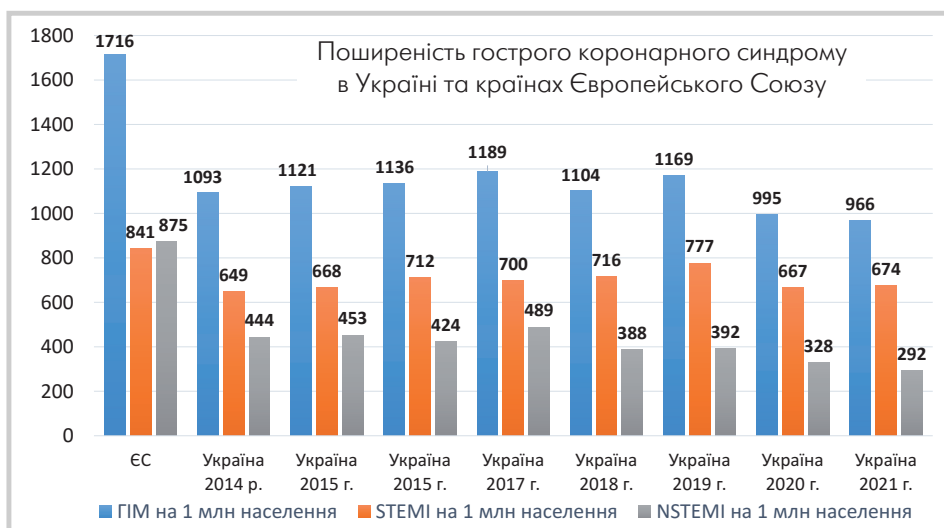


Український кардіологічний журнал Ukrainian Journal of Cardiology

- Реєстр перкутанних коронарних втручань: зміни за останні роки (2010-2022)
Registry of percutaneous coronary interventions: changes over recent years (2010-2022)
- Фізичне функціональне відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19
Physical functional recovery in the early period after hospitalization for COVID-19
- Предиктори серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією
Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension





ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ
З ГКС
ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ
СМЕРТІ
ПІД ВПЛИВОМ
БРИЛІНТИ
МАЄ
ЗНАЧЕННЯ



 **Брилінта**
тикагрелор

**Розширює межі можливостей
антитромбоцитарної терапії при ГКС**

ГКС – гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогрелем через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057).

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 60 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоназолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу. Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки препарату Брилінта при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СНГ або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Ресстраційне посвідчення №** UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №273 від 10.02.2023, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоназолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати із разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 р/добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг 2 р/добу. Лікування пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату, яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 год. після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СНГ або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 1 блистеру або 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Ресстраційне посвідчення №** UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №273 від 10.02.2023, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, рекомендованих для медичних установ та спеціалістів охорони здоров'я. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

© AstraZeneca 2017-2021

За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.

AstraZeneca 

ISSN 1608-635X (Print)

ISSN 2664-4479 (Online)



Національна академія медичних наук України
Всеукраїнська асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр
"Інститут кардіології, клінічної та регенеративної
медицини імені академіка М.Д. Стражеска"
Національної академії медичних наук України»

National Academy of Medical Sciences of Ukraine
All-Ukrainian Association of Cardiology
National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute
of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»
of NAMS of Ukraine

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання
Видається із січня 1994 року
Виходить 6 разів на рік

Reviewed Scientific and Practical Publication
Published since 1994
Issued 6 times a year

Журнал внесено до Переліку наукових фахових
видань України, категорія «Б» (Наказ Міністерства
освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.)

The Journal is included in the list of Scientific
Professional Editions of Ukraine (Certified of
the Ministry of Education and Science
of Ukraine dated 15.10.2019 №1301)

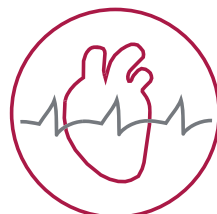
Журнал зареєстровано в наукометричних базах
Scopus, Google Scholar та системі CrossRef

Journal is added to Scopus, CrossRef,
Google Scholar, Nationals Database
«Scientific Periodicals Ukraine»,
Bibliographic Database «Ukraine Science»,
Ukrainian Journal of Abstracts «Dжерело»

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

Матеріали розміщуються в Українському
реферативному журналі «Джерело»

Том Номер
Volume Number
31 1 2024



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2024 • Kyiv



Український кардіологічний журнал

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

Заступники головного редактора: Л. Г. Воронков, М. Ю. Соколов

Відповідальний секретар: Л. А. Міщенко

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Тащук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягеньський (Луцьк)

Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 125284–15224 ПР від 07.10.2022 р.

Засновник:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Адреса редакції:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Святослава Хороброго, 5
м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

вул. Володимирська, 57
м. Київ, Україна, 01030

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 26.02.2024 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Myriad Pro



Ukrainian Journal of Cardiology

Reviewed Scientific and Practical Publication

Editor-in-Chief: O. M. Parkhomenko

Deputy Editor-in-Chief: L. G. Voronkov, M. Yu. Sokolov

Responsible editor: L. A. Mishchenko

Editorial board:

K. M. Amosova (Kyiv)

I. P. Vakaliuk (Ivano-Frankivsk)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia)

M. M. Dolzhenko (Kyiv)

V. Ye. Dosenko (Kyiv)

I. M. Yemets (Kyiv)

O. J. Zharinov (Kyiv)

V. M. Zhebel (Vynnytsia)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

V. M. Kovalenko (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

M. I. Lutay (Kyiv)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

E. G. Nesukai (Kyiv)

V. Z. Netyazhenko (Kyiv)

M. V. Rishko (Uzhhorod)

A. V. Rudenko (Kyiv)

K. V. Rudenko (Kyiv)

Yu. S. Rudyk (Kharkiv)

O. S. Sychov (Kyiv)

Yu. M. Sirenko (Kyiv)

T. V. Talaeva (Kyiv)

V. K. Tashchuk (Chernivtsi)

B. M. Todurov (Kyiv)

S. M. Furkalo (Kyiv)

V. Y. Tseluyko (Kharkiv)

V. O. Shumakov (Kyiv)

A. V. Yagenskyi (Lutsk)

International board:

M. Banach (Poland)

J.-P. Bassand (France)

S. Goto (Japan)

I. Gusak (USA)

R. Hatala (Slovakia)

H. Katus (Germany)

M. Kosiborod (USA)

V. Tchimburiidze (Georgia)

A. Torbicki (Poland)

F. Verheugt (Netherlands)

M. Viigimaa (Estonia)

P. Widimsky (Czech Republic)

Registration certificate:

KV № 125284–15224 PR dated October 07, 2022

The founders of the journal:

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

Editorial office:

03680, Ukraine, Kyiv, 5, Sviatoslava Khorobroho St

The authors are responsible for the content of the articles and the facts presented in them

Reprint of articles – only with the permission of the editors and with reference to the source

The editorial office is not responsible for the content of informational materials

Publisher: Ltd Chetverta Khvyliia

Certificate subject of publishing N 6172 dated May 07, 2018

Publisher's address:

03189, Ukraine, Kyiv, PO Box 59

E-mail: 4w@4w.com.ua

Computer layout: T. Yu. Tsyhanchuk

Literary editor: I. M. Chubko

Corrector: L. O. Sidko

Prepared for publication February 26, 2024

Paper size 84×108 1/16. Set of Myriad Pro

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Реєстр перкутанних коронарних втручань: зміни за останні роки (2010–2022)

М.Ю. Соколов, І.В. Данильчук, Д.І. Беш,
А.І. Кланца, В.О. Колесник, О.І. Рафалюк,
В.М. Сало, С.В. Сало, Л.В. Сорохтей,
С.М. Фуркало

7 Registry of percutaneous coronary interventions: changes over recent years (2010–2022)

M.Yu. Sokolov, I.V. Danylchuk, D.I. Besh,
A.I. Klantsa, V.O. Kolesnyk, O.I. Rafalyuk,
V.M. Salo, S.V. Salo, L.V. Sorokhtey,
S.M. Furkalo

Діагностичне значення клініко-інструментальних та гематологічних показників у передбаченні ускладнень госпітального періоду гострого інфаркту міокарда в умовах дії стрес-асоційованих факторів воєнного часу

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко,
Я.М. Лутай, Д.В. Хомяков

