi: 10.1097/PSY.0000000000000045

31. Verthein U, Kohler T. The correlation between everyday stress and angina pectoris: a longitudinal study *J Psychosom Res*. 1997;43(3):241-5. doi: 10.1016/s0022-3999(97)00054-8

32. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical description and diagnostic guidelines. WHO, 1992.

33. Yoshida K. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test *Int J Cardiol*. 1999; 70(2):155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(99)00079-0

34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52. 7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9

ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПЕРЕБІГ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

О. С. Сичов, О. М. Романова

Фібриляція передсердь (ФП) є найчастішою аритмією в загальній популяції. Цей огляд має на меті надати всебічний огляд психологічних аспектів ФП, зібравши докази з епідеміологічних, клінічних джерел і джерел фундаментальних досліджень.

ФП страждає біля 33 мільйонів людей у всьому світі, майже 5 мільйонів нових випадків ФП реєструється щороку. У найближчі десятиліття очікується подальше зростання. Наприклад, очікується, що кількість випадків у Сполучених Штатах до 2030 року перевищить 12 мільйонів, а нещодавнє дослідження в Європейському Союзі виявило надзвичайне нелінійне збільшення як захворюваності, так і відповідних витрат на охорону здоров'я (головним чином через витрати на госпіталізацію). Кількість випадків ФП зростає зі старінням населення; приблизно 51,2% випадків у ЄС у 2016 році були в осіб віком 80 років і старше. Примітно, що справжня поширеність, ймовірно, ще більша через високу частку «мовчазних» і, отже, невиявлених випадків.

З'являється велика кількість літературних джерел, які свідчать про тісний взаємозв'язок між психологічними факторами та хворобливим станом ФП, що, ймовірно, має важливе значення для розуміння та лікування пацієнтів з ФП. Цей огляд спрямований на систематичне зібрання цих доказів, включаючи вплив психологічних факторів на випадки ФП, та їх прогностичну роль у довгостроковому перебігу захворювання. Буде висвітлено участь психоло-

гічних факторів у якості життя (QoL) пацієнтів з ФП, незалежно від об'єктивних параметрів процесу захворювання, та вплив ФП на когнітивне зниження та деменцію. Враховуючи критичну важливість тягаря симптомів ФП у прийнятті рішень щодо лікування, симптоми ФП майже нерозрізнено переплітаються з емоційними станами пацієнтів. В світовій літературі обговорюються дані про гендерні відмінності в психологічних варіантах ФП і сучасне розуміння фізіологічних механізмів реакції на стрес, які, ймовірно, пов'язані з ФП, спираючись на дані лабораторних досліджень на тваринах і людях, епідеміологічних досліджень і клінічних випробувань.

На відміну від безлічі терапевтичних стратегій, які стосуються маніфестованого захворювання ФП, усвідомлення клініцистами ФП як «стану, якого можна уникнути», все ще є поняттям, що тільки зароджується [4]. Слід зазначити, що соматичним факторам ризику в даний час приділяється більше уваги, серед них гіпертонія і усталені фактори способу життя, включаючи надмірне вживання алкоголю і куріння. Навпаки, фактори ризику, пов'язані з психічним здоров'ям, ще не є широко визнаними, хоча докази (щодо розміру вибірки, тривалості спостереження та сили ефекту) є вражаючими. У великих проспективних популяційних дослідженнях продемонстровано вплив психосоціального стресу та негативних афективних наслідків. Дані великої шведської когорти (дослідження SLOSH) показують, що робоче напруження є дуже значущим предиктором ФП (відношення шансів [OR] 1,93), коли час впливу становить >10 років [5], що узгоджується з дослідженням, яке демонструє значний вплив тривалого робочого часу, маркера пов'язаних зі стресом умов організації роботи, на частоту ФП.

Пацієнти з ФП (незалежно від підтипів ФП) мають високий рівень симптомів депресії, а пацієнти з стійкою ФП можуть мати більш важкий депресивний настрій. Дослідження, що розглядали зв'язок ФП з депресією, припускали наявність супутньої патології. Останні докази розширили думку про те, що депресія може впливати на початок, тяжкість і прогноз ФП. Порівняно з пацієнтами з ФП без депресії, ризику смерті та комбінованого ішемічного інсульту та внутрішньочерепного крововиливу вищі, а якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у пацієнтів з депресією низька. Згідно даних мета-аналізу Fu. Yonghui, зі співавторами, депресивні симптоми

можуть передбачати повторну ФП після кардіоверсії або післяоперативну ФП.

Гнів і тривога можуть діяти як негайні тригери пароксизмальної ФП у вразливих пацієнтів, вони набувають граничного значення лише в довгострокових дослідженнях. Навпаки, депресивний настрій і життєве виснаження, а також прийом антидепресантів (хоча інші дослідження з суперечливими доказами) були пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ФП. Деякі дослідження показують, що люди з фібриляцією передсердь можуть більше страждати від депресії та тривоги. Наявність депресії або тривоги може негативно вплинути на якість вашого життя та тяжкість симптомів фібриляції передсердь. Наразі дослідники не знають, чи схильні люди з тривогою чи депресією частіше страждати на фібриляцію передсердь, чи фібриляція передсердь збільшує ризик тривоги та депресії. Потрібні додаткові дослідження, щоб повністю зрозуміти складний зв'язок між фібриляцією передсердь і цими психічними розладами.

Аналіз сильного самовідчутного стресу (OR 1,60) знайдено в дослідженні «Причини географічних і расових відмінностей у дослідженні інсульту». Незважаючи на безсимптомний перебіг, ФП може проявлятися як ішемічний інсульт із підвищенням ризику інсульту в загальній популяції до п'яти разів. Однак клінічно діагностований інсульт є лише вершиною айсберга, оскільки ішемія головного мозку, спричинена ФП, і «немі» інфаркти мозку також пов'язані з когнітивними порушеннями та деменцією. Все більше доказів метааналізів, які включають великі проспективні епідеміологічні дослідження, демонструють, що ФП може бути предиктором когнітивних порушень і підвищеного ризику деменції (коефіцієнти ризику [HR] в діапазоні від 1,3 до 2,3), з або без інсульту в анамнезі [21, 14, 20, 10].

В останньому мета-аналізі 16 досліджень, які включали 2 415 356 осіб, аналіз підгруп показує, що зв'язок між ФП і ризиком деменції виявляється сильнішим у дослідженнях із тривалістю спостереження >5 років [6]. У Роттердамському дослідженні, незважаючи на те, що ризик загальної деменції був найвищим для людей, які мали найдовшу тривалість ФП, цей зв'язок «час-реакція» спостерігався лише у молодших учасників. Подібним чином дані дослідження Whitehall II підтверджують, що пацієнти з

ФП досягають порогових значень когнітивних порушень або деменції в більш ранньому віці, ніж пацієнти без ФП в анамнезі, а особи з тривалим анамнезом ФП (5–15 років) відчувають швидший когнітивний розлад.

Таким чином, зв'язок із деменцією сильніший, коли ФП починається в середньому віці та коли її тривалість є довшою.

Крім загальних факторів ризику, ФП може прискорити зниження когнітивних функцій і підвищити ризик деменції кількома шляхами. Крім головної ролі клінічного інсульту в асоційованій з ФП ішемії головного мозку, найбільш імовірним механізмом є прихована емболія мозку. Крім того, ФП асоціюється з атрофією об'єму мозку і зміною гемостатичної функції, що сприяє тромбозу.

По-друге, також вірогідна роль церебральної гіперперфузії. Варіації від удару до удару зі зниженим серцевим викидом, присутні в ритмі ФП, можуть призвести до транзиторної або хронічної церебральної гіперперфузії [9]. Церебральна гіперперфузія при ФП може сприяти когнітивним порушенням. Слід зазначити, що ефект більш виразний при персистуючій чи постійній ФП, ніж при пароксизмальній ФП.

По-третє, системне запалення пов'язане з гіперкоагуляцією, ендотеліальною дисфункцією та підвищеною активацією тромбоцитів, таким чином сприяючи тромбоемболії, пов'язаній з ФП.

Нарешті, з'явилися деякі докази щодо ролі генетики, з однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) генів, пов'язаних із сімейним ФП, які виявилися пов'язаними з розвитком когнітивних порушень.

Незважаючи на роль пероральних антикоагулянтів, як препаратів першої лінії в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з ФП, залишається дискусійним питання про те, чи можна суттєво знизити ризик пов'язаної з ФП деменції за допомогою пероральних антикоагулянтів [30]. Останні дані показують, що нові антикоагулянти були б кращим вибором для профілактики деменції, ніж варфарин [2], ймовірно, через нижчу частоту внутрішньомозкових кровотеч. По-друге, з точки зору стратегій контролю ритму, кардіоверсія або абляція ФП можуть привести до синусового ритму та покращити серцевий викид і церебральну перфузію. Дослідження Intermountain, що включало 4212 пацієнтів, які пройшли катетерну абляцію з приводу ФП, показало значно нижчу частоту хвороби

Альцгеймера (0,2%) порівняно з контрольною групою (0,9%) і пацієнтами без ФП (0,5%) ($p < 0,001$). Недавнє дослідження також підтверджує захисну роль стратегій контролю ритму в когнітивних функціях [3], але стратегії з використанням антиаритмічних препаратів мають властиві проблеми з низькою ефективністю та безпекою. Таким чином, у майбутніх дослідженнях залишається визначити, які стратегії лікування, спрямовані на запобігання тромбоемболічним подіям і покращення клінічних результатів у пацієнтів з ФП, можуть мати сприятливий вплив на когнітивні функції в довгостроковій перспективі. У будь-якому випадку раннє виявлення ФП може виявитися корисним для запобігання когнітивним порушенням, особливо враховуючи швидке прогресування легкого когнітивного порушення (МСІ) до повної деменції у пацієнтів з ФП.

Справжня частка «німої» ФП у загальній популяції наразі невідома, оскільки скринінг ФП не може охопити широкий діапазон пароксизмальних епізодів ФП у людини протягом певного часу. Однак додатки для смартфонів та інші технологічні рішення (наприклад, ECG Telecard) наразі перебувають у стадії досліджень [16] з метою більш точної оцінки справжньої частоти ФП, незважаючи на епізодичну природу захворювання та його схильність залишатися безсимптомним. Німі та клінічно очевидні епізоди можуть виникати паралельно: у пацієнтів із пароксизмальною ФП безсимптомні аритмії виникають навіть значно частіше, ніж симптоматичні аритмії. Недавнє дослідження 50 пацієнтів з ФП та імплантованими кардіостимуляторами [29] показало, що більшість (93%) подій ФП були безсимптомними епізодами, що відбувалися в 13 разів частіше, ніж симптоматичні ($p < 0,001$). Епізоди тривалістю ≤ 5 хв, чоловіча стать, нижча частота серцевих скорочень і нижчий клас Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) спричиняли схильність пацієнтів до безсимптомної фібриляції передсердь. На жаль, у дослідженні не розглядалися психологічні чинники сприйняття внутрішніх змін організму. Примітно, що ризик смертності, пов'язаний з ФП, залишається незалежним від сприйнятого усвідомлення симптомів і тяжкості.

«Хаотична» гетерогенність симптомів часто перешкоджає адекватній діагностичній стратегії від першого виявлення симптомів до підтвердженого діагнозу ФП і може призвести до критично подов-

женого періоду до встановлення діагнозу, при цьому значна частина пацієнтів відчуває нерозпізнані симптоми більше 1 року, як показано у якісному дослідженні [28]. Тут дві третини пацієнтів з ФП спочатку відчували скарги, які не були легко сприйняті та значною мірою залишалися поза усвідомленням: «швидкочасний» характер симптомів ускладнював розшифровку і було невідомо, чи сигналізують ці симптоми про помітну проблему зі здоров'ям [28]. Дослідження 150 пацієнтів з ФП (середній вік 66,5 років) підтвердило відкладене звернення за лікуванням у більшості (70%, n=105) випадків. Фактори, пов'язані із затримкою, включали втому, задишку, періодичні симптоми, пояснення симптомів погіршенням стану, перевтомою, недостатнім сном і сприйняття симптомів як не дуже серйозних і таких, що піддаються самоконтролю. Такі відповіді, як вичікувальний підхід, робота над симптомами, повідомлення про відсутність страху перед симптомами або спроби ігнорувати симптоми, асоціювалися із затримкою. На жаль, ця неоднозначність часто відображається в повсякденній рутині лікаря: вони, ймовірно, відкидають звіт пацієнта як незначний або приписують симптоми доброякісним станам, таким як стрес. Однак, як тільки встановлено чіткий діагноз ФП і пацієнти отримують професійну допомогу, відбувається «прогностичне кодування» [9, 11], завдяки якому несприятливі або позитивні очікування захворювання та ступінь самостійного володіння клінічним перебігом можуть посилити або послабити симптоми.

Дослідження за участю 99 пацієнтів з ФП (середній вік 64,6 року) підтвердило, що прийняття хвороби дозволило пацієнтам адаптуватися до хвороби та зменшити тягар симптомів. Страждання від депресії може призвести до протилежного ефекту. У проспективному клінічному дослідженні, яке включало 563 пацієнтів з ФП (319 пацієнтів із стійкою ФП і 244 з пароксизмальною ФП), загалом 35% пацієнтів страждали від депресивного настрою. Депресія була пов'язана зі значним потрійним збільшенням тягара симптомів ФП (зокрема тривоги, нудоти та задишки).

Слід зазначити, що ті пацієнти, які досягли вимірного полегшення депресії після періоду спостереження тривалістю 6 місяців, також відчули зменшення тягара симптомів (OR=2,06; 95% довірчий інтервал [ДІ]: від 1,22 до 3,51).

Під час догляду за пацієнтом із ФП поточні клінічні рекомендації рекомендують диференціювати стратегії лікування на основі контролю частоти або ритму. Тому лікар-кардіолог повинен встановити картину аритмії і визначити супутні симптоми. Однак, враховуючи, що психологічні умови (прийняття хвороби, депресія) сильно впливають на сприйняття симптомів ФП, терміново потрібен ширший погляд, ніж просто зосередження лише на електрофізіології.

Психологічний дистрес у пацієнтів з ФП

У пацієнтів із підтвердженою ФП психологічний дистрес (включаючи тривогу, депресію та стурбованість симптомами) високий та коливається від 25 до 50%. Стани негативного впливу через аритмії не обмежуються самою подією ФП. Занепокоєння, викликане страхом перед новими епізодами у пацієнтів з пароксизмальною ФП, у тих же випадках може стати більш обмежувальним, ніж сама аритмія [17]. Тим не менш, у перехресному порівнянні пацієнтів, які взяли участь у двох великих клінічних дослідженнях, депресія була значно більш поширеною у пацієнтів з постійною ФП, ніж з пароксизмальною ФП. У вибірці зі 170 пацієнтів із постійною ФП [18] виявлено 35% пацієнтів із високим рівнем тривожності та 20% із депресивним настроєм. Цікаво, що обидві умови були пов'язані (серед іншого) зі «стосунками з медичним персоналом».

Зв'язок між ФП і негативною афективністю є двонаправленим – тягар симптомів ФП викликає тривалий психологічний стрес, але психосоціальний дискомфорт може посилити погіршення короткочасного довшострокового клінічного перебігу. Lange і Hertmann-Lingen продемонстрували, що симптоми депресії є значущими предикторами рецидиву ФП після кардіоверсії. Подібний зв'язок був показаний для тривоги та депресії після абляції легеневих вен. Дослідження протягом 1 року після катетерної абляції ФП виявило вплив особистості типу D (фенотип негативної емоційності та соціального гальмування) на несприятливий прогноз. Аналіз довгострокових даних із дослідження Cardiovascular Research Network WAVE Study на основі 25 570 дорослих із ФП, які почали лікування варфарином, серед яких 490 учасників перенесли ішемічний інсульт або внутрі-

шньочерепний крововилив (1,52 події на 100 людино-років), виявив сильний зв'язок із тривогою, що було пов'язано з вищим показником (скориговане ЧСС 1,52) для цих двох кінцевих точок. Навпаки, ані ізольована депресія, ані комбінована депресія та тривога не були суттєво пов'язані з результатами [18].

Вплив соціально-демографічних факторів на частоту та прогресування ФП

Окрім психічних психосоціальних факторів стресу, соціально-економічні та екологічні соціальні фактори також можуть впливати на виникнення та перебіг ФП. Використовуючи статистику життєдіяльності США для білих (136 573 смертей, пов'язаних з ФП) і темношкірих суб'єктів (8288 смертей, пов'язаних з ФП), Patton et al. порівняли демографічний ризик смертності, пов'язаної з ФП, у зоні інсульту США (SB), неблагополучному регіоні на південно-сході Сполучених Штатів, із середнім національним показником смертності, пов'язаної з ФП. Вони виявили співвідношення шансів 1,19 у темношкірих і 1,09 у білих суб'єктів щодо пов'язаної з ФП смертності.

Подальше дослідження підтвердило ці висновки за допомогою даних 24 323 учасників дослідження здоров'я та пенсії в США, але не виявило зв'язку з будь-якими конкретними факторами ризику серцево-судинних захворювань у дитинстві чи дорослому віці, що свідчить про те, що існують ще невідомі фактори раннього віку, пов'язані з розвитком ФП.

У дослідженні за участю 12 283 пацієнтів з ФП, які отримували лікування в закладах первинної медичної допомоги, низький соціально-економічний статус передбачив вищий відносний ризик смертності від усіх причин (HR 1,49), порівняно з районами із середнім соціально-економічним статусом. Автори підтвердили ці висновки в тому ж наборі даних протягом 6-річного періоду спостереження. Вони показали, що високий освітній рівень був пов'язаний зі зниженою смертністю в повністю скоригованих моделях: HR 0,82 для коледжу/університету в порівнянні з початковою школою у чоловіків [25]. Вимушене безробіття через втрату роботи асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Дані осіб, зареєст-

рованих у дослідженні REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study, включаючи 4273 учасників без ФП на початку дослідження, показали, що безробіття було пов'язане з інцидентом ФП (OR 1,54).