34 Diagnostic value of clinical-instrumental and hematological indicators in predicting complications of the hospital period of STEMI in conditions of chronic stress caused by war-time

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko,
Ya.M. Lutay, D.V. Khomiakov

Венозний тромбоемболізм / Venous thromboembolism

Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії

В.Й. Целуйко, М.В. Курінна

46 The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism

V.Y. Tseluyko, M.V. Kurinna

COVID-19 / COVID-19

Фізичне функціональне відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19: вплив гіпертонічної хвороби та модель прогнозування результату

О.В. Гончарь

59 Physical functional recovery in the early period after hospitalization for COVID-19: impact of hypertension and outcome prediction model

O.V. Honchar

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Реєстр PULSE-COR: взаємозв'язок між еластичністю лівого шлуночка та жорсткістю артерій у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією

О.О. Торбас, С.О. Прогонов, Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко

Предиктори серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією за даними тривалого спостереження

О.О. Матова, Л.А. Міщенко, Т.В. Талаєва, О.Б. Кучменко

71 PULSE-COR REGISTRY: relationship between left ventricular elasticity and arterial stiffness in patients with essential hypertension

O.O. Torbas, S.O. Prohonov, Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko

79 Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension during long-term follow-up

O.O. Matova, L.A. Mishchenko, T.V. Talaeva, O.B. Kuchmenko

Огляди / Reviews

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку

А.М. Соколова, В.В. Пушкар'єв, Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'єв, М.Д. Тронько

90 Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development

A.M. Sokolova, V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

Клініко-експериментальні дослідження / Clinical and experimental studies

Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту

Ф.В. Гладких

103 Immunopathological aspects of etiopathogenesis of myocarditis

F.V. Hladkykh

Інформація / Information

Інформація для авторів

113 Information for authors

Мета журналу

Метою журналу є публікація науково-практичних матеріалів найвищої якості у галузі теоретичної, експериментальної та клінічної кардіології, висвітлення сучасних світових і вітчизняних досягнень та рекомендацій із лікування серцево-судинних захворювань.

Редакційна політика

1. Автор надсилає статтю на електронну адресу **4w@4w.com.ua**. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Висновок про прийняття статті до друку базується на висновках двох незалежних рецензентів та аналізі відповідності роботи правилам публікації, із дотриманням принципів неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику містяться на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

3. Стаття надсилається без ідентифікації автора до незалежних рецензентів. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензентів стаття розглядається редакційною колегією журналу (3 тижні). За потреби авторів надсилається узагальнений висновок.

5. Автор вносить виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензентів та коментарів редакції і надсилає її повторно упродовж 2 тижнів.

6. Рецензенти повторно розглядають виправлену автором статтю і надають висновок. У разі

позитивного висновку стаття вводиться до змісту журналу. Усі спірні питання, що виникають між автором і рецензентом, розглядаються на засіданні редколегії.

7. Підготовлена до публікації в журналі зверстана стаття надсилається авторів з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на вебсайті журналу (www.ucardioj.com.ua).

9. Журнал дотримується політики відкритого доступу до опублікованих матеріалів, визнаючи пріоритетними вільне поширення наукової інформації та обмін знаннями задля глобального суспільного прогресу. Користувачі мають можливість вільно читати, завантажувати, копіювати та поширювати тексти з навчальною та науковою метою з обов'язковим зазначенням авторства та вихідних даних у журналі.

10. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

УДК 616.127-089.2(2010-2022)

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.733>

Реєстр перкутанних коронарних втручань: зміни за останні роки (2010–2022)

М.Ю. Соколов¹, І.В. Данильчук², Д.І. Беш^{3, 4}, А.І. Кланца⁵,
В.О. Колесник⁶, О.І. Рафалюк³, В.М. Сало⁷, С.В. Сало⁸,
Л.В. Сорохтей⁹, С.М. Фуркало¹⁰

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології»

³ КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

⁴ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

⁵ КНП ХОР «Хмельницький обласний серцево-судинний центр»

⁶ Одеська обласна клінічна лікарня

⁷ КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»

⁸ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

⁹ КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

¹⁰ ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, Київ

У 2022 році кількість проведених у клініках України процедур коронарної ангіографії становила 51 084, що на 27,6 % більше, ніж у 2019 році, стентування при всіх формах ішемічної хвороби серця (планове та ургентне) – 27 513, що на 19,7 % більше ніж, у 2019 році, стентування при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) у першу добу від початку симптомів – 16 847, що на 12,9 % більше, ніж у 2019 році.

За період роботи Реєстру перкутанних коронарних втручань створено 66 реперфузійних центрів, які є основною частиною регіонарних реперфузійних мереж та функціонують відповідно до національних уніфікованих протоколів лікування пацієнтів зі STEMI, NSTEMI (інфаркт міокарда без елевації сегмента ST) та стабільних коронарних синдромів.

Сьогодні пацієнти за часом від початку симптомів до механічної реперфузії в Україні розподіляються так: 85 % – пацієнти, госпіталізовані у перші 12 годин від початку симптомів STEMI; 15 % – «пізні» пацієнти, яких госпіталізують через 12–24 годин від початку симптомів або пізніше, які часто потребують ургентної коронарної ангіографії та, можливо, первинного стентування. В «ідеальний» період для реперфузії (у перші 2 години) до клініки надходить близько 15 % пацієнтів зі STEMI; у перші 2–4 години від початку симптомів – 30 %, це найчисленніша група пацієнтів; у період 4–6 годин – 25 %; у період 6–12 годин – 15 %.

Кількість процедур у пацієнтів зі STEMI збільшувалася щорічно, що сприяло зниженню госпітальної летальності в реперфузійних центрах (а це практично 55–60 % пацієнтів від усіх хворих зі STEMI в країні) в середньому до 4,7 %,

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, професор кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я МОЗ України імені П.Л. Шупика, FESC
ORCID 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2024 року

Sokolov Maksym, Head of the Interventional Cardiology and Reperfusion Therapy Department in «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» National Academy of Sciences of Ukraine, professor of the Cardiology Department of the National University of Health Care, FESC
ORCID 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Received 17.01.2024

а в загальній групі пацієнтів із гострим інфарктом міокарда – до 12,3 %. На жаль на сьогодні 40–45 % пацієнтів госпіталізуються в клініки без можливості проведення первинного стентування.

Десятирічне спостереження за динамікою проведення первинних стентувань виявило зміни, які ми назвали «реперфузійним парадоксом», що стався у 2015–2016 рр., це повністю підтвердило правильний вектор розвитку технології та визначило тренд її розвитку. Цей феномен був початком природного зменшення кількості фібринолітичних процедур з 27 % (2010) до 4,6 % (2021) та збільшення кількості первинних процедур у пацієнтів зі STEMI з 4,0 % (2010) до 56,4 % (2022), що цілком природно та свідчить про процеси активного розвитку та системних перетворень в інтервенційній кардіології України та всього світу.

Виявлено, що за останнє десятиліття ми у 17 разів збільшили кількість проведених первинних перкутанних втручань на 1 млн населення, а європейські країни – лише на 14 %. Цей факт свідчить про правильний напрямок розвитку та швидкість руху в цьому напрямку.

Ключові слова: Реєстр перкутанних коронарних втручань, коронарографія, коронарне стентування, первинне перкутанне втручання, STEMI, реперфузійний парадокс.

Протягом 13 років (перший протокол було оформлено у квітні 2010 року) працює Реєстр перкутанних коронарних втручань (Реєстр ПКВ, далі Реєстр). З'явившись як програма зі збирання реальної клінічної статистики, Реєстр незабаром став «ідеологічною платформою» для розвитку нового напрямку – інтервенційної кардіології. Завдяки щорічним публікаціям (серпень 2013 р. – серпень 2019 р. [2–8]) усі етапи розвитку галузі зберегли свою первозданність. Практично не можливі помилкові цифри по областях та клініках, викривлення дійсності, замовчування, претензії до авторства та участі в цьому проєкті. Стаття про зміни в інтервенційній кардіології України ґрунтується на аналізі результатів 2022 року та загальних показників Реєстру останніх десяти років розвитку ПКВ в Україні. Загальні статистичні показники порівнюються з даними європейських країн з використанням результатів останнього опублікованого на момент виходу цієї статті сервею з інтервенційної кардіології [9].

Чому останні десять років?

Інтервенційна кардіологія в Україні за останнє десятиліття пройшла бурхливий шлях розвитку. Починали від кількох катетеризаційних лабораторій, які приймали пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ST elevation myocardial infarction – STEMI) у перші години від початку симптомів у режимі 24 години на добу, 7 днів на тиждень (24/7), без фахівців із потрібними навичками та без самої спеціальності – **інтервенційної кардіології**. Початковий етап розвитку був пов'язаний насамперед із застарілою агіографічною технікою в більшості клінік та нестачею

витратних матеріалів, які під час проведення перкутанних втручань у кардіології мають украй важливе значення.

За цих складних умов з'явилася Асоціація інтервенційних кардіологів України, а роком раніше було відкрито Реєстр. З появою Асоціації, яка у перші роки була об'єднана Реєстром, почалися суттєві зміни в галузі інтервенційної та й клінічної кардіології загалом.

Початок 2017 року ознаменувався посиленням активності в галузі системного розвитку інтервенційної кардіології. Що ж сталося за кілька останніх років:

- було підготовлено та підписано наказ МОЗ від 29.08.2017 р. № 975 «Про удосконалення системи кардіологічної допомоги у закладах охорони здоров'я України», в якому вперше з'явилося положення про відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії;

- було знижено вартість витратних матеріалів (до цього вартість витратних матеріалів була неогрунтовано завищена), наказ МОЗ від 29.05.2017 р. № 569 «Про затвердження Порядку розрахунку потреби та розподілу витратних матеріалів», які отримали назву – реперфузійні центри (РЦ);

- законодавчо було створено нову спеціальність – інтервенційна кардіологія (наказ від 18.08.2020 р. № 1574 «Про затвердження Зміни № 9 до національного класифікатора професій»), було введено нового фахівця – код КП 2221.2 лікар-кардіолог інтервенційний, розпочато підготовку спеціалістів (наказ від 07.02.2020 р. № 289 «Про внесення змін до Переліку назв циклів спеціалізації та удосконалення лікарів (провізорів)») за вже зміненними кваліфікаційними вимогами (наказ від 27.11.2019 р. № 2347 «Про затвердження змін професій працівників. Випуск 78»);

– оновлено парк ангіографічної техніки (закупівля понад 40 нових ангіографічних установок для організації та розвитку РЦ). Закупівлі тривають і зараз (вже безумовно у менших обсягах).

Усі ці зусилля щодо розвитку сучасних перкутанних технологій діагностики та лікування не могли залишитися непоміченими, вони не могли не вплинути на розвиток кардіології та кардіохірургії у широкому значенні цього слова. Аналіз змін є метою статті.

Реєстрове спостереження за кількістю та якістю ПКВ (англ. *percutaneous coronary intervention*, тобто перкутанне коронарне втручання) є важливим інструментом, який допомагає оцінити ефективність впровадження міжнародних клінічних протоколів у реальну клінічну практику в Україні, «залатати дірки» офіційної статистики та оцінити ті реальні зміни, що відбувалися і відбуваються з року в рік. Реєстр – «лакмусовий папірець змін» у сучасній кардіології.

Справа не лише в технологіях реперфузії, справа скоріше в готовності проводити будь-які зміни, яких сьогодні так потребує українська медицина. Онлайнові реєстри – це міжнародний інструмент для оцінки результатів впровадження сучасних стандартів лікування, що використовують у країнах з різним рівнем розвитку економіки та медицини. Реєстри досі є «золотим стандартом» оцінки впровадження в клінічну практику сучасних досягнень не лише кардіології, а й інших галузей медицини [10–13, 15, 17, 22, 24–26, 30, 36–42].

У статті йдеться про аналіз не лише кількості проведених втручань, а й змін, пов'язаних із загальними показниками діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ), в областях України. Аналіз деяких даних став можливим за активного контакту головних обласних кардіологів (див. спеціальну подяку авторів наприкінці статті) у всіх областях країни на платформі нашого Реєстру. Отже, у статті представлена така інформація:

– традиційні «свіжі» дані клінік, залучених до Реєстру, про кількість коронарографій (КГ) та ПКВ за 2022 рік;

– порівняльний аналіз щодо всіх ПКВ, первинних процедур у пацієнтів із ГІМ, системного фібринолізу переважно за 2013 та 2022 рр.;

– порівняльний кількісний аналіз проведення ПКВ в країнах Європейського Союзу та в Україні.

Загальні відомості про організацію та ведення Реєстру

Реєстр ПКВ (<http://www.reestr-pci.org.ua>) було створено у 2010 р. ще до офіційної реєстрації Всеукраїнською громадською організацією «Асоціація інтервенційних кардіологів України». Проте *de facto* Реєстр був відкритий на черговому «ІХ Київському курсі з коронарних ревазуляризацій» у квітні 2010 р. у Києві, де перебували практично всі фахівці з перкутанних втручань України того періоду. Перший протокол був заповнений 12.04.2010 р. Відтоді кількість учасників реєстру постійно змінюється (у 2012 р. у роботі брали участь 66 лікарів, у 2013-му – 93, у 2014-му – 112, у 2015-му – 105, у 2016-му – 136, 2018-му – 145, сьогодні – це понад 150 учасників), кількість центрів (відділень), які активно співпрацюють з Реєстром, сьогодні становить 66. Клініки Реєстру розташовані у 23 областях України, а заповнення протоколів Реєстру відбувається в режимі online з локальних терміналів клінік-учасниць на спеціально створеному центральному сервері з використанням ресурсів Інтернету. Деякі клініки не змогли заповнити весь запропонований у Реєстрі протокол обстеження та лікування пацієнтів з різних причин (немає розпорядження адміністрації клініки, велика кількість пацієнтів, брак персоналу для подібної діяльності тощо). У попередні роки ми називали такі клініки «пасивними донаторами» (від лат. *donator* – дарувальник), а клініки, які регулярно та в повному обсязі заповнювали дані протоколів Реєстру, називали «активними донаторами». В останні роки кількість клінік «активних донаторів» збільшилася. На сьогодні брак повністю заповнених протоколів становить близько 20–30 % (від усіх отриманих даних). Ми компенсуємо брак цих даних результатами аналізу щорічних електронних опитувальників, заповнених усіма «пасивними донаторами» Реєстру. На момент подання статті (26.12.2023) в Реєстрі повністю заповнено 195 787 протоколів пацієнтів, яким проведено КГ, ПКВ або обидві процедури одночасно.

Протокол Реєстру побудований за простою та зрозумілою схемою (додається інструкція для заповнення під час реєстрації учасника). Дані протоколу складаються із трьох розділів.

Перший розділ (дані до процедури) складається з: 1.1. Паспортна частина; 1.2. Формалізований діагноз з основними факторами ризику (паління, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, гіперхолес-

теринемія); 1.3. Первинні дані, які були показані для обстеження/лікування (STEMI, NSTEMI, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія тощо), час та особливості госпіталізації, ангінозний статус пацієнтів.

У другому розділі (дані щодо проведення процедури) пункт 2.2. містить дані про результат КГ/ПКВ (доступ, розташування уражених та стенованих сегментів, кількість стенозів, % звуження, довжина, діаметр стентів тощо); 2.3. Додаткові внутрішньосудинні пристрої (IVUS, FFR тощо); 2.4. Медикаментозна терапія під час втручання (необхідно відзначити використання фіксованих доз та назву препаратів, тривалість їхнього призначення), заснована на антикоагулянтній та антиагрегантній терапії.

У третьому розділі збираються дані про ускладнення: 3.1. Ускладнення (коронарні, периферійні) та статус пацієнта перед випискою.