Якість життя як змінна результату в дослідженнях ФП

Погляди лікаря та пацієнта на те, що вони вважають «успішною» терапевтичною процедурою, можуть мати лише мінімальну згоду. Таким чином, зараз широко визнано, що очікування пацієнтів і цінності щодо лікування повинні бути частиною орієнтованої на пацієнта медичної допомоги, а переваги пацієнтів щодо різних варіантів лікування повинні бути включені в клінічні випробування. Серед «результатів, про які повідомляють пацієнти» в дослідженнях з ФП, оцінка задоволеності лікуванням є одним із варіантів, за допомогою опитувальників, таких як PACT-Q2 (Опитувальник сприйняття лікування антикоагулянтами), який оцінює за двома областями (зручність і задоволеність лікуванням антикоагулянтами). PACT-Q2 було застосовано в багатоцентровому дослідженні ENSURE-AF, проспективному рандомізованому дослідженні антикоагуляції для кардіоверсії у пацієнтів з ФП, щоб оцінити вплив терапії новими пероральними антикоагулянтами (НОАК) на задоволеність лікуванням. Через 4 тижні пацієнти, які отримували досліджуваний препарат, були більш задоволені, ніж контрольна група лікування. Цікаво, що відмінності в балах задоволеності лікуванням були значно вищими у пацієнтів, яким проводили кардіоверсію без трансезофагальної ехокардіографії (ТрЕхоКГ), ніж у пацієнтів, які проходили кардіоверсію під контролем ТрЕхоКГ.

Безсумнівно, «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (HR-QoL) отримала найбільшу увагу в останні роки. HR-QoL – це міра того, як хвороба може вплинути на самопочуття людини з часом. Регуляторні органи все частіше вимагають дані про HR-QoL для затвердження нових методів лікування, і це стає загальноприйнятим критерієм при оцінці результатів для здоров'я в дослідженнях лікування ФП.

Проте наразі використовуються принаймні 34 різні інструменти HR-QoL, що свідчить про відсутність консенсусу щодо оптималь-

ного підходу. Y. J. Son et al. [22] описують загальні, кардіоспецифічні та специфічні інструменти для ФП, які нещодавно використовувалися в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) з ФП. Ці дані пропонують корисну інформацію про результати, про які повідомляють пацієнти. Wokhlu та ін., наприклад, досліджували зв'язок між ефективністю абляції ФП, HR-QoL та специфічними симптомами ФП у 502 реципієнтів із симптоматичною ФП і підтвердили стійке покращення HR-QoL через 2 роки, що цікаво для результатів абляції, включаючи повторну ФП. В одному дослідженні проспективно оцінювалися різні аспекти коротко- та довготермінового HR-QoL після катетерної абляції, як приклад переваг застосування спеціально розроблених інструментів, а не лише загальних інструментів для більш точного відображення реальності життя при ФП. Для ФП використовували сім валідованих загальних та адаптованих опитувальників HR-QoL. Дослідники показали, що якість життя значно покращилася через 3 місяці після абляції в усіх пацієнтів (незалежно від успіху абляції чи типу ФП) і залишалася значно покращеною після медіани >4 років. Ці висновки вказують на потенційний серйозний недолік дослідження HR-QoL, спрямованого на оцінку переваги досліджуваного варіанту лікування: імовірно, вплив основного негативного стану психічного здоров'я – з тривогою, пов'язаною з ФП, у першому рядку – можуть впливати на HR-QoL більше, ніж основні варіанти лікування, які досліджуються [22].

Зважаючи на це, слід зазначити, що в повсякденній рутині лікарі можуть суттєво недооцінювати тягар психічного здоров'я пацієнтів з ФП. Дані про ступінь узгодженості між оцінками суб'єктивного стану здоров'я пацієнтів і лікарів у 334 пацієнтів з пароксизмальною ФП виявили суттєву розбіжність між оцінками лікарів і пацієнтів, вимірними за допомогою Короткого опитування здоров'я з 12 і 8 пунктів (SF). У середньому лікарі оцінювали якість життя своїх пацієнтів значно вище, ніж пацієнти. Примітно, що розбіжності були суттєвими у пацієнтів з депресією, а також у пацієнтів, які повідомляли про розлади сну та відсутність фізичної активності, вказуючи на дефіцит спілкування та спільного розуміння.

Гендерні аспекти подолання ФП

У жінок захворюваність і поширеність ФП на 30–50% нижчі, ніж у чоловіків, жінки з ФП часто мають нетипові симптоми, гіршу якість життя [1] і вищий ризик побічних ефектів (наприклад, інсульту та смерті).

Хоча точні механізми ще належить з'ясувати, дані свідчать про наявність відмінностей у фізіологічних, електричних і структурних характеристиках передсердь, головним чином у патологічному ремоделюванні серцевої тканини при фібриляції передсердь. Моделі на тваринах демонструють відмінності в електрофізіологічних властивостях між статями [15]. Крім того, дослідження показали прямий вплив статевих гормонів на іонні канали та їх експресію, що впливає на аритмогенез і клінічні результати ФП. Докази також показують гендерно-специфічні наслідки антиаритмічних препаратів і катетерної абляції з більшою кількістю побічних ефектів у жінок, ніж у чоловіків [26].

На сьогодні лише декілька досліджень оцінювали психосоціальні аспекти ФП. У той час як проспективні дані когорти Framingham Offspring Study показали, що психосоціальний стрес був незалежним фактором ризику для розвитку ФП у чоловіків, але не у жінок, високий психосоціальний стрес був пов'язаний з ФП у жінок, але не у чоловіків на дієті Мальме. Дані дослідження жіночого здоров'я також показали значний зв'язок між травматичними життєвими подіями та ФП [27], а позитивний вплив був пов'язаний із зниженням ризику ФП. Подібним чином, у когортному дослідженні РаТН ФП (N=953, середній вік=72±10, 65% чоловіків), жіноча стать була пов'язана з вищою тяжкістю симптомів ФП та більшою вираженістю симптомів тривоги та депресії [26]. Крім того, дослідження за участю пацієнтів із рецидивуючим ФП (N=93) продемонструвало, що депресія опосередковує вплив статі на фізичне здоров'я, у зв'язку з чим підвищена сприйнятливість жінок-пацієнток з ФП до симптомів депресії може бути основним фактором, що сприяє погіршенню їхнього фізичного здоров'я порівняно з їхніми колегами чоловічої статі. Враховуючи обмежені докази на даний момент, майбутні дослідження повинні зосередитися на гендерно пов'язаних впливах психосоціальних факторів на ФП, щоб краще

зрозуміти гендерні відмінності та полегшити стратегії профілактики та втручання.

Роль психонейробиологічних станів у ФП

Зростаюче усвідомлення незалежного впливу стресових станів психічного здоров'я на виникнення та несприятливий довгостроковий перебіг ФП вимагає закріплення цих висновків у точних психонейробиологічних моделях. Немає сумнівів у тому, що несприятливий гострий і тривалий психічний стрес спричиняє порушення вегетативної нервової системи, ендокринної та імунної систем, зокрема нейромодуляторні стани, які також супроводжують хворобу ФП як таку. Наприклад, ФП характеризується системним запаленням із підвищенням рівнем запальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини (TNF-альфа) і С-реактивний білок (СРБ) – феномен, який також переконливо показано для серйозного психосоціального стресу будь-якого типу. Таким чином, цей збіг дає підстави для припущення, що психосоціальний стрес – накладений на механізми, пов'язані з основними патофізіологічними процесами при ФП – впливає на початок і тривалий перебіг ФП. Незважаючи на те, що численні дослідження підтверджують цю концепцію щодо серцево-судинних захворювань і серцевої недостатності, дослідження в контексті ФП все ще знаходяться в зародковому стані, і більшість робіт поки що зосереджено на вегетативній регуляції [12].

Дійсно, серце багато іннервується вегетативними нервами. Гангліозні клітини вегетативних нервів розташовані або поза (зовнішні), або всередині (внутрішні) серця. Зовнішні симпатичні нерви походять від паравертебральних гангліїв, включаючи верхній і середній шийний ганглії, шийно-грудний (зірчастий) ганглії і грудний ганглії. Зірчастий ганглії (основне джерело симпатичної іннервації серця) з'єднується з кількома внутрішньогрудними нервами та структурами. Як і зірчастий ганглії, блукаючі нерви також мають складну структуру, що містить змішані типи нервів. Власні серцеві нерви здебільшого розташовані в обох передсердях і тому беруть участь в аритмогенезі.

Дослідження на тваринах підтверджують важливість вегетативної нервової системи при ФП, показуючи, що стимуляція вегетати-

вних гангліїв або комбінована стимуляція симпатичних і парасимпатичних нервів призводить до спонтанної активності клітин у легневих венах. Кілька експериментальних досліджень виявили помітні варіації вегетативних тонів перед появою пароксизмальної ФП або тріпотіння передсердь [24]. Початок ФП асоціюється з одночасною симпатовагусною активацією, а не зі збільшенням лише вагусного або симпатичного потягу.

Враховуючи, що вегетативна нервова система сприяє розвитку субстрату ФП і служить тригером епізодів ФП, модуляція вегетативної нервової системи, ймовірно, є перспективною стратегією захисту міокарда від проаритмічних вегетативних впливів. Тут мова йде не лише про підвищення парасимпатичного тону, а про придушення екстремальних коливань обох протилежних компонентів вегетативної нервової системи, що, імовірно, є основним механізмом, який керує результатами лікування.

Перші докази на підтримку цієї концепції походять від невеликого проспективного когортного дослідження до і після, яке оцінювало роль медитації (йоги), неінвазивного втручання альтернативної медицини, у пацієнтів із симптоматичною пароксизмальною ФП. Йога суттєво зменшила симптоматичне та безсимптомне навантаження на ФП, зменшила тривогу та депресію, а також мала сприятливий вплив на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск. У кількох дослідженнях Stavrakis et al. виявили, що низька стимуляція шийного блукаючого нерва (LLVNS) значно пригнічувала індукція ФП і скорочувала тривалість ФП. Вони продемонстрували (спочатку на іклах, а потім у пацієнтів, яких направили на катетерну абляцію пароксизмальної ФП), що індукція ФП пригнічується LLVNS за допомогою абсолютно неінвазивного підходу через черезшкірну низькорівневу стимуляцію козелка (LLTS), де нерв легко доступний. Вони нещодавно підтвердили ці висновки в РКД [23]. Після 6 місяців терапії навантаження на ФП було на 85% нижчим у пацієнтів, які проходили стимуляцію, порівняно з контрольною групою. Слід зазначити, що протизапальний ефект LLTS також був показаний у цих пацієнтів. Нещодавно Lampert et al. провели 12-місячне дослідження на основі електронного щоденника за участю 95 пацієнтів, які страждають на пароксизмальну ФП. Це дослідження показало, що негативні емоції в повсякденному

житті збільшували ймовірність епізоду ФП у два-п'ять разів. Прімітно, що призначення блокаторів бета-рецепторів значною мірою нейтралізувало тригерні ефекти гніву чи стресу.

Цей огляд надає докази участі психологічних умов в етіології виникнення ФП і прогностичного впливу на її клінічний перебіг. Це показує, що сильна напруга на роботі, тривалий робочий день і сприйнятий непрофесійний стрес, незалежно від основних соматичних факторів ризику, передбачають початок ФП у великомасштабних популяційних дослідженнях.

Подібним чином, психотравми та депресивні симптоми демонструють вплив, який, однак, сильніший у проспективних клінічних дослідженнях із встановленою хворобою ФП, особливо у пацієнтів жіночої статі. Багатообіцяючі, але попередні дані показують, що малозабезпечені верстви населення мають більший ризик розвитку ФП. Глибше розуміння негативного впливу супутніх захворювань на прогресування захворювання, ймовірно, допоможе оптимізувати лікування та саморегуляцію пацієнтів з ФП. Існує нестача науково обґрунтованих втручань щодо поведінкових проблем у пацієнтів з ФП. Однак, варіанти нефармакологічного лікування, спрямовані на підвищення навичок подолання та придушення інтероцептивних симптомів, можуть сприяти збалансованій модуляції вегетативної нервової системи, яка, очевидно, відіграє вирішальну роль у розвитку субстрату ФП та запуску епізодів ФП. Таким чином, інтегрований підхід до лікування з ретельним врахуванням психологічних аспектів пацієнта з ФП у клінічній рутині, є терміново необхідним і не повинен розглядатися як незамінний допоміжний засіб.

Підводячи підсумок, можна сказати, що життя в бідних районах, низький рівень формальної освіти та вимушене безробіття є ознаками низького градієнту соціального класу, що сприяє підвищеному ризику виникнення ФП або несприятливого перебігу ФП, таким чином викликаючи важливі клінічні проблеми та проблеми громадського здоров'я. Ці дані також показують, що ФП є частиною захворювання в суспільному контексті і не є окремою медичною проблемою як такою.

Загалом, результати показують, що ФП є частиною захворювання в психосоціальному контексті, і не є окремою медичною проблемою як такою. Терміново потрібна ширша перспектива, ніж зосередження лише на електрофізіології.

Список використаної літератури

1. Bazemore TC, Bolger LE, Sears SF, Sadaf MI, Gehi AK. Gender differences in symptoms and functional status in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(2):224–229.
2. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;71(6):380–387.
3. Damanti S, Pasina L, Cortesi L, Rossi PD, Cesari M. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(11):2178–2182.
4. Du X, Dong J, Ma C. Is Atrial Fibrillation a Preventable Disease? *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1968–1982.
5. Fransson EI, Nordin M, Magnusson Hanson LL, Westerlund H. Job strain and atrial fibrillation – Results from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health and meta-analysis of three studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(11):1142–1149.
6. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace.* 2018;20(8):1252–1258. [PMC free article]
7. Garg PK, Claxton JS, Soliman EZ, Chen LY, Lewis TT, Mosley T, et al. Associations of anger, vital exhaustion, anti-depressant use, and poor social ties with incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Prev Cardiol* 2020:2047487319897163.
8. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, Lehmann H, Samuel L, Han HR, et al. Association of sex, age and education level with patient reported outcomes in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19(1):85.
9. Henningsen P, Gündel H, Kop WJ, Löwe B, Martin A, Rief W, et al. Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. *Psychosom Med.* 2018; 80(5):422–431.
10. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Wu CC, Lin MC, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:305.
11. Jankowska-Polanska B, Kaczan A, Lomper K, Nowakowski D, Dudek K. Symptoms, acceptance of illness and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018;17(3):262–272.

12. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–229.
13. Lampert R, Burg MM, Jamner LD, Dziura J, Brandt C, Li F, et al. Effect of β -blockers on triggering of symptomatic atrial fibrillation by anger or stress. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):1167–73.
14. Liu DS, Chen J, Jian WM, Zhang GR, Liu ZR. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):298–306.
15. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. *Europace*. 2019;21(3):366–376.
16. O’Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, Turakhia MP, Perez M, Ingelsson E, et al. Accuracy of Smartphone Camera Applications for Detecting Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202064.
17. Penela Maceda D, Berruezo A. Atrial fibrillation: Not just an electric and single organ disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):185–186.
18. Polikandrioti M, Koutelekos I, Vasilopoulos G, Gerogianni G, Gourni M, Zyga S, et al. Anxiety and Depression in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: Prevalence and Associated Factors. *Cardiol Res Pract*. 2018; 2018: 7408129.
19. Rosman L, Lampert R, Ramsey CM, Dziura J, Chui PW, Brandt C, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Early Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study of 1. 1 Million Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e013741.
20. Saglietto A, Matta M, Gaita F, Jacobs V, Bunch TJ, Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e000984.
21. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018; 28(1):1–15.
22. Son YJ, Baek KH, Lee SJ, Seo EJ. Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation: An Integrative Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17).
23. Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, Morris L, Filiberti A, Reynolds JC, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):282–291.

24. Wen ZC, Chen SA, Tai CT, Huang JL, Chang MS. Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):602–607.
25. Wändell P, Carlsson AC, Gasevic D, Holzmann MJ, Ärnlov J, Sundquist J, et al. Socioeconomic factors and mortality in patients with atrial fibrillation—a cohort study in Swedish primary care. *Eur J Pub Health.* 2018;28(6):1103–9.
26. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):136–144.
27. Westcott SK, Beach LY, Matsushita F, Albert CM, Chatterjee N, Wong J et al. Relationship Between Psychosocial Stressors and Atrial Fibrillation in Women >45 Years of Age. *Am J Cardiol.* 2018;122(10):1684–1687.
28. Wilson RE, Rush KL, Hatt L, Reid RC, Laberge CG. The Symptom Experience of Patients With Atrial Fibrillation Before Their Initial Diagnosis. *J Cardiovasc Nurs.* 2020.
29. Witkowski M, Bissinger A, Grycewicz T, Lubinski A. Asymptomatic atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation and implanted pacemaker. *Int J Cardiol.* 2017;227:583–588.
30. Zeng D, Jiang C, Su C, Tan Y, Wu J. Anticoagulation in atrial fibrillation and cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14499.

РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ В УМОВАХ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ЧИННИКІВ

В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, С. В. Чернюк

Вступ

Раптова серцева смерть (РСС), згідно з визначенням ВООЗ, – це несподівана раптова смерть, спричинена захворюванням серця, яка виникає протягом 1-ї години після появи симптомів, або протягом 24-х годин з того часу, коли особу бачили в задовільному стані [23]. В розвинених країнах світу РСС в структурі смерті від усіх причин посідає одне з провідних місць (15–20%) і є найбільш частою причиною смерті серед усіх серцево-судинних захворювань [12]. РСС є однією з глобальних проблем кардіології в усьому світі з огляду на значну поширеність і велике соціально-економічне значення, тільки в США щороку реєструється близько 400 тис. випадків РСС [4]. При цьому щорічно РСС діагностується приблизно у 0,1% загальної популяції, а до групи найвищого ризику належать чоловіки у віці 65–70 років [12].

РСС була і залишається актуальною проблемою сучасної кардіології, яка постає іще більш гостро в умовах впливу стресових чинників під час війн, терористичних атак, природніх катаклізмів та соціально-економічних факторів. Вперше симптоми патологічного впливу стресових чинників під час бойових дій були описані Джейкобом Мендесом Да Костою під час Громадянської війни у США в 1871 р. Автором описано такі симптоми як серцебиття, за-

дишка, тривожність, гіперзбудження, які спочатку називали «серцем солдата» а згодом «синдромом Да Коста» [2].