Дані про проведення коронарографії в зареєстрованих центрах Реєстру за останнє десятиліття та 2022 рік

Аналіз проведених КГ є одним із важливих компонентів оцінки роботи всієї системи. Організатори Реєстру щорічно проводять аналіз кількості проведених КГ у зареєстрованих центрах. Незважаючи на простоту проведення ординарних коронарних ангіографій, динаміка показників дуже важлива для розвитку системи. Особливо це важливо для «молодих» клінік, які згодом будуть центрами збільшення кількості пацієнтів у катетеризаційних лабораторіях відділень інтервенційної кардіології. Крім того, важлива не стільки кількість ангіографій, скільки потреба клінічних кардіологів в інвазивній діагностиці пацієнтів з ІХС, яких вони виявляють у поліклініках та кардіологічних відділеннях України (тобто зміни клінічного мислення кардіологів: не адаптуємося до поганих умов кровопостачання серця антиангінальними препаратами, а знаходимо причину та покращуємо ці умови). Адже коли ми починали вносити перші дані до Реєстру, то до КГ ставилися як до хірургічного втручання, а багато кардіологів не зовсім відрізняли КГ від стентування коронарних артерій. Сьогодні потреба у проведенні інвазивної діагностики збільшилася у багато разів, що свідчить про глибоке впровадження інвазивної кардіології у процеси розвитку загальної кардіології. І можна припустити, що саме висока активність інтервенційних кардіоло-

гів і підвищила «культуру» діагностики в українській кардіології. Якщо коротко, то моніторувати кількість електрокардіограм сьогодні немає сенсу, оскільки ця методика не свідчить про розвиток технологій у кардіології. Тоді як своєчасне проведення коронарної ангіографії – це індикатор виконання протоколів лікування, впровадження сучасних технологій діагностики та ознака розвитку клініки, де є катетеризаційна лабораторія.

У 2022 р. було проведено 51 084 процедури КГ (рис. 1, 2). Безумовно, в цьому процесі є свої лідери та відсталі. Однак при аналізі 10-річного спостереження найбільш важливими стають тенденції, які досить чітко відображають динаміку розвитку галузей. Багато років кількість діагностичних процедур була в межах 24 000–25 000 пацієнтів на рік (див. рис. 1, сіра частина графіку). Однак поворотним моментом розвитку стали процеси 2016–2017 рр., коли йшла робота з підготовки та затвердження наказу щодо «Удосконалення кардіологічної допомоги» та «Порядку розрахунку потреби та розподілу витратних матеріалів», де були «легалізовані» відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії. «Легалізація» відділень та ефективно їхнє забезпечення витратними матеріалами (вартість яких у державних тендерах після зазначених змін знизилася в 2,5–3 рази) забезпечила поштовх у розвитку. Саме з цієї причини, починаючи з 2016 року, значно зростає кількість проведених КГ, у 2017 році вона становить 32 112 (+33,2 %), у 2018 році – 40 287 (+25,5 %), у 2019 році – 48 093 (+19,4 %), у 2020 році – 40 835

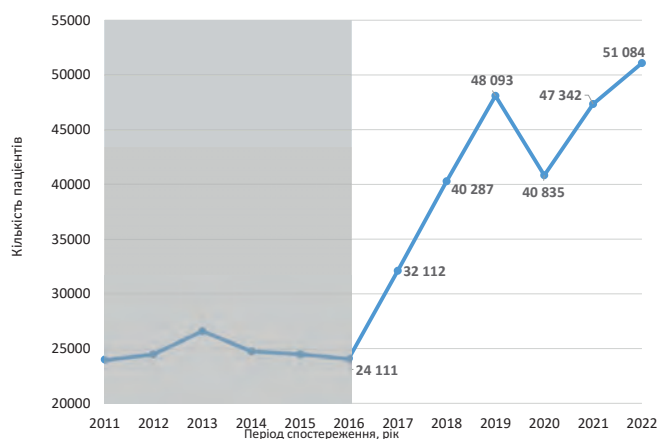


Рис. 1. Кількість пацієнтів, яким проведено діагностичну коронарографію в клініках України за період 2011–2022 рр., тобто за час функціонування Реєстру. Сірим кольором вказаний період до офіційної появи центрів інтервенційної кардіології.

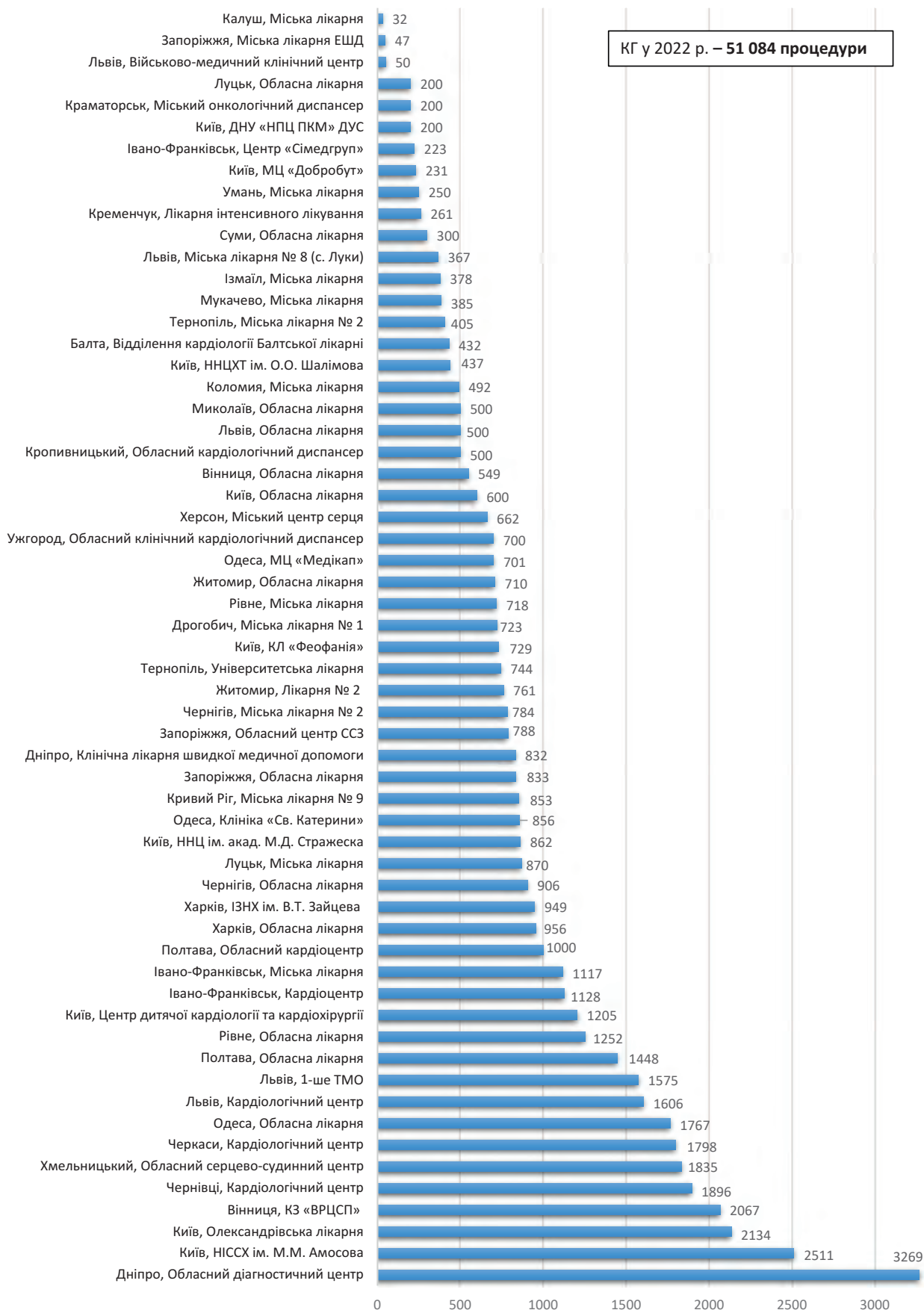


Рис. 2. Кількість пацієнтів, яким проведено діагностичну коронарографію у клініках України за 2022 рік.

(–15,1%), у 2021 році – 47 342 (+15,9%) відповідно. У 2020 р., як видно на графіку (див. рис. 1), система зазнала серйозного випробування – пандемією COVID-19. Перша хвиля пандемії помітно знизила кількість КГ (–15,1%) у реперфузійних центрах. Проте вже у 2021 р. практично повністю було компенсовано втрати щодо кількості проведених КГ в Україні, що безумовно свідчить про стійкість та високу адаптивність системи відділень реперфузійної терапії, яка була сформована за останні роки. Цей факт також підтверджує необхідність самої методики інвазивної діагностики у реальній кардіологічній практиці.

Отже, у 2022 році кількість проведених КГ у клініках України становила 51 084, що на 27,6% більше, ніж у 2019 році (див. рис. 2). Зараз і надалі ми будемо використовувати 2019 рік для порівняння, тому що це був мирний та найактивніший рік української медицини, який передував початку двох хвиль пандемії COVID-19 (2020 та 2021 рр.) та початку війни російської федерації (рф) проти України (2022). Безумовно аналіз даних 2022 року – початку воєнного протистояння у війні з рф – не можна розглядати як звичайний рік розвитку, швидше як період виживання в складних умовах бойових дій. Катетеризаційні лабораторії України з гідністю змогли надавати допомогу пацієнтам у період воєнних дій.

Великі кардіохірургічні клініки, як і раніше, проводять багато діагностичних процедур, настільки багато, що щорічний приріст діагностичних процедур у цих стаціонарах уже завершено, спостерігається певна стагнація. Надалі кількість проведених КГ збільшуватиметься у регіональних кардіологічних клініках. Цей факт позитивно характеризує розвиток кардіології в регіонах: забезпечує якісніше обстеження пацієнтів з ІХС, створює базу для впровадження реперфузійних перкутанних втручань для пацієнтів з ГІМ, там, де використання цієї технології ще не налагоджене. Важливо, що збільшення пацієнтів з відомою коронарною анатомією сприятиме розвитку кардіохірургії в країні.

Ми впевнені, що у найближчий рік буде помітне збільшення кількості хірургічних ревааскуляризацій міокарда як у центрах із досвідом роботи, так і в новостворених. У багатьох клінічних ситуаціях знання про стан коронарних артерій украй важливі і часто визначають подальшу тактику лікування пацієнтів, рутинне використання інвазивної методики діагностики суттєво зможе підвищити якість лікування пацієнтів.

Результати проведення всіх перкутанних коронарних втручань у зареєстрованих центрах Реєстру за останнє десятиліття та 2022 рік

За минуле десятиліття змінилася не лише кількість діагностичних процедур, а й кількість ПКВ з імплантацією коронарних стентів. Треба відзначити, що за останні роки роль перкутанної терапії пацієнтів з коронарним атеросклерозом значно зросла. Достатня кількість наукових досліджень підтвердили сучасну концепцію, що ПКВ, проведене за сучасними стандартами, не тільки відновлює адекватний коронарний кровоплин, усуває клінічні симптоми захворювання, а й має суттєвий та статистично підтверджений потенціал вторинної профілактики [43]. Іншими словами, правильно проведене ПКВ, крім симптоматичного ефекту, є засобом вторинної профілактики та практично на 28% знижує виникнення можливого інфаркту міокарда у найближчі 5 років спостереження (в абсолютних відсотках 4,5%) у планових пацієнтів [43]. Отже, аналіз кількості пацієнтів, яким проведене коронарне стентування, вкрай важливий не тільки для усунення симптомів, а й може впливати на прогноз життя цих пацієнтів.

У 2022 р. було проведено 27 513 процедур стентування при всіх формах ІХС (планові та ургентні пацієнти) (рис. 3, 4), що на 19,7% більше, ніж у 2019 році (до початку війни та пандемії COVID-19). Однак під час тривалого аналізу важливіше оцінити динаміку зростання кількості ПКВ. Під час ана-

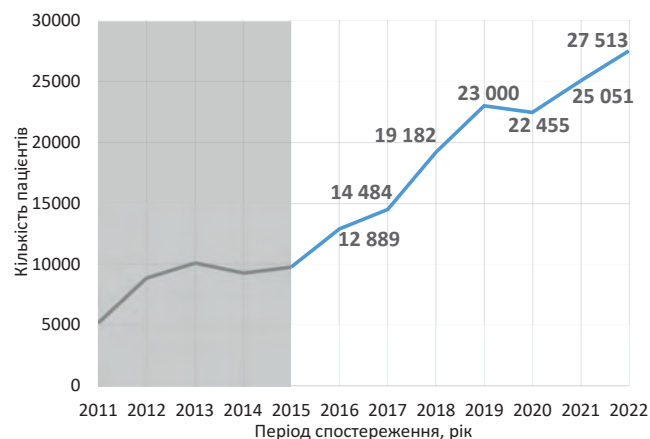


Рис. 3. Кількість пацієнтів, яким проведено перкутанне коронарне втручання (планове та ургентне) у клініках України за період 2011–2022 рр., тобто за час функціонування Реєстру. Сірим кольором вказаний період до офіційної появи центрів інтервенційної кардіології.

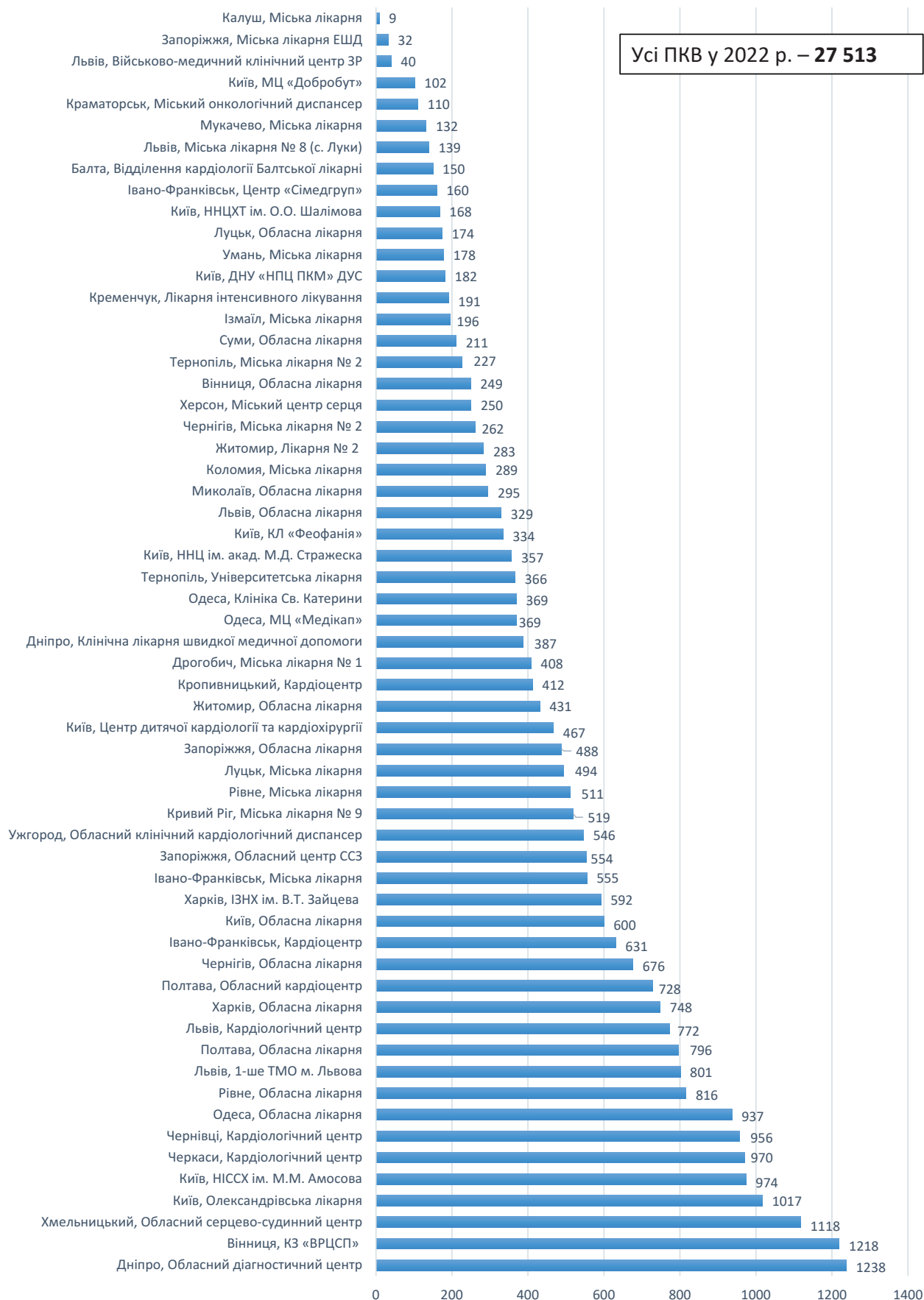


Рис. 4. Кількість пацієнтів, яким проведено коронарне стентування у клініках України за 2022 рік.