Розглянемо декілька прикладів впливу стресових чинників на розвиток РСС. Згідно з результатами популяційних досліджень війни у Перській затоці в 1991 після ракетних атак по Ізраїлю зі сторони Іраку одразу різко підвищився рівень серцево-судинної смертності серед громадян Ізраїлю. Так показник смертності від серцево-судинних захворювань серед осіб у віці понад 25 років зріс на 58%, причому у жінок частота РСС була майже вдвічі більшою в порівнянні з чоловіками [4]. В 2013–2014 рр. було проведено дослідження захворюваності і смертності серед ветеранів війни у Перській затоці, що включило більше 3000 пацієнтів. Згідно з отриманими результатами було встановлено, що у чоловіків-ветеранів війни в віці більше 40-ка років ризик розвитку нападів стенокардії в 27 разів вищий, а ризик розвитку РСС майже втричі вищий порівняно зі співставною віковою групою загальної популяції [2]. Крім цього авторами було відмічено, що чоловіки-ветерани в віці більше 60-ти років мали майже в 5 разів вищий ризик розвитку фатального інсульту ніж в загальній популяції. В іншому дослідженні, що включило 20-річний період спостережень за військовослужбовцями повітряних сил США, які приймали участь в бойових діях, було проаналізовано причини розвитку РСС, що ставалась саме під час проходження служби [10]. Тільки у 16% пацієнтів при аутопсії було виявлено ознаки гострого міокардиту, натомість у 84% осіб патологічні зміни в міокарді не виявлялись, настання смерті відбувалось внаслідок фатальних шлуночкових порушень серцевого ритму, що виникали спонтанно на фоні гострого психоемоційного стресу.

Слід відзначити, що суттєве збільшення частоти РСС може бути пов'язане не тільки з бойовими діями і воєнним станом, а характерне і для впливу інших стрес-асоційованих факторів, таких як природні і техногенні катастрофи, епідемії та масштабні спортивні події [6, 10, 16, 27]. Наприклад встановлено, що під час пандемії COVID-19 частота РСС, не пов'язаної із можливим впливом коронавірусної інфекції, в Парижі на фоні агресивної інформаційної кампанії щодо небезпеки цього захворювання і введення карантинних обмежень достовірно зросла порівняно з попередніми роками [17]. Дані про суттєве збільшення частоти РСС на фоні гострого

стресу в день настання події або в перші кілька днів після неї також отримані в регіонах, де відбувались землетруси і цунамі, зокрема в 2011 році в Японії та в 1994 році в Лос-Анджелесі (США) [13]. Крім цього було отримано дані про збільшення частоти випадків РСС під час чемпіонату світу з футболу в Швейцарії в 2002 р. [26].

Патогенетичні зв'язки між впливом стресу та частотою РСС

Насьогодні доведено, що як гострий, так і хронічний вплив ментального стресу суттєво збільшує частоту фатальних серцево-судинних подій. За даними Batelaan N.M. та співавт. довготривалий вплив стресових чинників збільшує ризик розвитку РСС на 61% [2]. В основі патогенезу розвитку шлуночкових порушень ритму під впливом дії стресових факторів лежить різке підвищення активності симпатичної нервової системи і збільшення концентрації катехоламінів в крові, що призводить до порушення балансу взаємодії нервових волокон і кардіоміоцитів (КМЦ). У результаті відбуваються патологічні зміни регуляції кальцієвих, натрієвих та калієвих каналів, що призводить до порушення процесів деполяризації і реполяризації, як в клітинах провідної системи серця, так і в КМЦ [6, 14]. Основним механізмом, який безпосередньо призводить до розвитку шлуночкової тахікардії (ШТ) та фібриляції шлуночків (ФШ), є накопичення іонів Ca^{2+} в КМЦ і, як наслідок, постдеполяризація клітин провідної системи серця та КМЦ [2, 6]. Результатом цих процесів є створення умов для зворотного входження електричного імпульсу, тобто виникнення так званого феномену «*re-entry*» і електричної нестабільності міокарда, що в свою чергу призводить до розвитку ШТ, зокрема особливо небезпечної тахікардії типу «*пірует*» [13, 21]. Нині вважається, що хронічний вплив ментального стресу в 40% випадків асоціюється із наявністю епізодів ШТ та ФШ [11, 13, 15].

Вплив психоемоційного стресу також призводить до порушення процесів реполяризації, що було доведено за результатами дослідження, в якому проводився поглиблений аналіз ЕКГ з детальною характеристикою сегмента ST та зубця T [15]. Згідно з отриманими результатами було встановлено чітку асоціацію між зменшенням амплітуди і площі зубця T, депресією сегмента ST та підвищенням

вмісту катехоламінів в крові на фоні впливу психоемоційного стресу, особливо з проявами гніву і страху. Крім цього авторами було доведено пряму залежність між вираженістю змін ЕКГ, що характеризують порушення реполяризації, та частотою виникнення ШТ. Динамічне спостереження хворих протягом 1-го року дозволило встановити ЕКГ предиктори розвитку ШТ та ФШ на фоні впливу стресових чинників: розширення комплексу QRS більше 100 мс, зниження амплітуди зубця Т більш ніж на 50%, депресія сегмента ST більш ніж на 1 мм [15].

Іншим механізмом виникнення життєвозагрозливих шлуночкових порушень ритму серця на фоні впливу стресових чинників є асиметрична активність середнього мозку. В одному з недавніх досліджень було показано, що посилення правосторонньої латеральної активності середнього мозку на фоні гострого впливу стресових чинників призводить до порушення регуляції вегетативної нервової системи, що супроводжується порушенням функції кальцієвих каналів провідної системи серця та КМЦ [20]. В результаті створюються умови для розвитку фатальних шлуночкових порушень серцевого ритму, зокрема спонтанної ФШ навіть за відсутності патологічних змін міокарда при аутопсії. В цьому аспекті слід відзначити, що в одному з досліджень, результати якого були опубліковані в минулому році, роль стресових факторів в розвитку фатальних шлуночкових аритмій та РСС була доведена і у осіб без раніше відомих серцево-судинних захворювань [15]. Автори констатували пряму залежність між інтенсивністю і тривалістю хронічного впливу стресових факторів та частотою пароксизмів ШТ та розвитком ФШ.

Наочним прикладом, що підтверджує суттєве збільшення частоти пароксизмів ШТ на фоні впливу гострого стресу є дані одного з досліджень, проведеного після атаки на Всесвітній торговий центр в США в 2001 році, що включало понад 200 хворих з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (ІКД) [13]. При аналізі сигналів з пристроїв було встановлено, що лише в перший тиждень після терористичної атаки у 8,0% хворих виникла необхідність в електричній дефібриляції внаслідок пароксизмів ШТ, при цьому в звичайний час ІКД спрацьовував лише у 3,5% хворих на місяць, тобто частота пароксизмів ШТ на фоні гострого стресового впливу зростає приблизно в 16 разів.

В 2022 році було опубліковано результати метааналізу 20-ти проспективних досліджень, що стосувалися впливу стресових факторів різного генезу на розвиток РСС [2]. Згідно цих результатів сама по собі стурбованість і хвилювання як психологічний стан навіть в довготривалій перспективі не призводять до достовірного збільшення частоти РСС як у хворих з серцево-судинними захворюваннями, так і у осіб без раніше діагностованої серцево-судинної патології. Натомість за наявності стресових факторів – війн, обстрілів, терористичних атак, землетрусів, пандемій (зокрема COVID-19) ризик РСС в короткочасній перспективі достовірно збільшується у хворих як з раніше діагностованими серцево-судинними захворюваннями, так і у безсимптомних хворих з до того не відомою серцево-судинною патологією.

Асоційована з РСС серцево-судинна патологія

Не дивлячись на те, що в останнє десятиліття в розвинених країнах світу відзначається певне зменшення частоти РСС у зв'язку із застосуванням сучасних підходів до стратифікації ризику та профілактики, зокрема своєчасної ІКД, РСС залишається головною причиною смерті серед кардіологічних хворих [12].

Більшість випадків РСС асоціюється із наявністю своєчасно не діагностованої серцево-судинної патології в першу чергу ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) та патології легеневої артерії. На сьогодні доведено, що у загальній популяції з частотою близько 60% ІХС обумовлює розвиток життєвоzagрозливих ускладнень, які стають безпосередньою причиною тяжких порушень гемодинаміки і настання РСС [4, 14]. Друге місце посідають АГ та захворювання легеневої артерії, їх загальний внесок складає до 20% [9]. На третьому місці серед причин РСС в загальній популяції із частотою близько 3–4% знаходяться некоронарні захворювання серця – міокардити та кардіоміопатії [4, 29]. Слід зауважити, що приблизно в 7,0% випадків основну причину РСС верифікувати з різних причин не вдається.

В 2021 році були опубліковані результати масштабного дослідження проведеного з 1998 по 2017 роки в Фінляндії, що включало більше 600 хворих у віці до 50-ти років з РСС, підтвердженою при

аутопсії [28]. Згідно з отриманими даними, у 43% померлих причиною РСС була ІХС, причому переважно більшість становили чоловіки (89%), які не мали попередньо діагностованої серцево-судинної патології. Згідно з результатами аутопсії РСС у цієї категорії хворих асоціювалась із наявністю гіпертрофії і фібротичних змін міокарда та наявністю атеросклеротичного ураження більше ніж 2-х коронарних судин [28]. У більшості хворих без наявності ІХС причинами РСС були кардіоміопатії (запальна, дилатаційна, алкогольна, гіпертрофічна) та каналопатії – синдром Бругада, синдром укороченого та подовженого інтервалу QT, катехоламін-індукована ШТ типу «пірует». Серед осіб віком до 35 років, за різними даними, до 40% випадків РСС можуть асоціюватися з міокардитом та кардіоміопатіями, і близько 15% випадків з наявністю каналопатій [12, 30]. Натомість у осіб в віці старше 35-років в структурі причин РСС з кожним наступним роком прогресивно збільшується внесок ІХС, який становить до 70–75% [29, 30].

Настання РСС є результатом ланцюга патофізіологічних механізмів, що обумовлюють розвиток фатальних порушень ритму і провідності серця. Основною безпосередньою причиною, що призводить до фатальних порушень гемодинаміки і настання РСС, приблизно в 85% випадків є тяжкі порушення ритму серця – ШТ з переходом в фібриляцію шлуночків (ФШ) [9, 29]. Брадиаритмії з переходом в асистолію, електромеханічна дисоціація та тяжкі порушення провідності складають близько 12–15% безпосередніх причин РСС.

Стратифікація ризику

Згідно з сучасною концепцією для стратифікації ризику РСС необхідно проводити регулярні обстеження із аналізом скарг, даних, анамнезу, умов життя, психосоціальних і спадкових факторів, а також результатів лабораторних та інструментальних обстежень [12]. Слід брати до уваги наявність ІХС, кардіоміопатій, серцевої недостатності, пароксизмів нестійкої та стійкої ШТ, прийом антиаритмічних препаратів та анаболічних стероїдів, наявність синкопальних станів в анамнезі. Важливою складовою збору анамнезу для оцінки ризику РСС є збір даних щодо тривалості та інтенсивності впливу стресових чинників.

Зауважимо, що стратифікація ризику РСС значною мірою від-
різняється в загальній популяції і залежно від наявності різних кар-
діологічних нозологій (див. табл. 1).

**Таблиця 1. Групи факторів в загальній популяції,
що мають бути враховані при стратифікації ризику РСС**

Групи факторів ризику	
Дані анамнезу	<ul style="list-style-type: none"> • Фактори ризику згідно SCORE: вік, стать, артеріальний тиск, паління, рівень холестерину • цукровий діабет • артеріальна гіпертензія • ожиріння • атеросклероз сонних артерій
Електрокардіографічні	<ul style="list-style-type: none"> • довжина інтервалу QT\geq100 мс • зміни морфології зубця Т • наявність шлуночкової або надшлуночкової екстрасистолії
Ехокардіографічні (ЕхоКГ проводиться за наявності патологічних змін на ЕКГ або клінічних симптомів)	<ul style="list-style-type: none"> • зниження фракції викиду ЛШ • кардіомегалія • наявність гіпертрофії стінок • патологія клапанів • порушення локальної і глобальної скоротливості серця • наявність тромбів в порожнинах серця
Збільшення концентрації біомаркерів в крові	<ul style="list-style-type: none"> • С-реактивного протеїну • інтерлейкіну-6 • натрійуретичного пептиду • цистацину-С • тропоніну Т • поліненасичених жирних кислот
Спадкові фактори	<ul style="list-style-type: none"> • ризик РСС збільшується в 1,9 раза за наявності обтяженого сімейного анамнезу по РСС у одного з батьків і більш ніж в 9 разів в разі РСС обох батьків
Виявлення патологічних змін при проведенні інших досліджень	<ul style="list-style-type: none"> • результати КТ коронарних судин • дані артеріографії • дані кардіо-пульмонального навантажувального тесту

в загальній популяції проводиться шляхом її поділу на наступні групи: 1) практично здорові особи без наявності серцево-судинних захворювань або факторів ризику РСС, які мають звичайну фізичну активність; 2) особи, які мають фактори ризику РСС, зокрема фактори ризику атеросклерозу або генетичні фактори ризику; 3) хворі з ІХС та іншою набутою або спадковою патологією, що характеризується морфофункціональними змінами або схильністю до виникнення порушень ритму і провідності серця [9].

На відміну від загальної популяції у пацієнтів з ІХС основним предиктором смертності, в тому числі настання РСС, є зниження ФВ ЛШ, причому доведено пряму залежність між вираженістю систолічної дисфункції серця та показником смертності. За даними дослідження ISAR-Risk найбільш високий ризик РСС мають хворі з ІХС та ФВ ЛШ <30%, тоді як у пацієнтів із ФВ ЛШ $\geq 50\%$ ризик РСС протягом 1 року спостереження був майже в 10 разів меншим [3]. Інші фактори ризику РСС у хворих на ІХС включають наявність частої шлуночкової екстрасистолії і пароксизмів ШТ, дислокацію сегмента ST і негативний зубець T, розширення комплексу QRS ≥ 120 мс [3].

У хворих з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) та хронічним міокардитом з дилатацією і систолічною дисфункцією серця найбільш значущими ЕКГ-предикторами РСС на сьогодні вважаються зміни зубця T, розширення комплексу QRS ≥ 140 мс та наявність пароксизмів нестійкої і/або стійкої ШТ [5, 25]. При проведенні ЕхоКГ одним з основних показників, що дозволяє оцінити ризик РСС, є величина ФВ ЛШ, однак в останнє десятиліття з'явилися дані, що показники спекл-трекінг ЕхоКГ саме у хворих з міокардитом та ДКМП є навіть більш інформативними для прогнозування ризику РСС [25]. Насьогодні отримано дані, що зниження поздовжньої і циркулярної систолічної деформації ЛШ у хворих з ДКМП асоціюється з більшою вірогідністю розвитку пароксизмів стійкої ШТ та ФШ [5]. Доведено також високу прогностичну цінність результатів магнітно-резонансної томографії серця: наявність відстроченого контрастування, що свідчить про фібротичні зміни міокарда, незалежно від величини ФВ ЛШ, має чітку асоціацію із підвищеним ризиком РСС аритмічного генезу. Причому у хворих з міокардитом та ДКМП встановлено прямий зв'язок між значним

об'ємом фібротичного ураження, а також наявністю трансмурального фіброзу, і присутністю шлуночкових аритмій високих градацій [5]. Генетичне тестування хворих з ДКМП також надає додаткову інформацію для стратифікації ризику РСС – мутації генів ламініну А/С, філаміну С, фосфоламбану, та структурних білків натрієвих каналів 5 типу асоціюються з підвищеним ризиком пароксизмів ШТ та РСС [25].

Стратифікація ризику РСС при гіпертрофічній кардіоміопатії (ГКМП) в розвинених країнах світу на сьогодні відпрацьована доволі чітко, принаймні у порівнянні з іншими кардіоміопатіями. Виділено 5 основних факторів ризику РСС при ГКМП: наявність сімейного анамнезу РСС, масивна гіпертрофія ЛШ (товщина стінки >30 мм), синкопальні стани неясного генезу, пароксизми нестійкої ШТ, гіпотензивна реакція при проведенні тесту з фізичним навантаженням [7, 25]. На основі довготривалого спостереження за більш ніж 3,5 тис. хворих з ГКМП було розроблено математичну модель, за допомогою якої в відсотковому відношенні можна підрахувати 5-річний ризик РСС. Дана прогностична модель внесена в сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ГКМП і дозволяє розділити пацієнтів на 3 групи ризику РСС: низький ризик – <4%, помірний – 4-6%, високий ≥6% [7].

Стратифікація ризику РСС у хворих з каналопатіями, до яких відносяться синдром укороченого та подовженого інтервалу QT, синдром Бругада та катехоламін-індукована поліморфна ШТ типу «пірует», являє собою серйозну проблему, оскільки ці патологічні стани здебільшого перебігають безсимптомно і першим їх клінічним проявом може бути розвиток стійкої ШТ з переходом в ФШ. Основними факторами, що свідчать про високий ризик РСС при каналопатіях, вважаються наявність документованих епізодів стійкої ШТ та синкопальні стани [5].

Клініка і діагностика

Оцінка вірогідності РСС окрім врахування факторів ризику має включати проведення комплексного кардіологічного обстеження пацієнта з метою виявлення кардіальної патології, ускладнення якої можуть

обумовлювати настання РСС. В табл. 2 наведено перелік досліджень, що проводяться з метою діагностики таких захворювань.

Таблиця 2. Діагностичні дослідження для оцінки ризику раптової серцевої смерті

Дослідження	Мета
Електрокардіографія	Діагностика ІХС, інфаркту міокарда, порушень серцевого ритму і провідності, спадкових каналопатій
Добове (тижневе, двотижневе) моніторування ЕКГ	Діагностика порушень ритму і провідності, виявлення передвісників життєвоzagрозливих аритмій, оцінка варіабельності ритму серця,
Ехокардіографія	Виявлення ознак дилатації і систолічної або діастолічної дисфункції серця, гіпертрофії міокарда, клапанної патології, вроджених вад серця та ін.
Коронароангіографія	Виявлення атеросклеротичних уражень, вроджених аномалій та спазму коронарних артерій
Навантажувальні тести	Для виявлення ІХС, синдрому подовженого інтервалу QT, катехоламін-опосередкованої шлуночкової тахікардії
Електрофізіологічне дослідження	Виявлення потенційно загрозливих аритмій, синдрому Бругада
МРТ серця	Діагностика міокардиту, кардіоміопатій, кардіального саркоїдозу, аритмогенної кардіопатії правого шлуночка
Генетичне тестування	Для діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії, синдрому Бругада, синдрому подовженого або укороченого інтервалу інтервалу QT

Окремо необхідно зупинитись на важливій ролі добового моніторування (ДМ) ЕКГ в стратифікації ризику РСС, зокрема у осіб, що перебувають під впливом психоемоційного стресу. Метод є зручним для застосування в рутинній клінічній практиці і разом з тим дозволяє виявити певні патологічні зміни ЕКГ, що асоціюються із загрозою розвитку фатальних тахі- і брадиаритмій, які, як відомо, є основними причинами РСС. До таких змін, в першу чергу, відносяться епізоди нестійкої або стійкої ШТ та тахікардії типу

«пірует», що у деяких пацієнтів можуть бути безсимптомними, однак завжди мають потенційну небезпеку трансформації в ФШ [9, 16]. Також ДМ ЕКГ дозволяє виявити брадиаритмії, ознаки синдрому слабкості синусного вузла, епізоди повної атріовентрикулярної блокади, ознаки ішемії міокарда, синдром подовженого або вкороченого інтервалу QT, ранні шлуночкові екстрасистоли, порушення варіабельності ритму серця (BPC) та інші патологічні зміни, що несуть в собі потенційну загрозу розвитку ФШ або асистолії [19, 24]. Важливою перевагою ДМ ЕКГ в аспекті оцінки ризику РСС в порівнянні з іншими інструментальними методами є можливість виявлення потенційно небезпечних змін ЕКГ – наприклад, пароксизмів нестійкої/стійкої ШТ і ранніх шлуночкових екстрасистол у безсимптомних пацієнтів, адже більше половини випадків РСС у осіб в віці до 50 років стається без наявності попередніх симптомів або відомої патології серцево-судинної системи [24]. Насьогодні отримано дані, що у осіб, які знаходяться під впливом стресових чинників, при ДМ ЕКГ більш часто виявляються шлуночкові порушення ритму, в тому числі епізоди ШТ і ранні екстрасистоли, характерним є подовження інтервалу QT, порушення балансу регуляції симпатичної і парасимпатичної нервової системи, що супроводжується порушенням BPC – зниженням SDNN та зменшенням співвідношення LF/HF [8, 11, 19].

Важливим діагностичним дослідженням, що дозволяє оцінити структурно-функціональний стан серця в клінічній практиці, є ЕхоКГ та сучасна ультразвукова методика оцінки скоротливої здатності серця на основі вивчення деформації і швидкості деформації міокарда – спекл-трекінг ЕхоКГ. Насьогодні доведено, що незалежним предиктором РСС у хворих з ІХС та ДКМП є знижена фракція викиду ЛШ (<40%), а також кардіомегалія, що характеризується збільшенням кінцево-діастолічного об'єму ЛШ [5]. У хворих з міокардитом прогностично несприятливим фактором вважається зниження поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ, що асоціюється із присутністю відстроченого контрастування при проведенні магнітно-резонансної томографії серця. У хворих з ГКМП ЕхоКГ є основним методом діагностики і клінічного моніторингу хворих, а масивна гіпертрофія стінки ЛШ (≥ 30 мм) і обструкція вихідного тракту ЛШ є одними із основних факторів ризику РСС [7].

Підходи до лікування РСС та її профілактика

Профілактика раптової серцевої смерті в загальній популяції є пріоритетним напрямком діяльності системи охорони здоров'я. Основний акцент має робитись на детальному зборі анамнезу щодо наявності факторів ризику, в тому числі впливу стресових чинників і обтяженого сімейного анамнезу, проведенні детального фізикального огляду та професійному аналізі ЕКГ. В разі виникнення підозри на наявність серцево-судинної патології або факторів ризику РСС проводяться більш глибокі дослідження – ЕхоКГ, навантажувальні тести, добовий моніторинг ЕКГ та таке ін.

У хворих на ІХС профілактика РСС аритмогенного генезу включає призначення Аміодарону за наявності показань. В декількох дослідженнях було показано, що застосування Аміодарону в комбінації з β -блокатором дає максимальний антиаритмічний ефект і достовірно зменшує частоту РСС. Насьогодні доведено, що регулярний прийом β -блокаторів у хворих з ІХС знижує ризик РСС на 31%, інгібіторів АПФ приблизно на 20%, блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів на 20–30%, комбінації сакубітрил/валсартан до 20% [1, 3, 18, 22].

Однак, результати широкомасштабних досліджень і національних реєстрів свідчать про суттєву перевагу імплантації кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) в порівнянні з медикаментозною терапією в аспекті профілактики РСС [8]. Показання до ІКД наведені в табл. 3.

Серцева ресинхронізувальна терапія у хворих з ІХС є ефективною для профілактики РСС за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса та величини ФВ ЛШ $\leq 35\%$ [18].

Профілактика РСС у хворих з ДКМП полягає в призначенні оптимальних схем медикаментозного лікування СН згідно з сучасними рекомендаціями з титруванням доз препаратів до цільових або максимально переносимих пацієнтом. Серед антиаритмічних засобів, з огляду на наявність систолічної дисфункції ЛШ, в переважній більшості випадків застосовують Аміодарон з метою попередження ШТ та ФШ. Однак більш високу ефективність в порівнянні з Аміодароном щодо попередження РСС у хворих з ДКМП та шлуночковими порушеннями ритму продемонструвала ІКД, зокрема в дослі-

дженнях DEFINITE та SCD-HeFT [5]. Тому в сучасних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з профілактики РСС 2015 р. та в рекомендаціях з ведення хворих із СН ІКД рекомендована пацієнтам з ДКМП та наявністю пароксизмів ШТ або ФШ з гемодинамічною нестабільністю, а також хворим з наявністю II або III ФК СН і величиною ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за умови неефективності оптимальної медикаментозної терапії СН [18, 24].

**Таблиця 3. Показання до імплантації
кардіовертера-дефібрилятора у хворих з ІХС**

1. Документована ФШ або пароксизм стійкої ШТ із гемодинамічною нестабільністю за відсутності інших окрім ІХС причин або в перші 48 годин після інфаркту міокарда
2. Наявність повторних пароксизмів стійкої ШТ більш ніж через 48 годин після інфаркту міокарда за відсутності тяжких порушень скоротливої здатності ЛШ
3. Синкопальні стани невідомої етіології за наявності епізодів стійкої ШТ або ФШ при проведенні електрофізіологічного дослідження

У хворих з ГКМП профілактика РСС за допомогою медикаментозної терапії нині вважається неефективною [7, 22]. Основним підходом до профілактики РСС у хворих з ГКМП за наявності відповідних показань є ІКД, що дозволяє знизити рівень загальної смертності у таких пацієнтів на 0,5% в рік. Широке застосування ІКД, як способу попередження фатальних порушень ритму серця, в розвинених країнах світу призвело до суттєвого збільшення очікуваної тривалості життя у хворих з ГКМП і збільшення частоти розвитку систолічної СН внаслідок тривалої персистенції захворювання [25].

Заклучення

Основні положення щодо актуальності проблеми РСС, її причин, стратифікації ризику, профілактики та лікування представлені на рисунку 1.



Примітка: КД – кардіовертер-дефібрилятор, ЕхоКГ – ехокардіографія, ДМ ЕКГ – добуве моніторування ЕКГ

Рисунок 1. Основні положення щодо РСС

Клінічний випадок корекції факторів ризику РСС у хворого з тяжким перебігом міокардиту

Пацієнт В., 39 р. в грудні 2021 року був проконсультований в Експертному консультативно-діагностичному і лікувальному центрі міокардиту і кардіоміопатій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України».

Скарги: задишка при фізичному навантаженні (ходьба на відстані до 100 м), серцебиття і перебої в роботі серця, епізоди різкого серцебиття, що супроводжувались різкою слабкістю і запамороченням, втомлюваність, ниючі болі в області серця без зв'язку з фізичним навантаженням.

Скарги: задишка при фізичному навантаженні (ходьба на відстані до 100 м), серцебиття і перебої в роботі серця, епізоди різкого серцебиття, що супроводжувались різкою слабкістю і запамороченням, втомлюваність, ниючі болі в області серця без зв'язку з фізичним навантаженням.

Анамнез хвороби: Скарги почали турбувати приблизно через 3 тижні після перенесеної на початку листопада коронавірусної пневмонії, підтвердженої за допомогою ПЛР-тесту та КТ грудної порожнини із ураженням до 30% легень. Після проведеного лікування 22.11.2021 отримав негативний результат ПЛР тесту і був виписаний до праці. Однак з 12.12.2021 р. почав відмічати появу серцебиття і задишки при фізичному навантаженні, з'явилися перебої в роботі серця, епізоди різкого серцебиття, що супроводжувались запамороченням і різкою слабкістю, ниючі болі в ділянці серця. 17.12.2021 р. звернувся до дільничного терапевта і 18.12.2021 р. хворого було направлено на госпіталізацію в відділ некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України».

Необхідно додати, що протягом приблизно 6-ти місяців до початку захворювання пацієнт перебував під впливом психоемоційного стресу, пов'язаного з професійною діяльністю.

Об'єктивний огляд: Загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви бліді. Маса тіла 84 кг, Індекс маси тіла – 27,1 кг/м², Артеріальний тиск – 90/70 мм рт. ст., ЧСС – 102/хв, частота дихання – 18/хв. Тони серця приглушені, аритмічні, патологічних шумів немає, пульс аритмічний, задовільного наповнення. В легенях дихання ослаблене в нижніх відділах при аускультатії, перкуторний тон притуплений. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка виступає на 3 см з-під краю правої реберної дуги. На нижніх кінцівках значні набряки до середньої третини стегна.

На ЕКГ на фоні синусового ритму із ЧСС – 84 уд./хв реєструвалась часта одиночна і парна шлуночкова екстрасистоля, порушення процесів реполяризації в передньоперегородковій, верхівковій і боковій області ЛШ. Хворому було проведено ДМ ЕКГ, результати якого представлені на рис. 2.

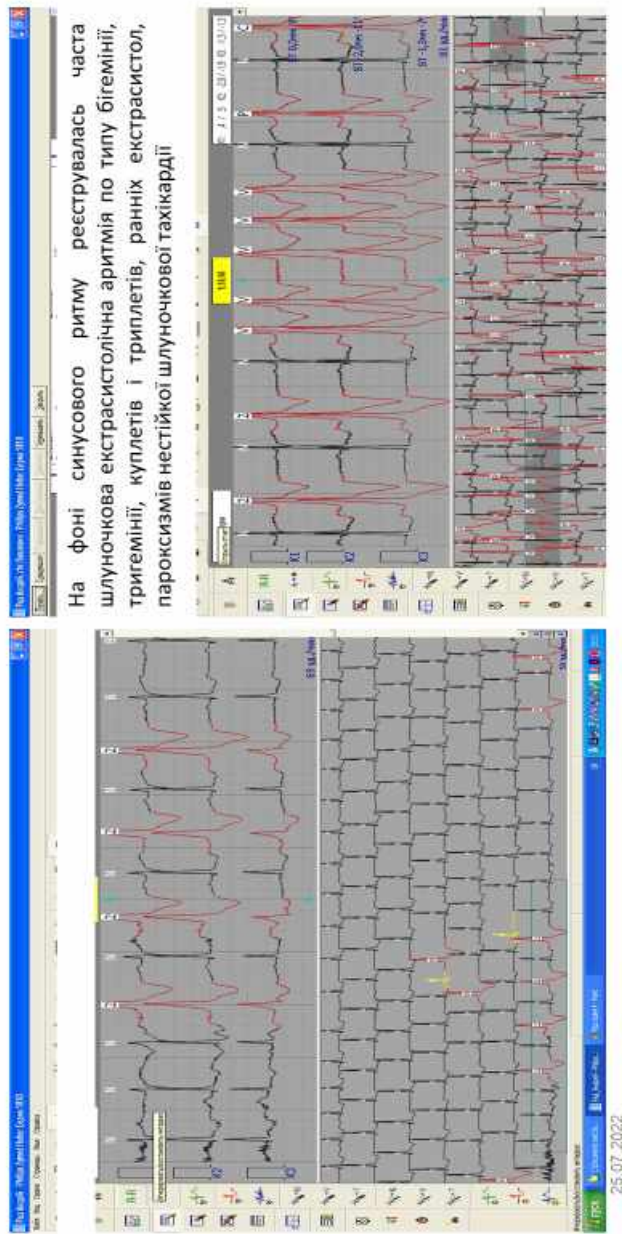


Рис. 2 Результати добового моніторування ЕКГ у хворого з міокардитом

За результатами ЕхоКГ визначалась виражена дилатація ЛШ (індекс КДО ЛШ становив 112 мл/м²) і виражена систолічна дисфункція зі зниженням ФВ ЛШ до 26%, а також поздовжнього глобального стрейну до 9,5%.

При проведенні МРТ серця виявлявся активний запальний процес (рис. 3) із дифузним ураженням бокової стінки та перегородки ЛШ у вигляді набряку і гіперемії міокарда (червоні стрілки). Відстрочене контрастування (сині стрілки) свідчило про фібротичні і/або некротичні зміни. МРТ-картина відповідала гострому дифузному міокардиту (одночасна присутність 3-х Lake Louise критеріїв). Загалом запальними і фібротичними змінами було уражено 7 сегментів ЛШ.

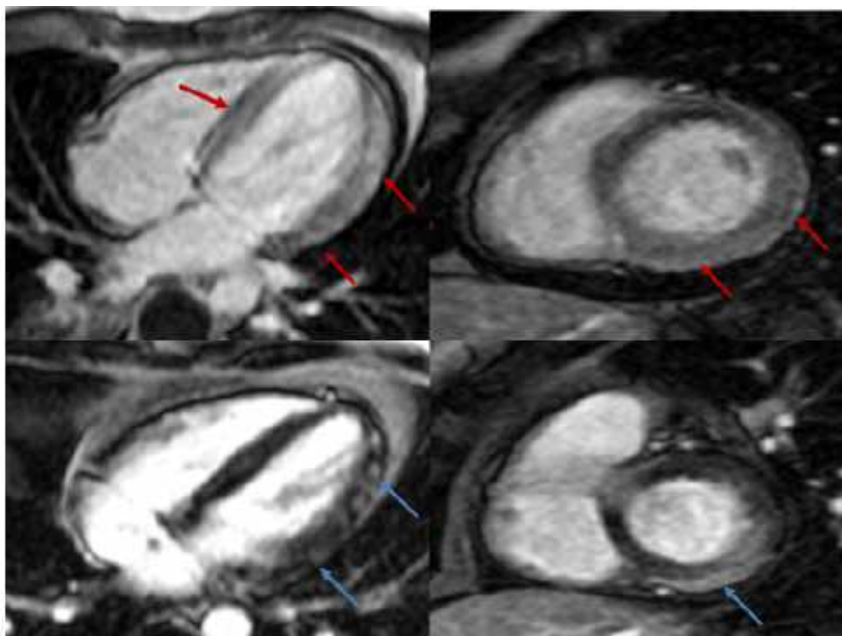


Рис. 3. Результати МРТ серця у хворого з міокардитом

Заключний клінічний діагноз: Гострий дифузний міокардит не уточненої етіології, тяжкий перебіг. Часта шлуночкова екстрасистолічна аритмія по типу одиночних і парних екстрасистол, бігемі-

нії, епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії (за даними ДМ ЕКГ). СН II Б ст. зі зниженою фракцією викиду ЛШ. ФК III (NYHA).

Стан після перенесеної COVID-19 пневмонії.

За результатами проведених обстежень з урахуванням наявності шлуночкових порушень ритму серця, зниженої фракції викиду, кардіомегалії та значного об'єму запального і фібротичного ураження серця за даними МРТ у хворого був встановлений високий ризик РСС.

Хворому було рекомендовано обмеження фізичної активності і виключення стресових чинників, пов'язаних із професійною діяльністю, обмеження вживання рідини і солі, контроль маси тіла.

Медикаментозна терапія включала патогенетичну терапію глюкокортикоїдами згідно алгоритму Всеукраїнської асоціації кардіологів України, лікування СН згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів, а також антиаритмічну терапію для корекції шлуночкових порушень ритму.

- Медрол 20 мг 1 р. на добу 3 міс. зі зниженням дози на 2 мг кожний тиждень до досягнення дози 8 мг/добу, далі дозу знижували на 1 мг в тиждень до повної відміни

- Карведилол 6,25 мг 2 р. на добу із титруванням дози на 3,125 мг кожний тиждень до досягнення дози 25 мг 2 р. на добу під контролем артеріального тиску

- Раміприл 2,5 мг 1 р. на добу із титруванням дози на 1,25 мг кожні 2 тижні до досягнення дози 10 мг/добу

- Еплеренон 25 мг 1 р. на добу

- Торасемід 5–10 мг 1 р. на добу під контролем діурезу

- Дапагліфлозін 10 мг вранці

- Аміодарон 200 мг 1 р. на добу

Повторні обстеження пацієнта, проведені через 6 місяців в червні 2022 року продемонстрували значний регрес клінічної симптоматики і суттєву позитивну динаміку. За даними ДМ ЕКГ виявлялась рідка одиночна шлуночкова екстрасистоля, епізодів нестійкої ШТ зареєстровано не було. Величина ФВ ЛШ зросла майже вдвічі і становила 48%, показник глобального позовжнього стрейну збільшився до 16,8%, а індекс КДО ЛШ фактично нормалізувався і становив 77 мл/м². За даними МРТ серця виявлялись залишкові фібротичні зміни міокарда в 2-х сегментах, при цьому запальних змін міокарда виявлено не було. Таким чином, своєчасно і адекватно

но призначене медикаментозне лікування та необхідні режимні міри дозволили суттєво покращити структурно-функціональний стан серця у хворого на міокардит із тяжким перебігом і усунути фактори ризику РСС.