лізу кількості проведених коронарних стентувань був зафіксований той самий феномен, що й при аналізі проведених КГ. З моменту «легалізації» відділень та достатнього забезпечення клінік витратними матеріалами відзначають активне зростання кількості процедур ПКВ. У «сірій» зоні графіка (див. рис. 3), до системних змін у галузі інтервенційної кардіології, кількість ПКВ в Україні практично не змінювалася з року в рік (причини: не збільшувалася кількість центрів, нестача сучасного ангиографічного обладнання, витратних матеріалів тощо) та становила близько 10 000 на рік. Проте з 2015–2016 рр. (період підготовки та затвердження найважливіших для кардіології наказів) розпочався щорічний приріст кількості ПКВ (див. рис. 3). У 2016 р. кількість коронарних стентувань становила вже 12 889 (+32,0 %), у 2017 році – 14 484 (+12,4 %), у 2018 році – 19 181 (+32,4 %), у 2019 році – 23 000 (19,9 %), у 2020 році – 47 342 (-2,4 %), у 2021 році – 25 051 (+11,6 %) відповідно (див. рис. 3).

Привертає увагу той факт, що практично не було великого спаду стентування в період першої хвилі пандемії, як, наприклад, при КГ. Це пояснюється тим, що більшість центрів продовжували цілодобово приймати пацієнтів для реперфузійних процедур на тлі незначного зниження планових пацієнтів, на відміну від діагностичних КГ у пацієнтів, які перенесли своє обстеження на більш сприятливий період, що зменшило кількість диференційно-діагностичних та контрольних процедур КГ.

Як і минулого року, збільшення кількості процедур стентування відбувалося переважно за рахунок первинних втручань у пацієнтів із ГІМ. Ця тенденція – зростання загальної кількості стентувань за рахунок ургентних пацієнтів – є абсолютно логічною та пояснюється тими правильними тенденціями розвитку інтервенційних втручань у країні, які визначає Асоціація кардіологів та Асоціація інтервенційних кардіологів України. Ба більше, бюджетна програма, що працює в регіонах та поповнюється місцевими бюджетами, спрямована насамперед на ургентну допомогу пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС) та STEMI. Особливо важливе значення у цій ситуації має організація допомоги пацієнтам зі STEMI у системі 24/7/365. Багато керівників клінік помилково не бачать потреби в такій організації через відсутність ургентних пацієнтів у нічний час та у вихідні дні. Однак вони часто плутають причину та наслідки. У нічний період та вихідні дні пацієнтів менше саме через те, що клініка не чергує 24/7/365, як тільки почнеться справжня цілодобова робота,

кількість пацієнтів суттєво збільшиться, оптимізується використання державних коштів та й експлуатація обладнання стає раціональнішою. За правильної організації роботи катетеризаційних лабораторій не менше половини стентувань у центрі має проводитися в пацієнтів із симптомами STEMI.

Аналіз проведення перкутанних коронарних втручань у пацієнтів зі STEMI у зареєстрованих центрах Реєстру за останнє десятиліття та 2022 рік

Можливість проведення кількісного та якісного аналізу первинних перкутанних втручань (первинне ПКВ, пПКВ) є найважливішим результатом роботи Реєстру. Відповідно до міжнародних рекомендацій Європейських та Американських товариств кардіологів (ESC, АНА, ACC та ін.) визнано, що механічна реперфузія (з використанням первинного коронарного стентування у пацієнтів зі STEMI), проведена в перші години від початку симптомів ГІМ, є найефективнішим методом відновлення перфузії міокарда та статистично значущо знижує летальність пацієнтів зі STEMI, особливо, якщо виконується своєчасно (максимально рано від моменту першого контакту з медичним персоналом) та досвідченою бригадою фахівців [16, 18–20, 28, 29, 31–35].

Отже, система надання допомоги пацієнтам зі STEMI повинна розвиватися в напрямку найбільш раннього виявлення та максимально ранньої госпіталізації до спеціалізованого центру, з одного боку, а з іншого боку – збільшення ефективності роботи катетеризаційних лабораторій з цілодобового прийому пацієнтів для перкутанних реперфузійних процедур в РЦ. Іншими словами, для ефективної роботи системи потрібні системні зміни.

У сучасній кардіології механічне відкриття інфарктзумовленої артерії у максимально ранні терміни дає змогу найбільш ефективно знизити госпітальну летальність та критично покращити віддалені результати лікування пацієнтів з ГІМ. Однак основна проблема вже не у виборі методики відкриття артерії (ця методика вже визначена – пПКВ), а в організації системи діагностики та своєчасного доправлення пацієнтів з ГІМ до спеціалізованих клінік у максимально ранні терміни від початку симптомів. Найважливішим компонентом системи надання допомоги пацієнтам із ГКС є спеціально організована та налагоджена до дрібниць регіональна реперфузійна мережа.

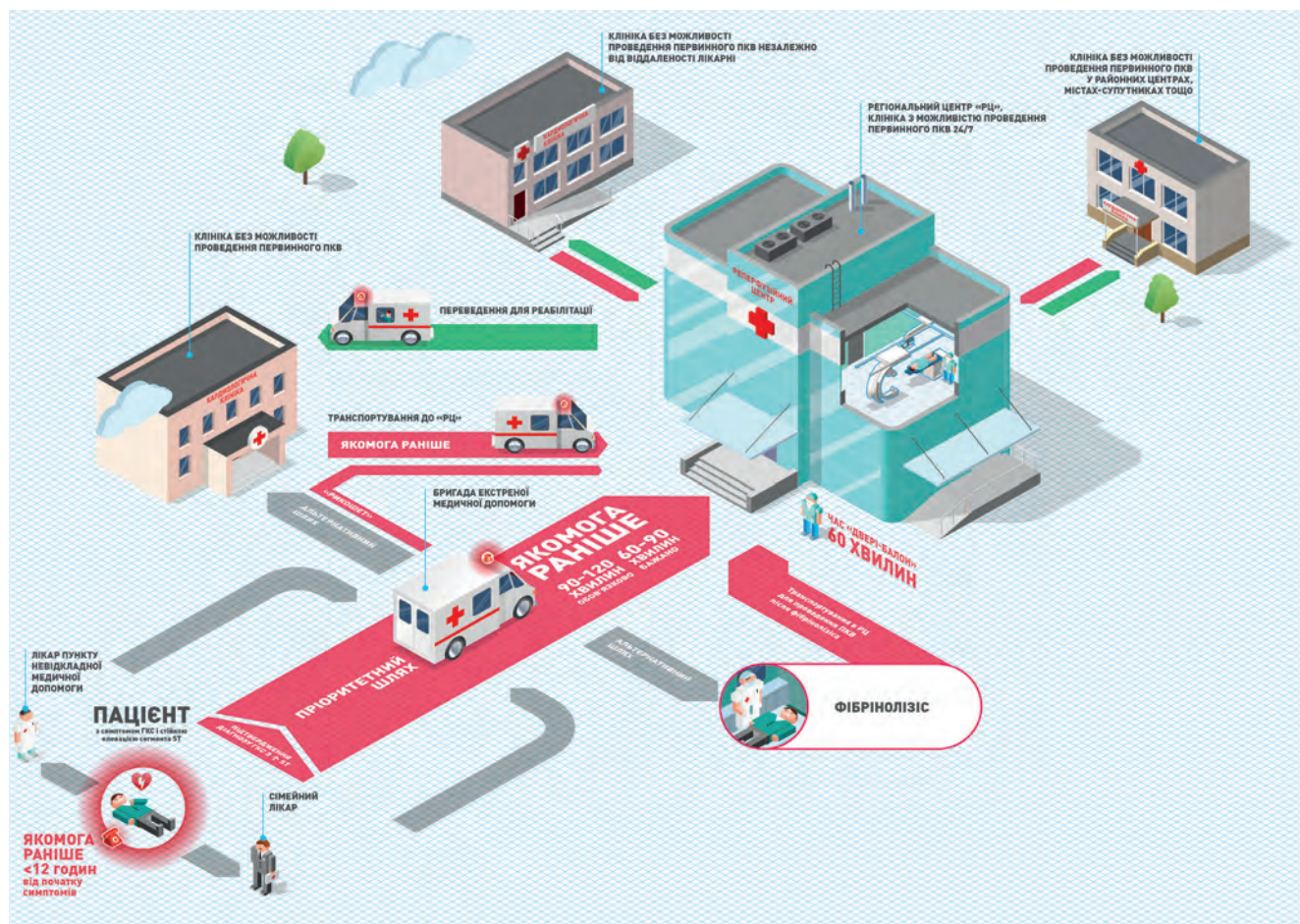


Рис. 5. Принципова схема функціонування регіональної реперфузійної мережі відповідно до сучасних стандартів надання допомоги пацієнтам із симптомами STEMI.