Список використаної літератури

1. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13:52. doi: 10.1186/1471-2261-13-52
2. Batelaan NM, Seldetijk A, van den Heuvel OA, van Balkom A, Kaiser A, Reneman L, Tan HL. Anxiety, mental stress, and sudden cardiac arrest: epidemiology, possible mechanisms and future research. *Front. Psychiatry.* 2022; 12:813518. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.813518>
3. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISARRisk). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 576–583. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn540
4. Bayes de Luna A., van Roessel AM, Escobar-Robledo LA, Arimany-Manso J. Update on sudden cardiac death: Epidemiology and risk stratification. *Spanish Journal of Legal Medicine.* 2018; 44:5-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reml.2017.10.002>
5. Camm AJ, Luscher TF, Maurer G, Serruys PW. *ESC Cardiomed 3 ed.* Oxford University Press. 2018; DOI: 10.1093/med/ 9780198784906.001.0001.
6. Chang Liu M, Tester MA, Franciosi S, Krahn AD, Gardner MJ, Roberts JD, et al. Potential role of life stress in unexplained sudden cardiac arrest. *CJC Open.* 2020; 3:285–91. doi: 10.1016/j.cjco.2020.10.016
7. Elliott P, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2733–2779 doi:10.1093/eurheartj/ehu284
8. Garcia R, Combes N, Defaye P, Narayanan K, Guedon-Moreau L, Boveda S, et al. Wearable cardioverter-defibrillator in patients with a transient risk of sudden cardiac death: the WEARIT-France cohort study. *Europace* 2021; 23: 73–81. doi: 10.1093/europace/euaa268
9. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Internal Medicine Journal.* 2019; 49: 826-833. DOI: 10.1111/imj.14359
10. Jeong S, Ahn KO, Shin SD, Song KJ, Kim JY, Lee EJ. Association of recent major psychological stress with cardiac arrest: a case-control study. *Am J Emerg Med.* 2018; 36:100–4. doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.039

11. Kowlgi GN, Cha YM. Management of ventricular electrical storm: a contemporary appraisal. *Eurpace*. 2020; 22: 1768-1780. doi: 10.1093/europace/euaa232
12. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, Kichloo A, Shiwalkar N, Keshavamurthy S. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021; 22(1): 147-158. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.207
13. Lampert R. Mental stress and ventricular arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18:118. doi: 10.1007/s11886-016-0798-6
14. Li P, Lu X, Kranis M, Wu F, Teng C, Cai P, et al. The association between anxiety disorders and in-hospital outcomes in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2020; 43:622–9. doi: 10.1002/clc.23358
15. Liu MC, Tester MA, Franciosi S, Krahn AD, Gardner MJ, Roberts JD, Sanatani S. Potential Role of Life Stress in Unexplained Sudden Cardiac Arrest. *CJC Open*. 2021; 3: 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.10.016>
16. Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift—Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43:1467-1464. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab903>
17. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020; 5:e437–43. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30117-1
18. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2021; 00: 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
19. Ni YM, Rusinaru C, Reinier K, et al. Unexpected shift in circadian and septadian variation of sudden cardiac arrest: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Heart Rhythm*. 2019;16:411-5.
20. Oort J, Tendolkar I, Hermans EJ, Mulders PC, Beckmann CF, Schene AH, et al. How the brain connects in response to acute stress: a review at the human brain systems level. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83:281– 97. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.015
21. Osman J, Tang SC, Lee PY, Low TY, Jamal R. Sudden Cardiac Death (SCD) – risk stratification and prediction with molecular biomarkers. *Journal of biomedical science*. 2019; 26:39. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0535-8>.
22. Pannone L, Falasconi G, Gianfanelli L, Baldetti L, Moroni F, Spoladore R, Vergara P. Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Disease and Preserved Systolic Function: Current Options for Risk Stratification. *J. Clin. Med*. 2021; 10: 18-23. <https://doi.org/10.3390/jcm10091823>

23. Paratz ED, Rowsell L, Zentner D, Parsons S, Morgan N et al. Cardiac arrest and sudden cardiac death registries: a systematic review of global coverage. *Open Heart*. 2020; 7:e001195. doi:10.1136/openhrt-2019-001195
24. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2015; 36: 2793–2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
25. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail*. 2019; 21(5): 553-576. doi: 10.1002/ejhf.1461
26. Simon JE, Małek ŁA, Gianfanelli L., Sliwczynski A, Smigielski W, Korczak K, Drygas W. Football spectatorship and selected acute cardiovascular events: lack of a population-scale association in Poland. *Kardiol. Pol*. 2020; 78:1148– 55. doi: 10.33963/KP.15606
27. Tan HL. How does COVID-19 kill at home and what should we do about it? *Eur Heart J*. 2020; 41:3055–57. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa599
28. Vahatalo J., Holmstrom L, Pakanen L, Kaikkonen K, Perkiomaki J, Huikuri H, Juntilla J. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. *Am. J. Cardiol*. 2021; 147:33-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.012>
29. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart, Lung & Circulation*. 2019; 28: 6-14. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
30. Waldmann V, Karam N, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Dumas F, Narayanan K et al. Burden of coronary artery disease as a cause of sudden cardiac arrest in the young. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019; 73:2118–2120. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.064

ХРОНІЧНИЙ СТРЕС, ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ ТА ЇХ КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Л. Г. Воронков, А. В. Ляшенко, О. А. Луцак, А. С. Солонович

Як відомо, хронічна серцева недостатність (ХСН) є доволі розповсюдженим (1,5–3% осіб у дорослій популяції) та прогностично серйозним (смертність 30–40% впродовж 5 років навіть за сучасних методів лікування) патологічним станом [4, 17].

Зниження функціональних можливостей, соціальної активності та, відповідно, стурбованість щодо свого майбутнього визначає формування при ХСН хронічного психічного стресу, виразність та прояви якого варіюють у різних пацієнтів [7, 12].

Головними проявами хронічного стресу у пацієнтів з ХСН є депресивні та тривожні порушення, розповсюдженість яких, за різними даними, коливається у межах 20–50% [6, 16], що значно перевищує таку у загальній популяції.

Сьогодні відомо, що тривожно-депресивні стани відіграють самостійну патофізіологічну роль, активуючи симпатичну ланку автономної нервової системи, низькоінтенсивне системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, агрегацію тромбоцитів [17, 7, 12, 16]. У свою чергу, зазначені зміни є потенційним фактором негативного впливу на перебіг серцево-судинної патології, в тому числі серцевої недостатності (СН) [6, 10].

Розповсюдженість **депресивних розладів** та їх зв'язок з якістю життя та клінічним перебігом ХСН ми вивчали у 200 пацієнтів II–IV функціональних класів (ФК) за критеріями Нью-Йоркської Асо-

ціації серця (НУНА) та зниженою ($\leq 40\%$) фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Для оцінки наявності та виразності депресивних проявів використовували стандартизоване анкетування пацієнтів за допомогою опитувальників Бека або HADS (Hospital Anxiety Depression Score), які передбачають визначення наявності ступеня депресії за сумою балів відповідних шкал [3, 11].

Опитувальник Бека:

I

1. Мені не сумно.
2. Мені сумно (тужливо).
3. Мені постійно сумно і я не можу цього позбутися.
4. Мені так сумно, що я не можу цього винести.

II

1. Я не особливо песимістично (сумно) дивлюся на майбутнє.
2. Я не радісно (сумно) дивлюся на майбутнє.
3. Я відчуваю, що мені нічого чекати в майбутньому.
4. Я відчуваю, що в майбутньому мене не чекає нічого доброго і що нічого не можна змінити.

III

1. Я відчуваю себе нещасним (невдахою).
2. Я відчуваю, що в мене недоліків більше, ніж у інших людей.
3. Інколи, коли я оглядаюсь на своє майбутнє, воно мені здається ланцюгом невдач.
4. Я відчуваю себе зовсім нещасним (як чоловік, батько, жінка, мати...).

IV

1. Я не відчуваю особливої незадоволеності.
2. Я не задоволений(-на) речами, що приносили мені раніше радість.
3. Я ні від чого не отримую такого задоволення, як раніше.
4. Я нічим не задоволений (-на).

V

1. Я не відчуваю себе особливо винним (-ою).
2. Я здебільшого відчуваю себе поганою, негідною людиною.

3. Я відчуваю за собою певне вину.
4. Я відчуваю, що я дуже погана, негідна людина.

VI

1. Я не розчарований (-на) в собі.
2. Я розчарований (-на) в собі.
3. Я осоружний (-на) собі.
4. Я ненавиджу себе.

VII

1. Мені не приходить в голову нашкодити собі.
2. Я відчуваю, що краще було б мені вмерти.
3. В мене є намічений план самогубства.
4. Я закінчив (-ла) би життя самогубством, як би мені це вдалося.

VIII

1. Я не втратив (-ла) зацікавлення людьми.
2. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше.
3. Я майже зовсім втратив (-ла) зацікавлення до людей і став (-ла) байдужим до них.
4. Я зовсім втратив (-ла) зацікавлення до людей і не думаю про них.

IX

1. Я приймаю рішення так легко, як і раніше.
2. Я стараюсь відкласти прийняття рішень.
3. Мені дуже важко що-небудь вирішувати.
4. Я втратив (-ла) можливість приймати які-небудь рішення.

X

1. Я не відчуваю, що маю вигляд гірший, ніж раніше.
2. Мене турбує, що я виглядаю постарілим (-ою) і непривабливим (-ою)
3. Я відчуваю, що моя зовнішність погіршується і я стаю непривабливим (-ою).
4. Я відчуваю, що виглядаю потворним (-ою) або огидним (-ою) .

XI

1. Я можу виконувати свої щоденні побутові обов'язки.
2. Мені приходится прикладати деяких зусиль, перш ніж взятись за що-небудь.

3. Мені дуже важко заставити себе взятися за що-небудь.
4. Я зовсім не можу нічого робити

XII

1. У мене залишається бажання займатися справами.
2. У мене обмежене бажання займатися справами.
3. У мене немає бажання займатися більшістю справ.
4. У мене немає жодного бажання займатися будь-чим.

XIII

1. Апетит у мене не гірший, ніж завжди.
2. Апетит у мене гірший, як раніше.
3. Апетит у мене став набагато гіршим.
4. У мене зовсім немає апетиту.

Питання та можливі варіанти відповідей шкали HADS:

1. Я відчуваю напруженість, мені не по собі:
 - Весь час
 - Часто
 - Час від часу
 - Ніколи
2. Те, що приносило мені задоволення і зараз викликає у мене такі ж самі відчуття:
 - Безперечно, це так
 - Мабуть, це так
 - Лише в дуже малому ступеню
 - Зовсім не викликає
3. Я відчуваю страх, здається, начебто щось страшне може трапитись:
 - Безперечно, це так і страх дуже сильний
 - Це так, але страх не дуже сильний
 - Іноді, але мене це не турбує
 - Зовсім не відчуваю
4. Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне:
 - Безперечно, це так

- Мабуть, це так
 - Лише в дуже малому ступені це так
 - Зовсім не здатний
5. Неспокійні думки крутяться у мене в голові:
- Постійно
 - Більшу частину часу
 - Час від часу, не так часто
 - Тільки іноді
6. Я відчуваю бадьорість:
- Зовсім не відчуваю
 - Дуже рідко
 - Іноді
 - Практично весь час
7. Я легко можу сісти і розслабитись:
- Безперечно, це так
 - Мабуть, це так
 - Рідко
 - Зовсім не можу
8. Мне здається, що я став робити все дуже повільно:
- Практично весь час
 - Часто
 - Іноді
 - Зовсім ні
9. Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння:
- Зовсім не відчуваю
 - Іноді
 - Часто
 - Дуже часто
10. Я не слідкую за своєю зовнішністю:
- Безперечно, це так

- Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно
 - Мабуть, я став менше приділяти цьому увагу
 - Я слідкую за своєю зовнішністю так само, як і раніше
11. Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно треба рухатись:
- Безперечно, це так
 - В значній мірі це так
 - Лише в певній мірі це так
 - Зовсім ні
12. Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення
- Точно так, як і звичайно
 - Так, але не в тій мірі що раніше
 - Значно менше, ніж звичайно
 - Зовсім не вважаю
13. У мене буває раптове відчуття паніки:
- Дійсно, дуже часто
 - Досить часто
 - Не так вже і часто
 - Зовсім не буває
14. Я можу отримати задоволення від хорошої книги, радіо- або телепередачі:
- Часто
 - Іноді
 - Рідко
 - Дуже рідко

Інтерпретація результатів. Окремо оцінюється сума балів за кожною підшкалою:

0–7 балів – відсутність достовірно виражених симптомів;

8–10 балів – субклінічно виражена тривога/депресія;

11 балів и більше – клінічно виражена тривога/депресія.

Отримані дані співставляли з результатами оцінки якості життя (ЯЖ) за Мінесотською анкетною при серцевій недостатності – MNFQL [19] та показниками довготермінового виживання пацієнтів, отриманих шляхом побудови кривих Kaplan-Meier [1].

За даними анкети Бека, депресивні прояви були відсутні лише у 32 (16%) пацієнтів; у решти виявлені різні ступені зазначеного розладу з наступним розподілом: легка – у 33 (16,5%), середня – у 79 (39,5%), тяжка – у 14 (7%). Таким чином, 2/3 обстежених нами пацієнтів з ХСН демонстрували рівень депресивних проявів, що визначається як клінічно значущий, а саме > 7 балів.

На користь залежності стану якості життя наших пацієнтів від вираженості депресивних проявів свідчать достовірно гірші показники БІЯЖ у пацієнтів з середньою та важкою депресією порівняно із хворими з відсутністю депресії та її мінімальними проявами, а також значущий кореляційний зв'язок ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), між БІЯЖ та сумою балів опитувальника Бека (рис. 1).

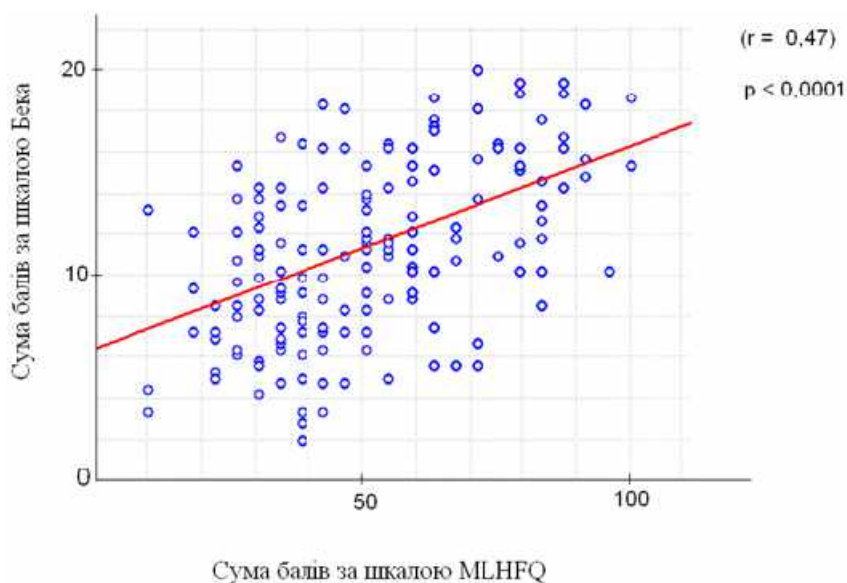


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між загальною сумою балів за шкалою MLHFQ та сумою за шкалою депресії Бека

Таблиця 1. Вплив наявності/вираженості депресивних порушень на ЯЖ хворих з ХСН

Групи хворих	ЯЖ Me [LQ; UQ]
1. сума балів за шкалою Бека 0–6* (n=66)	51 [44; 61]
2. сума балів за шкалою Бека 7–11 (n=71)	60 [45; 70]
3. сума балів за шкалою Бека 12–22 (n=63)	73,5 [58; 81]
p1–2	0,03
p1–3	0,00
p2–3	0,00
1. сума балів за шкалою Бека 0–4 (відсутність, мін.) (n=32)**	49 [39,5; 60,5]
2. сума балів за шкалою Бека 5–7 (легка) (n=55)	52 [46; 68]
3. сума балів за шкалою Бека 8–15 (середня) (n=79)	60 [46; 74]
4. сума балів за шкалою Бека 16–22 (важка) (n=34)	77 [65; 86]
p1–2	0,11
p1–3	0,001
p1–4	0,00
p2–3	0,03
p2–4	0,00
p3–4	0,00
1. сума балів за шкалою Бека 0–7 (мінімальна+легка) (n=87)**	51 [44; 64]
2. сума балів за шкалою Бека 8-22 (середня+важка) (n=113)	63 [55; 78]
p1–2	0,00

Примітка:

* – розподіл по тертилях

** – розподіл по групах

Більше того, при побудові логістичної регресійної моделі сума балів за шкалою Бека, що відповідає середньому/тяжкому рівням депресії, увійшла у число найвагоміших предикторів незадовільної ЯЖ за анкетною MHFLQ (балів), збільшуючи таку ймовірність більш ніж у 4 рази (табл. 2).

**Таблиця 2. Предиктори незадовільної ЯЖ
у хворих з ХСН**

Чинник	Відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) та р-значенням (P)	
	OR	P
Паління	10,90 (95% ДІ: 1,24–95,31)	0,02
ІКДО ЛШ >155 мл/м ²	9,79 (95% ДІ: 1,21–78,80)	0,02
Перенесений ІМ	5,10 (95% ДІ: 1,55–17,07)	0,01
Сума балів за шкалою Дюка ≤12,45	4,95 (95% ДІ: 2,35–10,44)	0,00
Сума балів за шкалою Бека ≥10	4,69 (95% ДІ: 2,50–8,80)	0,00
ІКСО ЛШ > 87 мл/м ²	2,87 (95% ДІ: 1,20–6,88)	0,02
Неприймання бета-блокатора	2,08 (95% ДІ: 1,08–4,01)	0,04
Наявність ХОЗЛ	2,06 (95% ДІ: 1,09–3,85)	0,03
Загальний холестерин в плазмі крові < 5,1 ммоль/л	2,04 (95% ДІ: 1,14–3,64)	0,02
Гемоглобін крові <130 г/л	2,02 (95% ДІ: 1,10–3,72)	0,03
ФВ ЛШ <35%	2,01 (95% ДІ: 1,13–3,53)	0,02
Маса міокарда >340 г	1,90 (95% ДІ: 1,06–3,38)	0,04

У свою чергу, як показав проведений відповідний кластерний аналіз, гірша (більша) сума балів порушення ЯЖ за анкетой MNFLQ асоціювалася з гіршим виживанням пацієнтів впродовж 6 та 12 місяців спостереження (рис. 2).

Виходячи з цих даних та беручи до уваги високу передбачувальну значущість депресії щодо погіршення стану ЯЖ у наших пацієнтів, нами оцінена залежність їх довготермінового виживання від суми балів за шкалою Бека. З'ясувалося, що сума балів більш за 14, в якій переважали хворі з тяжким ступенем депресивних проявів, демонструвала достовірно гірше виживання впродовж наступних 6 міс (рис. 3).

Водночас, виживання впродовж довшого терміну (12 міс) виявилось гіршим серед пацієнтів, з сумою балів за шкалою Бека вже починаючи з середнього ступеня депресивних проявів (рис. 4).

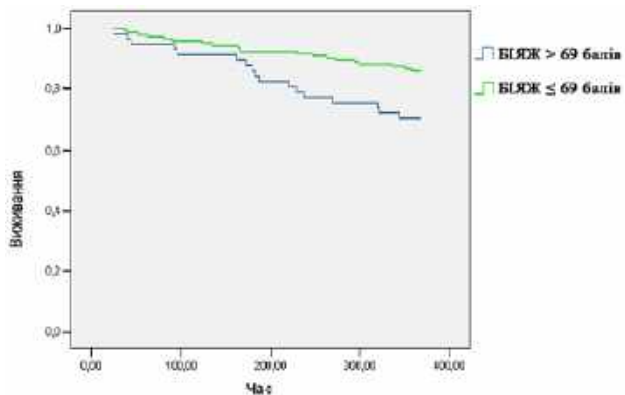


Рис. 2. Криві виживаності впродовж 12-ти місяців у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп залежно від БІАЖ за Міннесотською анкетотою

Логранговий тест: $\chi^2=7,044$; $p=0,008$;
 узагальнений критерій Уїлкоксона: $\chi^2=6,966$; $p=0,008$;
 критерій Тарона – Варє: $\chi^2=7,013$; $p=0,008$

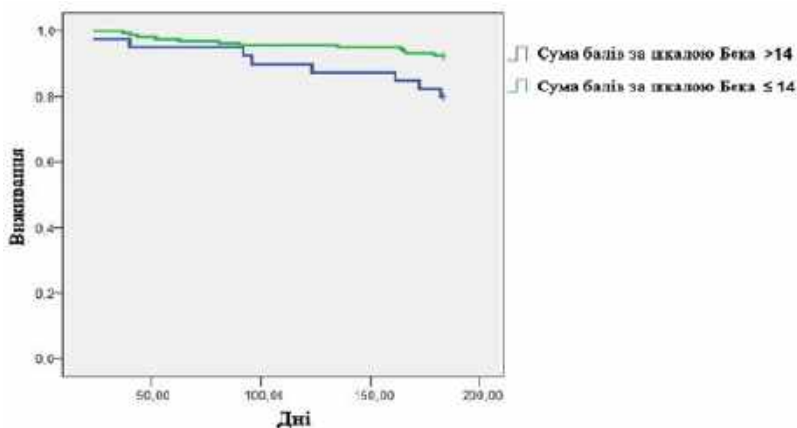


Рис. 3. Криві виживаності впродовж 6 міс у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп за шкалою Бека

Логранговий тест: $\chi^2=5,629$; $p=0,018$;
 узагальнений критерій Уїлкоксона: $\chi^2=5,531$; $p=0,019$;
 критерій Тарона – Варє: $\chi^2=5,581$; $p=0,018$

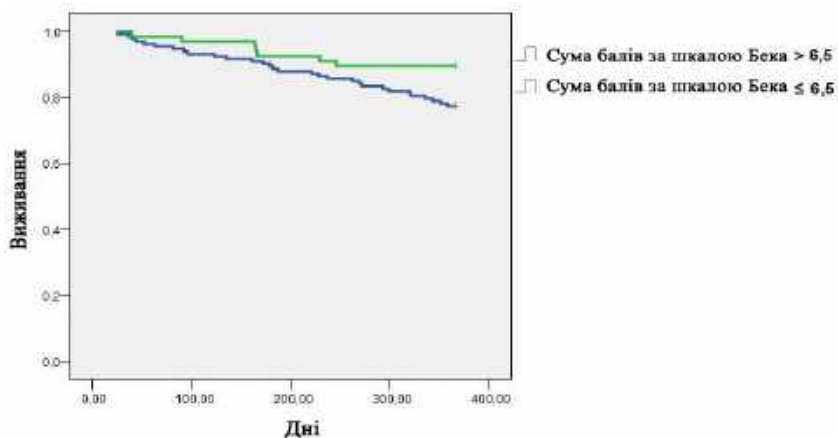


Рис. 4. Криві виживаності впродовж 12 міс у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп за шкалою Бека

Логранговий тест: $\chi^2=4,046$; $p=0,0443$;
 узагальнений критерій Уїлкоксона: $\chi^2=3,844$; $p=0,0499$;
 критерій Тарона – Варє: $\chi^2=3,946$; $p=0,0470$

З точки зору оцінки отриманих даних у практичній площині, вбачається, що відповідної пильної уваги потребують амбулаторні пацієнти з ХСН з середнім та тяжким рівнями депресивних проявів, асоційованих з більшим ризиком летальних наслідків вже впродовж наступного року. Окрім активності диспансерного спостереження це може, зокрема, передбачати розгляд питання щодо корекції виявлених депресивних розладів під наглядом відповідного спеціаліста.

У ході виконаного ще одного фрагменту наших досліджень, присвяченого вивченню когнитивної дисфункції при ХСН, оцінюваної нами, зокрема, за швидкістю реагування на оперативні завдання (проба Шульте) виявилось, що сума балів за субшкалою HADS-депресія за даними кореляційного аналізу Спірмена мала достовірний прямий зв'язок з часом, витраченим пацієнтом на виконання зазначеного когнітивного тесту ($r = 0,28$, $p = 0,002$). При вивченні прогностичної значущості часу виконання проби Шульте щодо клінічного прогнозу наших пацієнтів з'ясувалося, що у гру-

пах, вирівняних з NYHA -класом та віком, настання комбінованої події (смерть або госпіталізація з приводу СН) не залежало достовірним чином від результатів зазначеного тесту.

В той же час, при поділ пацієнтів на дві групи за поєднанням двох таких ознак, як «час виконання проби Шульте > медіани (54,15)» + «сума балів підшкали депресії HADS більше медіани (6)» (n = 39 проти n = 85) дозволив отримати ступінь статистично достовірну різницю між зазначеним показником настання комбінованої критичної події (рис. 5).

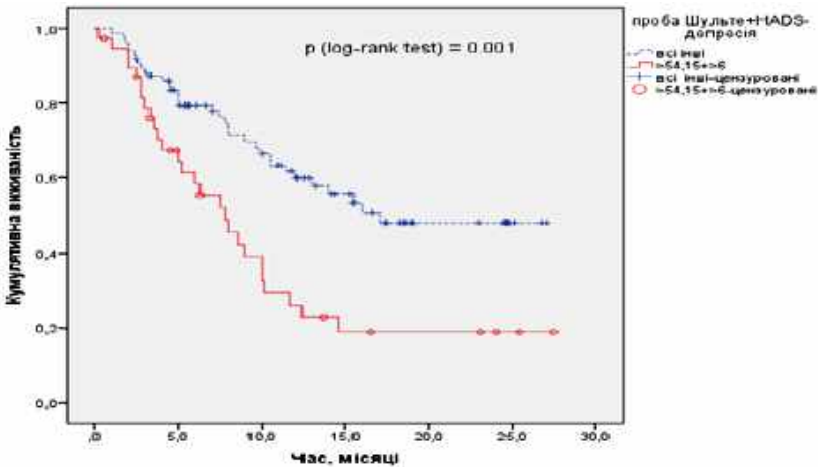


Рисунок 5. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ при розділенні на групи за поєднанням 2-х ознак – «час виконання проби Шульте більше медіани» + «сума балів підшкали депресії HADS > медіани»

Проблема негативного впливу депресивних порушень на стан когнітивної функції пацієнтів з ХСН та їх клінічний прогноз вбачається актуальною також у контексті даних [9, 13] щодо несприятливого впливу когнітивних порушень на прихильність пацієнтів до підтримуючого лікування, що підтвердили наші результати (табл. 3).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів з ХСН залежно від суми балів прихильності до лікування за анкетною Моріскі-Гріна

Показник	Пацієнти з високим комплайнсом (4 бали) n=36 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з середнім (3 бали) та низьким комплайнсом (≤2 балів) n=88 Me (LQ;HQ)	p
MMSE, бали	26,5 (25,3;27,8)	25 (24; 27)	0,009
Тест Шульце, с	50,9 (39,7;58,9)	56 (44,2; 74,6)	0,042

Це важливо, насамперед, тому, що ступінь прихильності до лікування за наявними даними тісно пов'язана з клінічним прогнозом пацієнтів [5, 15], в тому числі і тими, що були отримані нами (рис. 6).

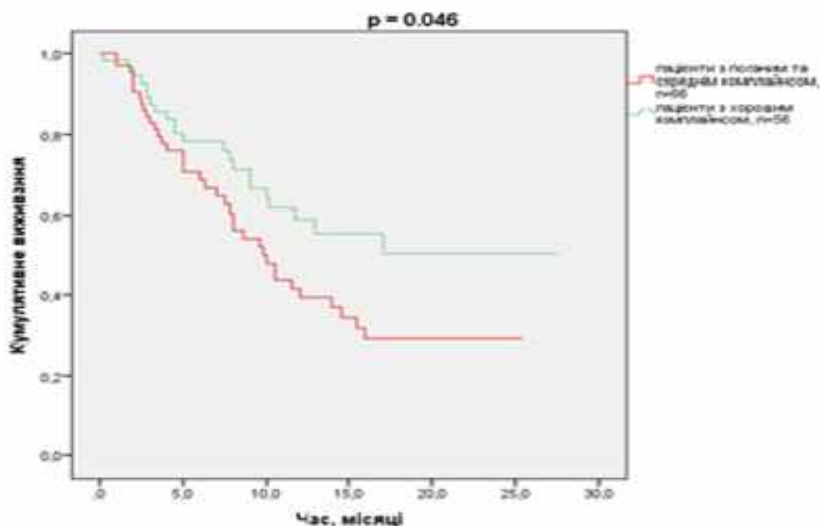


Рис. 6. Криві виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШД залежно від прихильності до лікування за хворобо-специфічною анкетною відділу СН

На окрему увагу заслуговує **проблема тривожності** у хворих, госпіталізованих з приводу гострої клінічної декомпенсації, що розглядається як стресова ситуація. За результатами стандартизо-

ваного анкетування таких пацієнтів у більшості з них констатована так звана ситуативна тривога, рівень якої є дещо вищим у жінок. У обстежених нами 40 пацієнтів з гостродекомпенсованою СН виявлений субклінічний рівень тривожності (медіана суми балів за шкалою HADS – тривога 8; поквартильний розмах 7, 10).

У зазначеній клінічній когорті нами вперше при гостродекомпенсованій СН (ГДСН) досліджений клінічний ефект внутрішньовенної форми фармакологічного засобу з анксиолітичною дією – етилметил гідроксипіридина сукцинату. Препарат вводили на фоні стандартного лікування інфузійно у дозі 700 мг на добу 20-м пацієнтам, в той час як співставна за основними показниками інша група хворих отримувала таку ж стандартну терапію основного стану.

Таблиця 4. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів до лікування

	Група № 1 (Анксиолітик *) n=20	Група № 2 (порівняння) n=20	p
Чоловіки (%)	83	77	0,655
Вік Ме (LQ, UQ), років	60 (57,68)	62 (60,70)	0,616
Супутня ІХС, %	89	92	0,750
Супутня АГ, %	100	92	0,231
Супутня ФП, %	66	46	0,253
ФВ ЛШ, Ме (LQ, UQ), %	34,5 (28, 44)	33 (25, 40)	0,423
ЧСС, Ме (LQ, UQ), за хв.	90 (80,110)	82 (68,100)	0,155
САТ, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.	132 (115,150)	120 (110,140)	0,534
ХОЗЛ, %	29	23	0,697
Цукровий діабет 2 тип, %	44	46	0,924
Анемія, %	17	22	0,354
ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %	4 (3,6)	6(6,8)	0,077
Бали за шкалою HADS-тривога, Ме (LQ, UQ)	8(6,10)	8(7,10)	0,262
Бали за шкалою задишки Лікерта, Ме (LQ, UQ)	3(3,4)	3(3,4)	0,794

* – етил-метил гідроксипіридину сукцинат

Умовні скорочення до табл. 4: Ме – медіана, ІХС – ішемічна хвороба серця, АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ЕЗВД – ендотелій-залежна вазодилатація

Через 8 діб клініко-гемодинамічний стан пацієнтів обох груп у цілому був стабілізований, причому середні добові дози внутрішньовенного петльового діуретика, за допомогою якого був досягнутий вищезгаданий ефект, в обох групах достовірно не розрізнялися, чому відповідала ідентична втрата маси тіла в обох групах. Між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп у кінці спостереження також не виявлено вірогідної різниці за значеннями ЧСС та АТ, але зменшення задишки за шкалою Лікерта виявилось більш вираженим у групі анксиолітичного впливу (табл. 5). Поряд із тим, у пацієнтів, що отримували етил-метил гідроксіпіридину сукцинат, після лікування спостерігали достовірно більшу магнітуду ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді, та, що найбільш важливо – нормалізація показника бальної оцінки тривоги за шкалою HADS на відміну від пацієнтів групи порівняння.

Таблиця 5. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів 1-ї та 2-ї груп після 8 діб спостереження

	Група № 1 (Анксиолітик*) n=20	Група № 2 (порівняння) n=20	p
Втрата МТ за курс лікування, Ме (LQ, UQ), кг	6 (4,9)	6 (2,8)	0,411
САТ, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.	120 (115,130)	110 (110,120)	0,128
ЧСС, Ме (LQ, UQ), за хв.	79 (70,90)	70(66,85)	0,346
ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %	8 (6,10)	6 (6,8)	0,041
Середня доза петльового діуретика за добу, Ме (LQ, UQ), мг	90 (80,160)	120 (80,140)	0,659
Бали за шкалою HADS, тривога, Ме (LQ, UQ)	5 (3,8)	8(7,10)	0,010
Бали за шкалою задишки Лікерта, Ме (LQ, UQ)	1 (1,2)	2 (1,2)	0,027

* – етил-метил гідроксіпіридину сукцинат

Умовні скорочення до табл. 5: Ме – медіана, МТ – маса тіла, ФП – фібриляція передсердь, ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ЕЗВД – ендотелій-залежна вазодилатація

Проведене дослідження підтвердило його вихідну гіпотезу про те, що парентеральне введення етил-метил гідроксипіридину сукцинату у дозі 700 мг на добу може зменшувати тривожні прояви у пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГДСН. Поряд з тим, у роботі отриманий результат, якій виходить поза рамки власне анксиолітичного ефекту зазначеного агента. Йдеться про достовірне зростання ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді.

Отримані дані показали, що у пацієнтів з ГДСН парентеральне призначення етил-метил гідроксипіридину сукцинату є актуальним в даній категорії хворих оскільки здатне чинити швидко анксиолітичну дію, поєднану зі сприятливими змінами судинної регуляції, що вимагає подальших досліджень.

Резюмуючи викладене, можна зазначити, що такі наслідки перманентного стресового стану у пацієнтів з ХСН як тривожно-депресивні розлади, асоційовані з гіршим станом їх якості життя, нижчою когнітивною спроможністю та гіршим довготерміновим клінічним прогнозом. У наступному доцільним вбачається планування досліджень, спрямованих на вивчення клінічної ефективності сучасних підходів до корекції зазначених порушень у пацієнтів з СН – як амбулаторних, так і госпіталізованих з приводу клінічної декомпенсації.

Список використаних джерел

1. Armitage P, Berry G, Matthews J N. Clinical trials. Statistical methods in medical research. JN. 4 th ed. Oxford: Blackwell Science. 2002:591
2. Bankier B., Barajas J., Martinez-Rumayor A., Januzzi J.L. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients // Eur Heart J. 2008; 29(18):2212–2220.
3. Beck A. T. The Beck Depression Inventory: Manual / A. T. Beck, R. A. Steer. – San Antonio: Tex: Psychological Corp., 1993.
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O’Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT,

Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2018: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:67–492.

5. Chowdhury R., Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J*. 2013; 34:2940–2948

6. Christopher M. Ceiano, Daniel J. Daunis, Hermioni N. Lokko et al. Anxiety disorders and cardiovascular disease // *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(11):101

7. Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs*. 2015; 10:1097.

8. Gerritsen J., Dekker J. M., Ten Voorde B. J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular diseases: the Hoorn Study // *Diabetes Care*. 2001; 24(10):1793

9. Hajduk A. M. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5: 405-415

10. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P. S., Weis S. T. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study) *Am J Cardiol*. 1995; 75(14): 882–885.

11. Lee D. T. Health-related quality of life in patients with congestive heart failure / D. T. Lee, D. S. Yu, J. Woo // *Eur. J. Heart Failure*. 2005; 7: 419-422.

12. Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2011; 71(4):223–31.

13. Martje H. L., van der Wal, Tiny Jaarsma. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? – *Eur. Journal of Heart Failure*. 2005; 7: 5–17

14. Mercer D. A., Lavoie K. L., Ditto B., et al. The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients // *Biol Psychol*. 2014; 102: 44–50.

15. Naderi S., Bestwick T., Waid D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients. *Amer.J.Med*. 2012; 125: 882–887

16. Skotzko C. E. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure / C.E. Skotzko, C. Krichten, G. Zietowski // *J. Card. Fail*. 2000; 6: 300–305.

17. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106:913–922.
18. Strike P. C., Magid K., Brydon L. et al. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease // *Psychosom Med.* 2004; 66(4): 492–500.
19. WHOQOL Groop. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment//*Quai.Life Res.* 1993; 2: 153–159
20. Yapislar H., Aydogan S., Ozum U. Biological understanding of the cardiovascular risk associated with major depression and panic disorder is important // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* 2012; 16(1): 27–32.