Регіональна реперфузійна мережа (рис. 5) [5, 17, 29, 31], крім пацієнтів, охоплює:

- первинну ланку, сімейний лікар, лікар поліклініки, лікар екстреної медичної допомоги, які визначають діагноз пацієнта з ГКС;

- бригаду екстреної медичної допомоги, яка підтверджує діагноз та транспортує пацієнта до спеціалізованого стаціонару, де в режимі 24/7 можна провести екстрену КГ та первинне стентування (тобто реперфузійний центр);

- реперфузійний центр – клініку з можливістю проведення первинних втручань 24/7/365, в якій проводять реперфузійні втручання у перші години від початку симптомів та інвазивну діагностику «пізніх» пацієнтів;

- кардіологічний стаціонар, клініку без можливості проведення первинних втручань, в яких проводять кардіологічну реабілітацію пацієнтів після механічної реперфузії (переведення через 3–4 дні після первинного стентування), оскільки РЦ за

цілодобової роботи не зможе довго лікувати вже повністю стабільних пацієнтів із ГІМ.

У 2022 році було проведено 16 847 пПКВ (рис. 6). Для досягнення основної мети статті передусім потрібно проаналізувати досвід роботи Національної реперфузійної мережі за останні десятиліття. На відміну від результатів аналізу КГ та всіх ПКВ, кількість пПКВ збільшувалася поступово. Це зростання можна поділити на кілька етапів.

Перший – історичний етап (1991–2000). На цьому етапі впровадження технології «механічної перфузії міокарда» (ПКВ з метою відновлення коронарного кровоплину в першу годину від початку симптомів STEMI) пПКВ проводили лише в деяких клініках (без систематичних цілодобових чергувань для пПКВ). Це були спорадичні випадки первинних втручань у пацієнтів зі STEMI, які надійшли до клініки в перші години від початку симптомів. І єдиною клінікою, яка чергувала та приймала пацієнтів у режимі 24/7/365, на початку

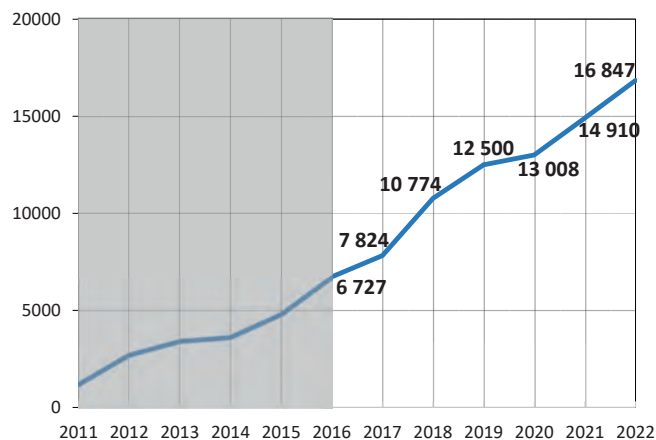


Рис. 6. Кількість пацієнтів, яким проведено первинні ПКВ (тільки в пацієнтів зі STEMI) у клініках України за період 2011–2022 рр., тобто за час функціонування Реєстру. Сірим кольором вказаний період до офіційної появи центрів інтервенційної кардіології.

цього періоду був Інститут кардіології імені Н.Д. Стражеска НАМН України. На цьому етапі лікувались десятки пацієнтів на рік. Не тільки в Україні, а й у багатьох країнах ще обговорювали питання впровадження фібринолітичної терапії у пацієнтів зі STEMI як серйозної альтернативи пПКВ, що уповільнювало розвиток системних змін у реперфузійній терапії пацієнтів із ГІМ.

Другий – підготовчий етап (2000–2010), коли з'явилися фахівці та клініки з достатніми навичками проведення первинних втручань. Близько десяти клінік в Україні проводили стентування при ГІМ. Весь процес був заснований на бажанні та енергії ентузіастів проведення первинних коронарних втручань. У цей період (2007) на кафедрі кардіології та функціональної діагностики КМАПО імені П.Л. Шупика з'явився курс тематичного вдосконалення «Сучасні технології в інтервенційній кардіології». З цього моменту з'явилися перші ознаки системної підготовки фахівців.

Третій – етап системних перетворень (2011 р. – до сьогодні). У цей період з'явилися «Регіональні реперфузійні мережі», Україна стала учасником Європейської ініціативи «Stent for Life» (2012), було створено Асоціацію інтервенційних кардіологів України (2011), підготовлено та реалізовано раніше перелічені накази МОЗ України (2016–2019), було засновано і Реєстр ПКВ (2010).

Перші зареєстровані випадки пПКВ у Реєстрі – 800 пацієнтів у 2010 році. Проте щороку ми фіксували приріст кількості пацієнтів та кількості цен-

трів, які в режимі 24/7 проводили стентування в пацієнтів зі STEMI.

У 2022 р. було проведено 16 847 стентувань у пацієнтів зі STEMI у першу добу від початку симптомів (рис. 6, 7), що на 12,9 % більше, ніж у 2019 році (до початку війни та пандемії COVID-19). На відміну від результатів аналізу КГ та ПКВ, кількість первинних стентувань у STEMI пацієнтів на етапі «системних перетворень» збільшувалася щорічно. Цей феномен пов'язаний насамперед з активністю членів Асоціації інтервенційних кардіологів, десятки тематичних конференцій щодо створення регіональних реперфузійних мереж (48 конференцій), курси з підготовки фахівців (випущено 51 групу) тощо.

Однак при тривалому аналізі важливіше оцінити динаміку зростання кількості пПКВ (див. рис. 6). У 2016 році кількість коронарних стентувань сягнула 6727 (+40,0 %), у 2017 році – 7824 (+16,3 %), у 2018 році – 10 774 (+37,7 %), у 2019 році – 12 500 (+16,0 %), у 2020 році – 13 008 (+4,1 %), 2021 року – 14 910 (+14,6 %).

Треба відзначити той факт, що в складні періоди COVID-19 та першого року війни (попри зниження кількості пацієнтів, пов'язаних із міграцією за кордон, припинення роботи деяких клінік тощо) кількість пПКВ принципово не змінювалася. Не було виявлено негативної динаміки порівняно з помірною стагнацією першого року пандемії (приріст лише 4,1 %). Навіть у період воєнних дій госпіталізація пацієнтів із ГІМ для перкутанної реперфузії тривала на тих територіях, де це було можна технічно. У цей складний період кількість процедур ангіопластики збільшувалася порівняно з довоєнним періодом насамперед за рахунок нових центрів, які до 2022 року вже почали приймати пацієнтів. Крім того, відбулися деякі зміни у групі лідерів (перша десятка), сьогодні це: Дніпро, Обласний діагностичний центр – 784 пПКВ; Київ, Олександрівська лікарня – 769 пПКВ; Вінниця, КЗ «ВРЦСП» – 666 пПКВ; Хмельницький, Обласний серцево-судинний центр – 643 пПКВ; Харків, Обласна лікарня – 639 пПКВ; Львів, Обласний кардіологічний центр – 617 пПКВ; Одеса, Обласна лікарня – 608 пПКВ; Черкаси, Обласний кардіологічний центр – 605 пПКВ; Чернівці, Обласний кардіологічний центр – 595 пПКВ, Полтава, Обласний кардіоцентр – 477 пПКВ.