ВПЛИВ СТРЕСОРНИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

С. М. Кожухов, Н. В. Довганич, О. Є. Базика, С. І. Деяк

В Україні, з населенням близько 44 млн налічується понад 1,3 млн онкологічних хворих. Щорічно діагностується близько 160 тис. нових випадків раку [5]. Практично у кожній області функціонують обласні онкодиспансери, у великих містах міські онкоцентри. У Києві високо-спеціалізовану допомогу онкологічним хворим надає Національний інститут раку, Київський міський онкологічний центр та кілька інших установ, як заклади супроводу. Пацієнтам доступні всі методи сучасної діагностики, починаючи від біопсії, молекулярно-генетичних досліджень, закінчуючи ядерними методами, включаючи ПЕТ-КТ. Доступні всі види лікування раку – хірургія, хіміотерапія, імунотерапія, променева терапія, пересадка кісткового мозку.

В останні роки в Україні почала активно розвиватись кардіо-онкологічна допомога. У 2017 році було організовано перший Центр кардіо-онкології при ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска». Були проведені освітні програми серед онкологів, гематологів, хіміотерапевтів, окремо серед кардіологів та лікарів загальної практики [7]. Розроблено рекомендації та стандарти щодо кардіоваскулярних ускладнень при проведенні протипухлинної терапії та тривалому спостереженні.

У такий спосіб було організовано чітку систему надання медичної допомоги онкологічним хворим.

Ситуація повністю змінилася 24 лютого 2022 року, коли розпочалися повномасштабні військові дії на території України. Почало-

ся масова міграція населення до безпечних регіонів, переважно до Західної України. Загалом перемістилося понад 12 млн осіб. Частина населення виїхала до прилеглих країн Західної Європи [3, 8].

У той же час було порушено всю систему надання допомоги онкологічним хворим, і ситуація стала критичною. У районах, де проводилися бойові дії, надання онкологічної допомоги майже повністю зупинилося. Декілька онкологічних закладів було пошкоджено, знищено або припинена їх робота. Відбувся надзвичайний тиск на медичних працівників і пацієнтів із загрозою їхньому життю. Було знищено ряд фармацевтичних складів, виник дефіцит ліків та виробів медичного призначення.

Надання онкологічної допомоги перемістилося в онкоцентри Західної України, де лікування та діагностика проводились у повному обсязі, але через велику кількість переміщених осіб виникли певні труднощі, а саме: великий наплив пацієнтів, обмежена кількість препаратів для хіміотерапії, обмежена можливість проведення променевої терапії.

Частина пацієнтів перетнула кордон, їм надавалася допомога у сусідніх країнах. Деяких хворих було вивезено централізовано, зокрема дітей з онкологічними захворюваннями.

Таким чином виникли дві незалежні проблеми – обмеження доступу пацієнтів до надання онкологічної допомоги і вплив стресу як додаткового фактору ризику на перебіг онкологічного захворювання [8].

І сьогодні, як ніколи, зросла роль взаємодії урядових та неурядових організацій, необхідність співпраці та координації між онкологічними товариствами, пацієнтськими організаціями та благодійними фондами.

Так Європейською Онкологічною організацією (European Cancer Organization) та Американським товариством клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology), за підтримки ВООЗ та ЄС, було започатковано ініціативу «Impact of the War in Ukraine on Cancer». На регулярній основі проводили онлайн мітинги, де вирішували актуальні питання організації та надання онкологічної допомоги біженцям з України в Європейському Союзі, та безпосередньо в Україні [8, 10].

Вплив стресорних факторів під час глобальної катастрофи

Події, пов'язані з військовим вторгненням в Україну, негативно вплинули на загальний психологічний стан всіх людей, і значною мірою, на людей з онкологічним захворюванням [12]. Це особливо відчули ті, у кого рак було діагностовано щойно або знаходилися в стадії активного лікування. Оскільки перед першими виникало питання, де починати терапію, а перед другими – де продовжувати лікування. Загальновідомо, що затримка лікування на 1 місяць може призводити до збільшення летальності від раку на 10%.

Наслідки цих подій на онкологічних хворих, незалежно чи людина перебуває в Україні, чи є біженцем та перебуває в іншій країні, можуть викликати додатковий стрес, негативні почуття, особливо тому, що пацієнт ще не справився з емоційними наслідками самого раку.

Незважаючи на те, що кожна людина по різному реагує на війну та травму, з огляду на існуючий світовий досвід, як тепер, так і найближчим часом після подій в Україні можуть виникнути базові емоції страху, тривоги, смутку та горя. Крім того, у зв'язку з цими травмуючими подіями пацієнти можуть відчувати гнів, заперечення, зневіру та депресію, апатію, небажання лікуватися. Інші люди можуть відчувати відсутність контролю, безсилля чи безпорадність. Може виникати страх, пов'язаний із невизначенним майбутнім. Пацієнти можуть відчувати психологічний дискомфорт, від того що можуть розплакатися будь-якої миті, а також внаслідок відсутності сну та апетиту. Стрес, пов'язаний із порушенням звичного способу життя та роз'єднанням членів сім'ї, вимушеним переїздом зі свого дому та країни може посилювати ці емоції.

Крім того, симптоми та побічні ефекти, пов'язані з раком або його лікуванням, наприклад, біль або підвищена стомлюваність, також можуть посилюватися через цей стрес. Хоча цей тиск є природним, але якщо він впливає на здатність пацієнта здійснювати повсякденні дії, йому може знадобитися додаткова довгострокова психологічна підтримка, щоб допомогти впоратися з цими емоціями.

Тому слід наголосити, незважаючи на складнощі з наданням онкологічної допомоги, що пріоритетне значення має психічне здоров'я для людини, хворої на рак. Якщо пацієнт знаходиться в ліка-

рні, притулку або в центрі для розміщення біженців, важливо щоб спочатку кожен пацієнт подумав, що він сам може зробити, щоб взяти під контроль ситуацію та психологічний стан здоров'я. Участь у вирішенні проблем, планування та управління своїми емоціями можуть допомогти пацієнту знайти почуття контролю, знайти рішення та продуктивно реагувати під час стресової ситуації.

Крім того, дуже важливо, щоб пацієнт і його сім'я підтримували зв'язок з медичним закладом, зокрема з онкологом, хіміотерапевтом чи психологом, для отримання рекомендацій щодо наступних кроків, особливо з огляду на те, що лікарня в Україні може тимчасово припинити роботу. Багато онкологів підтримують віртуальний або телефонний контакт зі своїми пацієнтами для надання медичної допомоги та рекомендацій, включаючи можливість перенаправлення до онкологічних центрів інших країн або за місцем перебування. Крім того, дуже важливо, якщо ви отримували лікування з приводу психічних розладів до війни, дотримання плану психологічного лікування та своєчасне застосування лікарських препаратів, що допоможе впоратися з додатковим стресом.

Якщо пацієнт раніше не отримував психологічну допомогу, йому необхідно надати психологічну підтримку зараз. Це має вирішальне значення для кращого контролю над ситуацією. Як правило, онкологічні заклади мають в складі штату професійних психологів чи психореабілітологів. Пацієнту, що залишив Україну і перебуває в іншій країні, необхідно рекомендувати звернутися до лікаря у притулку чи центрі для розміщення біженців у країні перебування. Вони допоможуть пацієнту знайти відповідного лікаря, заклад або ліки, і можуть тимчасово задовольнити безпосередні потреби, пов'язані зі стресом або симптомами, пов'язаними з раком, такими як біль тощо.

Вплив стресу на розвиток серцево-судинних захворювань

Фізичне та психічне здоров'я є головними визначальними факторами якості життя. Стресовий вплив на організм може бути як позитивним, так і негативним. Стрес має корисний ефект лише тоді, коли він короткий і не дуже сильний. Однак, якщо стресові впливи є інтенсивними, гострими та тривалими, то вони мають

руйнівні наслідки для здоров'я людини та його життя. Стрес (від англ. stress – «тиск, напруга») – це неспецифічна реакція організму на несприятливі наслідки зовнішніх фізичних чи психологічних факторів, що порушують його гомеостаз і відповідають стану нервової системи організму, яка виражається в її адаптації до незвичайних екстремальних умов.

Під впливом стресу запускається ряд каскадних реакцій, що призводять до різноманітних гемодинамічних змін із утворенням підвищеної реакційної здатності стресу та підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Відповідно до результатів численних досліджень, несприятливими наслідками психологічного стресу на серцево-судинну систему є: збільшення частоти серцевих скорочень, порушення серцевого ритму, збільшення потреби міокарда в кисні, порушення метаболізму міокарда та ін [4]. Такі негативні явища можуть спричинити гіпертрофію лівого шлуночка, зменшення еластичності великих артерій, призвести до локальних та системних розладів кровообігу.

На сьогодні загальновизнано, що для ССЗ, провідної причини смерті, емоційний стрес є головним фактором ризику, на рівні з іншими визнаними факторами ризику, як гіпертонія, куріння сигарет, підвищений рівень холестерину в сироватці крові, ожиріння і діабет [11]. Стрес також визнано важливим фактором ризику високого артеріального тиску, виразки, коліту, астми, больових синдромів (наприклад, мігрень, біль в спині), шкірних захворювань, безсоння та різних психологічних розладів. Загалом серед причин різних захворювань, від 50 до 80% пов'язують зі стресом.

Серцево-судинна система (ССС) є однією з найважливіших фізіологічних систем життєзабезпечення організму, її часто оцінюють як показник адаптивних процесів та функціонального стану організму в цілому. Таким чином можна стверджувати, що ССС є інтегральним маркером стану основних показників фізіологічної системи організму як адаптивна реакція на стресову ситуацію.

На жаль в доступній літературі відсутні дослідження по вивченню впливу стресорних факторів у онкологічних хворих на розвиток ССЗ чи частоту ССУ в процесі лікування раку.

Механізми впливу стресу на рак

Стрес може сприяти збільшенню частоти раку через механізми, що опосередковано пов'язані з гормонами стресу, їх рецепторними системами та внутрішньоклітинними молекулярними механізмами [6].

Показано, що конкретні фактори стресу спричиняють пошкодження ДНК та порушують відновлення ДНК, потенційно полегшуючи злоякісне перетворення.

Від 13 до 15% захворюваності на рак пояснюється канцерогенними інфекціями, а стрес може посилити ризик ініціації раку, сприяючи поширенню та спалаху онкогенних вірусів. Після інфікування *in vitro* різних клітинних ліній людини основними онкогенними вірусами (вірус папіломи людини, вірус Епштейна-Барра, саркома Капоші, герпесвірус та віруси гепатиту В) було показано, що гормони стресу стимулюють онкоген експресію в клітинах людини, а також пригнічують експресію інтерферонів I типу.

На рівні з вивченням пошкодження ДНК чи реактивації онкогенних вірусів, було також проведено декілька досліджень на тваринах *in vivo* по впливу стресу на реальний пухлиногенез. Останні дослідження показали зв'язок між іннервацією пухлини та її прогресуванням. Пухлина може секретувати фактори росту нейронів, посилюючи симпатичну іннервацію пухлини. Це створює петлю прямого зв'язку, яка сприяє прогресуванню раку, викликаного стресом симпатичної активації, в результаті підвищення рівня норадреналіну та/або адреналіну. Відповідно, було виявлено взаємозв'язок між експресією пухлинного норадреналіну з розміром, прогресуванням чи метастазуванням раку.

Крім того, результати *in vitro* показали, що норадреналін і адреналін підвищують експресію та секрецію пухлинними клітинами кількох ангіогенних факторів, включаючи ріст судинного ендотеліального фактора (VEGF), інтерлейкіну-6 (IL-6) та IL-8, тобто стимулюють ангіогенез і лімфангіогенез.

Щільність лімфатичних судин пухлини та лімфангіогенні фактори росту пов'язані з метастазами і, відповідно, зі зниженою виживаністю пацієнтів з раком.

Ще одним негативним проявом стресу є потенціювання запалення і зниження імуномодуляції (іmunне ухилення). За рахунок

β -адренергічної сигналізації спостерігається пригнічування стресом природних клітин-кілерів протиракових клітин, так звана вбивча цитотоксичність. Було також показано, що стрес викликає зниження співвідношення цитокінів клітин Т-хелперів 1 до Т-хелперів 2, що сприяє росту пухлини.

Таким чином, стрес може потенційно посилити наслідки канцерогенного впливу, але не зрозуміло, чи є стрес суттєвим фактором ініціації пухлини за відсутності відомих впливів канцерогенів.

Вплив стресу на розвиток нових випадків раку

Загальновідомо, що тривалий стрес може прискорити прогресування злоякісних пухлин в організмі. Крім того, існує багато доказів того, що прослідковується тісний зв'язок між хронічним стресом та ризиком розвитку онкологічних захворювань [6].

Проведені дослідження підтвердили, що гострий короткий стрес часто необхідний для правильного реагування на небезпечну ситуацію. Але хронічний стрес (або дистрес: сильна тривога, депресія, нездужання) може спровокувати зміни метаболізму, підвищення рівня певних гормонів, тощо, і таким чином підвищити ризик захворювань та ранньої смерті. Більше того, хронічний стрес послаблює імунну систему. Все це, в свою чергу, може вплинути на розвиток та прогресування раку.

Так було проведено аналіз захворюваності на рак після війни в Чечні (1999–2000 рр.) і продемонстровано різке зростання цього показника. Причому науковці наголосили, що якщо до війни категорією ризику були люди у віці 50–60 років, то в післявоєнний час відмічено збільшення діагностування раку у дітей раннього віку та молодих людей у віці 25–30 років. Таке зростання частоти раку експерти пов'язували з воєнним стресом та погіршенням екології.

Щороку кількість хворих на рак катастрофічно збільшувалась, а смертність стала першою причиною в країні. Причому на першій та другій стадії захворювання діагностувалося в менш ніж 20% випадків, а в більше 44% пацієнтів було діагностовано рак четвертої стадії.

Аналіз даних, проведених в різний час спеціалістами Gaspards Punne та американською компанією Tetra TechInc, показав, що

приблизно третина республіки знаходилася в зоні екологічних катастроф, ще 40% території були визнані несприятливими з екологічної точки зору, всі джерела води забруднено.

Захворюваність на рак та вроджені дефекти значно зросли в Іраку після війни в Перській затоці в 1991 році. Іракські спеціалісти з онкології разом з комітетом по вивченню наслідків забруднення навколишнього середовища внаслідок агресивних бомбардувань повідомили, що після війни захворюваність на рак та вроджені аномалії майже подвоїлися. У районах, де проходили активні бойові дії захворюваність на рак була в п'ять разів вище, ніж у 1989 році. У звіті зазначається, що збільшення кількості випадків захворювання раку та їх географічний розподіл збігаються з бомбардуваннями та військовими операціями, їх інтенсивністю. Збільшення захворюваності було найбільш помітною у випадках лейкемій, раку легень, бронхів, сечового міхура, шкіри та раку молочної залози у жінок [2].

Але не тільки для цивільного населення характерні наслідки стресу, пов'язаного з війнами. Так серед американських ветеранів щорічно реєструється приблизно 50 000 нових випадків раку. По мірі того, як контингент ветеранів продовжує старіти, кількість випадків раку стрімко зростає. Це неочікуваний ризик військової служби і пов'язаний він як зі стресом, так і внаслідок впливу хімічних речовин чи випромінювання [9].

Управління стресом у хворих на рак

Найбільш методологічно обґрунтований підхід до тестування у людей, чи впливає стрес на розвиток чи прогресування раку це рандомізовані клінічні дослідження (РКД), де вивчаються втручання по управлінню стресом, психологічні індекси, біомаркери та віддалені результати раку. Такі РКД рідко застосовуються для вивчення захворюваності на рак, але дають можливість вивчення прогресування раку та смертності. Окремо виділяють психологічні та фармакологічні РКД [1, 6].

Психологічні РКД. Віддалені результати представлено в метааналізі 22 РКД, в яких використовували психосоціальні інтервенції, у відповідності до Cochrane методології. Результати аналізу пока-

зали, що у більшості випадків втручання покращували психологічні показники та фізіологічні біомаркери (наприклад, активність природних клітин-кілерів). Виходячи з цих мета-аналізів, немає чітких доказів поліпшення довгострокового прогнозу раку, однак результати є інформативними. Зокрема доведено, що деякі втручання можуть стримувати прогресування захворювання в перші роки. Психосоціальні втручання мають тимчасові наслідки через їх вплив на біологію пухлини, але короточасним через зменшення прихильності пацієнтів до психологічного втручання в процесі спостереження.

Фармакологічні РКД. В ряді РКД застосували фармакологічні втручання та вивчення біомаркерів для протидії стресовим реакціям у пацієнтів з онкозахворюваннями. Так зокрема використовували неселективний β -блокатор пропранолол.

Загалом ці клінічні дані свідчать про те, що β -адренергічна блокада з або без інгібування ЦОГ2, може значно покращити численні біомаркери прогресування раку. Серед інших методів слід відзначити фармакологічні підходи із застосування анксиолітиків та антидепресантів (наприклад, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну), що сприяє зниженню тривоги та депресії у хворих.

З іншого боку доведено, що стрес погіршує результат лікування раку, а саме погіршення ад'ювантної та неoad'ювантної терапії, включаючи хіміотерапію, променеву терапію та імунотерапію. Ретроспективні спостереження показали, що використання β -блокаторів з антиангіогенними засобами, імунотерапією, променевою та/або хіміотерапією пацієнтами з деякими видами раку покращують загальну виживаність.

Висновки та перспективи

Хоча докази того, що стрес сприяє ініціації раку суперечливі, є беззаперечні докази того, що стрес може сприяти прогресуванню онкологічного захворювання шляхом модуляції більшості ознак раку. Молекулярні та системні механізми, що опосередковують ці ефекти, були виявлені в експериментальних дослідженнях на тваринах, і більшість з них підтверджено у хворих на рак. Адренергіч-

ний стрес, викликаний відповіддю симпатичної нервової системи та адренергічною запальною реакцією в контексті медичних втручань є ключовими посередниками цих негативних наслідків стресу. Використання синтетичних стероїдів та вивільнення глюкокортикоїдів, спричинених стресом сприяють прогресуванню раку та знижують ефективність ад'ювантної терапії.

Таким чином, епідеміологічні і клінічні дослідження показали помірний ефект по впливу на розвиток та перебіг раку. Однак, психологічні втручання мають потенціал для індивідуального підходу по впливу на стресорні реакції пацієнтів, спостерігається стійкий ефект після лікування, зменшуються побічні ефекти препаратів.

На основі сучасного розуміння біології раку, стресу та складних взаємодій між ними впродовж критичних часових рамок у континуумі раку, можна припустити, що втручання по управлінню стресом можуть сприяти зменшенню рецидивів раку та смертності, особливо у пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування. Щоб отримати позитивні результати, необхідно проводити втручання по управлінню стресом якомога раніше, з моменту гострої фази стресу, що впливає на прогресування раку, особливо в короткий післяопераційний період. Також необхідно використовувати фармакологічні підходи для подолання стресу та запальних реакцій, спровокованих медичними процедурами, з врахуванням індивідуальних адаптивних характеристик пацієнта.

Список використаної літератури

1. Abbate M., Gallardo L., Josep A. Efficacy of dietary intervention or in combination with exercise on primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020. P. 79–84.

2. Aitken M. Gulf war leaves legacy of cancer. *BMJ*. 1999 Aug 14;319(7207):401. doi: 10.1136/bmj.319.7207.401a. PMID: 10445914; PMCID: PMC1127036

3. Biondi-Zoccai G., Pirlamarla P., Sabouret P., Kozhukhov S., Marchenko O., Hill JA., Mamas MA. Cardiovascular scholarly challenges following the Russian invasion of Ukraine. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022 Mar 28. doi: 10.23736/S2724-5683.22.06102-6. Epub ahead of print. PMID: 35343175.

4. Brian M., Lu W., Howard S. Cardiovascular stress-response adaptation: Conceptual basis, empirical findings, and implications for disease processes, *International Journal of Psychophysiology*. 2018. Vol. 131. P. 4–12.
5. Cancer in Ukraine 2020–2021: incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Vol. 23. Accessed January 1, 2022.
6. Eckerling A., Ricon-Becker I., Sorski L., Sandbank E., Ben-Eliyahu S. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat Rev Cancer*. 2021 Dec;21(12):767-785. doi: 10.1038/s41568-021-00395-5. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34508247.
7. Kozhukhov S., Dovganych N. Cardio-Oncology Educational Program: National Survey as the First Step to Start. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Aug. 2021, 8:697240. doi: 10.3389/fcvm.2021.697240
8. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Kryachok I., Kovalyov O. Cancer and War in Ukraine: How the World Can Help Win This Battle. 2022 *JACC: CardioOncology*, 4(2), p. 279-282. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.001
9. Mired, D., Johnson, S., Tamamyian, G. Cancer disparities in war-torn and post-war regions. *Nat Rev Cancer* 20, 359–360 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0274>
10. Russia’s war in Ukraine is killing cancer care in both countries. *BMJ*. 2022;376:o701.
11. Santos-Ribeiro D., Godinas L., Pilette C., Perros F. The integrated stress response system in cardiovascular disease. *Drug Discovery Today*. 2018. vol. 23, no. 4. P. 920–929.
12. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. 2017. P. 1–11.

ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕС-СИНДРОМ В УМОВАХ ВОЄННИХ ДІЙ

В. О. Шумаков

Останнє століття в Європі ознаменувалося людськими стражданнями, викликаними війнами, Голокостом, утисками з боку тоталітарних режимів. ESTSS та глобальна спільнота з питань психічного здоров'я добре усвідомлюють руйнівні та довгострокові наслідки колективної травми на окремих людей та суспільства, що охоплюють цілі покоління.

Після десятиліть страждань за часів радянської влади народ України обрав шлях демократії та миру. З 2014 року цей шлях переривається нескінченними військовими нападами з боку Росії, кульмінацією яких стала велика війна, що загрожує життю мільйонів мирного населення та спричиняє глибокі людські страждання. Українське суспільство вже зазнало масових травм у минулому – але незламний український народ завжди давав собі раду і відроджувався. Європейське товариство досліджень травматичного стресу (ESTSS) засуджує військовий напад на Україну та підтримує її у боротьбі з підступним ворогом – Російською Федерацією.

Значна увага ситуації в Україні з огляду на ментальні розлади приділяється у світі, так у пошуковій системі кожну годину міняється кількість публікацій, документів та згадок, присвячених посттравматичним розладам як у українських вояків, так і у громадянського населення.

GOOGLE: Post-Traumatic Stress Disorder Ukraine 2022:
Результатів: приблизно **2 490 000**

21 березня 2022 року Організація Об'єднаних Націй (ООН) заявила, що після вторгнення в Україну 24 лютого понад 10 мільйонів людей змушені були залишати свої будинки в пошуках безпеки. Це майже чверть населення України. З них близько 6,5 мільйонів чоловіків, жінок та дітей, які є внутрішньо переміщеними особами, і майже 3,5 мільйона, які переходили кордон з України як біженці. За даними ООН, найактуальнішими потребами цієї величезної кількості людей є ліки, медичні послуги та фінансові ресурси. Попередні кризи, пов'язані з біженцями, чітко вказують на соціальні, емоційні та психологічні ризики, пов'язані з цими ситуаціями, як у короткостроковій перспективі, так і в найближчі роки, частота депресії, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та тривожного розладу, але оцінюючи поширеність, як правило, вони знаходилися в діапазоні 20% і вище, і за деякими оцінками вони досягли 88% (для тривожного розладу).

Постійний конфлікт в Україні вже мав значний вплив на психічне здоров'я з вторгнення до 2022 року. У 2019 році Фель та його колеги вивчали посттравматичний стрес серед цивільних осіб в Україні, що проживають у містах Донбасу, східного регіону України, де з 2014 року збройний конфлікт триває, а також серед переміщених осіб з Донбасу, що тимчасово проживають в центральній або західній частинах України. Вони виявили посттравматичний стресовий розлад у 37,3% їх вибірки. Предикторами посттравматичного стресу були втрата коханої людини, місце проживання у селі, а не в місті, жіноча стать, низький рівень освіти та відсутність медичного страхування [1]. Постійний комітет агентств (IASC), найдовший та найвищий рівень гуманітарного координаційного форуму системи ООН, дає важливі вказівки для цієї ситуації. IASC об'єднує керівників 18 організацій для формування політики, встановлення стратегічних пріоритетів та мобілізації ресурсів у відповідь на гуманітарні кризи. У 2007 році IASC опублікував вказівки щодо психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в надзвичайних ситуаціях. Таким чином, вказівки підкреслюють ступінь питань, пов'язаних з цими ситуаціями.

Вказівки IASC представляють чотирирівневу «піраміду» втручання для психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в надзвичайних ситуаціях», починаючи з «основних послуг та безпеки»,

а потім «спільнота та підтримка сім'ї», «зосереджені, неспеціалізовані підтримки» і, нарешті, «Спеціалізовані послуги», включаючи «Психологічні або психіатричні підтримки». Хоча ці «Спеціалізовані послуги» потрібні лише для невеликого відсотка населення, у більшості великих надзвичайних ситуацій кількість індивідуальних проблем велика. Враховуючи кількість, пов'язаних з нинішньою українською надзвичайною ситуацією, ці спеціалізовані послуги, швидше за все, будуть вимагати багато людей.

Загалом історія опису посттравматичного стрес-синдрому досить розлога. Ще Геродот, описуючи битву при Марафоні у 490 році до н. е., пише про грецького воїна, котрий осліп після того, як солдат, який стояв поряд, був убитий, хоча сам він не отримав пошкоджень. Також у битві при Фермопілах Леонід не ввів у бій частину спартанців через їх психічне виснаження у попередніх битвах (Геродот).

У 1871 році під час громадянської війни у США Якоб Мендес Да Коста спостерігав характерні симптоми у воїнів: тахікардія, тривога, задишка.

Ці симптоми були вперше позначені як «солдатське серце», а пізніше – «Да Коста-синдром».

І у 1980 році посттравматичний стрес-синдром вперше представлений як діагноз PTSD.

В Україні в 2014 році з'явилася нова назва – **The Donetsk Syndrome**, яка швидко розповсюдилась по світу.

Досить швидко було визначено, що PTSD пов'язаний з цілою низкою захворювань багатьох органів та систем організму:

- Кардіоваскулярні захворювання
- Захворювання імунної системи
- Астма
- Діабет
- Гіпертензія
- Дисфункція шлунку
- Виразка
- Враження шкіри – псоріаз
- Головні болі, мігрень
- Пременструальний синдром
- Депресія

Досить скоро був з'ясований вплив поєднання стрес-синдрому з іншими захворюваннями на тривалість життя. Frasure-Smith et al. (JAMA 1993) сповістили про 4-х кратне збільшення смертності протягом 6 місяців після ІМ у пацієнтів з супутньою депресією.

Мета-аналіз показав значне – у 2,69 рази підвищення частоти серцево-судинної смертності у здорових осіб з наявністю симптомів депресії [2].

PTSD може викликати проблеми в кожному аспекті вашого життя, включаючи роботу, стосунки, здоров'я та повсякденну діяльність. Це також може підвищити ймовірність розвитку інших проблем психічного здоров'я, таких як:

- Депресія і тривога
- Зловживання наркотиками або алкоголем
- Розлади харчування
- Суїцидальні думки та дії.

Існує 4 групи симптомів ПТСР. Варто зауважити, що вони не є однаковими для всіх, адже кожен переживає стресові події по-своєму.

- **Симптоми повторного переживання**

Відновлюють спогади про травму та відчуття страху. До них можна віднести кошмари, лякаючі думки та спогади, що викликають відчуття повторного переживання події.

- **Симптоми уникнення**

Викликають бажання втекти від тригерних ситуацій, людей, а також пов'язаних із травматичною подією думок або почуттів.

- **Симптоми збудження та реактивності**

Провокують нервозність або відчуття небезпеки. До них можна віднести високу якливість, надмірну напруженість, проблеми зі сном і наявність спалахів гніву.

- **Симптоми пізнання та настрою**

Негативно змінюють переконання та відчуття, про що свідчать проблеми з запам'ятовуванням і концентрацією, негативні думки про себе чи навколишній світ, почуття провини, відсутність інтересу до того, що раніше подобалося.

Симптоми зазвичай виникають одразу після травматичної події, але інколи можуть з'явитися та повторюватися через місяці чи роки.

Якщо симптоми тривають більше чотирьох тижнів, викликають дискомфорт, заважають роботі чи домашньому життю, це може свідчити про посттравматичний стресовий розлад (використано інформацію National Institute of Mental Health і medlineplus.gov).

Більш розлого – Про розвиток у людини посттравматичного стресового розладу можуть свідчити прояви:

- постійні думки про травматичну подію, сни чи яскраві флешбеки про це перебування в повній бойовій готовності – дратівливість, тривога, переживання про власну безпеку
- небажання говорити про травматичну подію чи бути поруч із людьми, які про неї нагадують
- відсторонення від близьких та втрата інтересу до колись улюблених речей, панічні атаки – відчуття сильного страху, поверхневе дихання, запаморочення, нудота, прискорене серцебиття і біль за грудиною
- хронічний біль, головні болі, діарея, відчуття стиснення і печії за грудиною, судоми, біль у попереку
- недовіра до людей і переконання в небезпечності світу
- проблеми з роботою чи її пошуком, у школі чи стосунках
- зловживання алкоголем, сигаретами та наркотиками
- проблеми в стосунках, віддалення від партнера/партнерки
- суїцидальні думки.

Серед тих, у кого може розвинутися ПТСР, виокремлюють категорії:

- ветерани війни
- цивільні, які перебували або все ще перебувають в зоні бойових дій
- жертви сексуального чи/та фізичного насильства
- полонені та жертви катування
- свідки терактів
- люди, які перебували в зоні стихійного лиха
- інші люди, які знаходяться в кризових ситуаціях, що можуть травмувати психіку.

Особливості проведення діагностики та лікування пацієнтів з ПТСР описані в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад», затвердженому наказом МОЗ від 23.02.2016 № 121.

Сучасні дослідження констатують значне підвищення частоти серцево-судинних захворювань у пацієнтів, що перенесли PTSD, при цьому ця залежність взаємна.

У той же час не приймається до уваги ця залежність при допомозі кардіологічним хворим та хворим з ментальними розладами. Необхідне покращення співробітництва у рамках цих спеціальностей [3].

PTSD асоціюється з 41% -ним підвищенням ризику метаболічного синдрому.

Особи з історією PTSD на 14,5% частіше хворіють на артеріальну гіпертензію.

Рестрація зниження варіабільності серцевого ритму при PTSD є доказом підвищення симпатичної гіперактивності і пригнічення парасимпатичної активності.

Підвищення рівнів прозапальних цитокінів, таких, як IL-6, tumor necrosis factor- α , IL-1 β , і IL-2, і подальше збільшення продукції протеїнів гострої фази – C-reactive protein (CRP) і фібриногену, призводить до активації системного запалення і підвищення ризику розвитку серцево-судинних та інших хронічних захворювань [4, 8, 9].

Таким чином стрес призводить до виникнення чи то прогресування атеросклерозу:

З огляду на ці механізми суто кардіологічне втручання саме при PTSD (не включаючи лікування приєднавшихся захворювань серцево-судинної системи) у деяких небагатьох настановах може включати в-блокатори та статини. Невелике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження показало, що використання пропранололу (160 mg/day) було ефективніше плацебо в усуненні посттравматичних симптомів і психологічної гіперактивності, але не впливало на весь комплекс розладів при PTSD протягом місяця [5].

В іншому дослідженні 120 мг пропранололу попереджало стресов'язані порушення протягом 2-х місяців (Vaiva et al., 2003), але залишаються питання (Nugent et al., 2010 Stein et al., 2007). Рекомендації: лікування хворих з посттравматичним стрес-синдромом. Можливе призначення (при відсутності протипоказань) пропранололу.



Що стосується статинів, існує більш обґрунтовані докази їх користі при PTSD [6].

Результати: В дослідження включені 287,013 ветеранів ((65±14) років, 40,966 (14,2%) – жінки). Аналізувалася виживаність протягом 130 місяців, PTSD був діагностований переважно у чоловіків (n = 29 505 (11,9%)), ніж у жінок (n = 995 (2,3%)).

Виживання у пацієнтів з PTSD на тлі прийому статинів і без них становила 89% та 78%, (p = 0,0001).

Аналіз шведських баз даних показав, що серед 1 015 949 осіб, які приймали статини, рідше зустрічалися такі ускладнення PTSD, як депресивні стани, тривожні розлади та ін. [4].

Таким чином можна заключити, що значна частина населення України в результаті російської агресії та війни потерпає та впродовж не одного року буде страждати від посттравматичного стрес-синдрому, чи то ізольованого, чи поєднаного з іншими захворюваннями, і це вимагає від лікарів усіх спеціальностей уваги до скарг, які можуть бути пов'язані з такими станами.

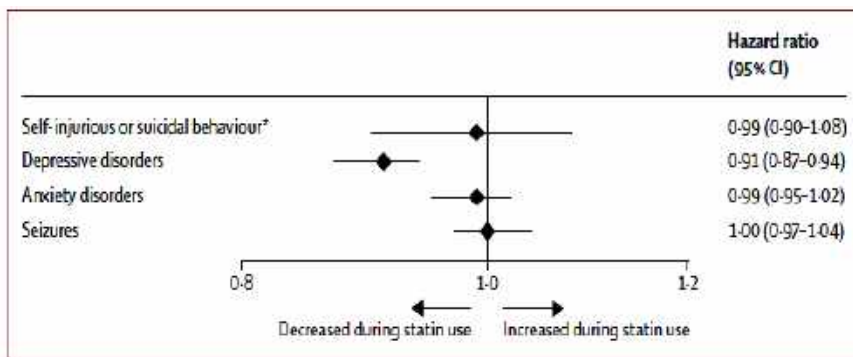


Figure: Associations of neuropsychiatric outcomes with periods of statin use from within-individual analyses

*Includes suicide attempts and deaths from suicide.

ПТСР є результатом не тільки насильства та шкоди, спричиненої війною, а також інших стресових обставин, пов'язаних із соціальними та фінансовими умовами життя, у нашій дійсності передусім пов'язаними з воєнними діями Росії проти України.

Список використаної літератури

1. Fel S, Jurek K, Lenart-Kłóś K. Relationship between socio-demographic factors and posttraumatic stress disorder: a cross sectional study among civilian participants' hostilities in Ukraine. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:2720.
2. Meta-analysis examining depression as a factor in development of CHD in healthy individuals showed a risk factor-adjusted RR=2.69 for CHD incidence Rugulies, *Am J Prev Med* 2002.
3. Heather Tulloch, Paul S. Greenman and Vanessa Tass?. Post-Traumatic Stress Disorder among Cardiac Patients: Prevalence, Risk Factors, and Considerations for Assessment and Treatment. *Behav.Sci.*2015,5,27-40.
4. Jeffrey L Kibler, doi: 10.4330/wjc.v6.i6.455).
5. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, Boer JA den, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Lidbetter N, Malizia A, McCrone P, Nabarro D, O'Neill C, Scott J, Wee N van der, Wittchen H-U. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005

guidelines from the British Association for Psychopharmacology. doi: 10.1177/0269881114525674

6. Naser Ahmadi, Hormoz Babei, Fereshteh Hajsadeghi, Rachel Yehuda, Ramin Ebrahimi. Long Term Clinical Outcome and Response to Statin Therapy of Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Circulation*. 2011; 124: A11066

7. Yasmina Molero, Andrea Cipriani, Henrik Larsson, Paul Lichtenstein, Brian M D'Onofrio, Seena Fazel. Associations between statin use and suicidality, depression, anxiety, and seizures: a Swedish total-population cohort study. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 982–90

8. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, den Boer JA, Fineberg NA, Knapp M, Scott J, Wittchen HU. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol*. 2005 Nov;19(6): 567-96. doi: 10.1177/0269881105059253

9. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, Möller HJ. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Jun;16(2):77-84. doi: 10.3109/13651501.2012.667114. Epub 2012 Apr 30.

Наукове видання

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

СТРЕС І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

За редакцією В. М. Коваленка

За підтримки компаній:

ТОВ «Серв'є Україна»
ТОВ «Кусум Фарм»
ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

Підп. до друку 08.09.2022 р. Формат 60×84/16
Папір офсетний № 1. Гарнітура «Гаймс».
Фіз. друк. арк. 16,75. Ум. друк. арк. 15,25.
Обл.-вид. арк. 16,08. Зам. 3049. Тираж 500.

Надруковано: МПБП «Гордон»
03179, м. Київ, вул. Котельникова, 95
Тел./факс (044) 501-35-69

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 1422 від 08.07.2003 р.