Наступний етап аналізу розвитку перкутанних реперфузійних процедур в областях – це розрахунок кількості первинних втручань на 1 000 00 населення. Такий спосіб аналізу результатів та

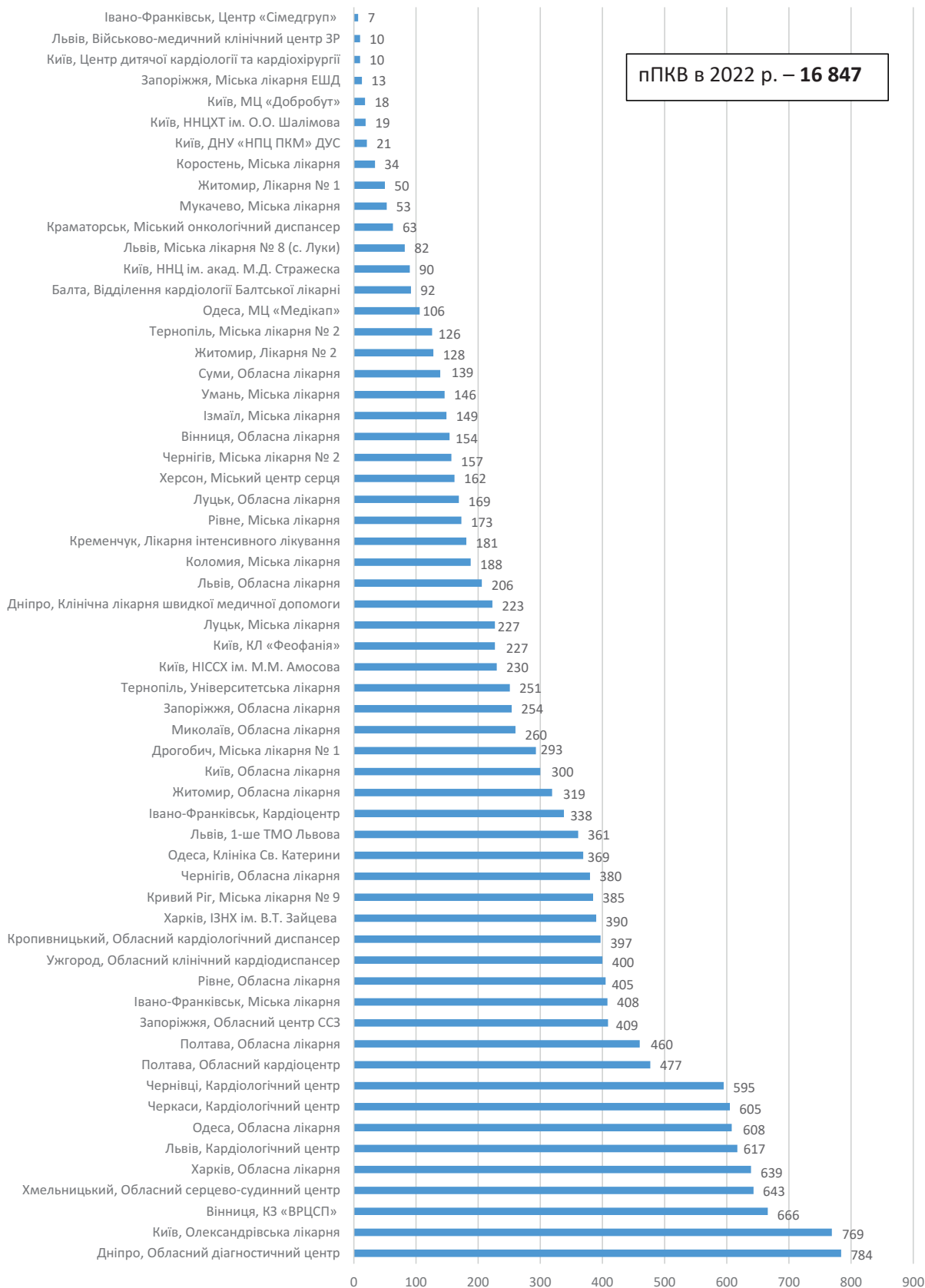


Рис. 7. Кількість пацієнтів зі STEMI, яким проведено екстрене коронарне стентування з метою реперфузії у клініках України у 2015 та 2018 роках. * До загальних показників Реєстру додано дані однієї клініки, що не увійшла до Реєстру (див. основний текст статті).

ступінь проникнення сучасної системи реперфузійної терапії у повсякденне життя населення регіону країни виправданий насамперед тому, що саме так проводять аналіз наші європейські колеги в країнах ЄС. Отже, ми можемо порівняти наші результати, отримані в нашому Реєстрі, з результатами аналізу європейських країн [9, 21, 34]. Сьогодні ми маємо можливість порівняти власні дані з даними Європейського товариства кардіологів. За результатами аналізу роботи Реєстру ми можемо розрахувати по областях, яку кількість первинних процедур було виконано на 1 000 000 населення з огляду на статистичні дані щодо населення тієї чи іншої області [1] (рис. 8–10). Для порівняння наших результатів ми використовували середній показник проведених пПКВ в Україні та дані аналізу реперфузійної терапії в 37 європейських країнах [34].

При оцінці результатів такого аналізу, на наш погляд, важливіша не стільки остаточна цифра, скільки динаміка цього показника. Дуже важливо, в якому темпі зростає кількість екстрених втручань. З цією метою ми наводимо в статті дані середньої кількості екстрених втручань у пацієнтів зі STEMI по областях та в середньому по Україні [2–8], порівняно з «середньоєвропейським» показником, який був опублікований представником Європейського товариства кардіологів професором P. Widimsky [34]. Перший досвід кількісного аналізу результатів первинних стентувань у пацієнтів зі STEMI завершився цифрою 75 пацієнтів на 1 млн населення у 2013 році (рис. 8А) [3, 7, 8], це кількість пацієнтів, яким було проведено пПКВ на 1 млн населення в середньому по Україні, що практично в 5 разів було менше «середньоєвропейського» показника [8, 34]. У статті наших європейських колег [34] середній показник ESC становив 373 пПКВ на 1 млн населення та був для нашої Асоціації показником, до якого ми прагнули. На графіках порівняльного аналізу показані дані 2014 року – 100 пацієнтів на 1 млн населення (рис. 8Б) [4, 7], у 2015 році – 132 (рис. 8В) [4], у 2016 році – 190 (рис. 7Г) [5, 6], у 2017 році – 220 (рис. 9А) [6], у 2018 році – 286 (рис. 9Б) [2], у 2019 році – 312 (рис. 9В), у 2020 році – 336 (рис. 9Г), у 2021 році – 391 (рис. 10А), у 2022 році – 442 (рис. 10Б).

При аналізі результатів Реєстру останніх років було виявлено збільшення кількості первинних реперфузійних процедур у пацієнтів, навіть у перерахунку на населення областей. Треба мати на увазі, що в результаті перерахунку даних на населення регіону ми отримуємо менш позитивні, але більш

реальні результати, ніж в абсолютних цифрах. У деяких областях (де трохи більше мільйона населення) можна ефективно використовувати 1-2 добре оснащених реперфузійних центри [33, 34], а в багатонаселених областях (понад 2–3 мільйони населення) навіть добре налагоджений трафік пацієнтів не може забезпечити ефективне лікування.

Підхід активного стимулювання центрів щодо організації ургентної допомоги провів до того, що протягом останніх років у середньому в катетеризаційних лабораторіях України не менше 60 % коронарних стентувань проводять пацієнтам зі STEMI (рис. 11), що є абсолютним міжнародним трендом [9, 10, 16]. Якщо в історичний та підготовчий етапи розвитку інтервенційних втручань в Україні ця цифра становила від 20 % (2009, 2010 рр.) до 32 % (2011), то починаючи з 2015 р. (період системних перетворень) у катетеризаційних лабораторіях України стабільно фіксують не менше 50 % пацієнтів із симптомами STEMI. Це пояснюється перш за все тим, що саме перкутанні втручання в ургентних пацієнтів є найбільш ефективними та мають оптимальне співвідношення вартості й ефективності лікування.

Наступним важливим показником оцінки роботи реперфузійної мережі, який можна отримати тільки при реєстровому аналізі результатів лікування та спостереження за пацієнтами – це час від початку симптомів до проведення реперфузійної терапії. Аналіз часу доправлення пацієнтів дає можливість якісно оцінити систему екстреного надання допомоги пацієнтам зі STEMI.

Також щорічно аналізуємо зміну такого показника, як «час доправлення пацієнта до РЦ». За основу розрахунків беремо 12-годинний інтервал, який є обов'язковим для проведення реперфузійної терапії відповідно до сучасних рекомендацій ESC [5, 16]. Однак, основне правило доправлення пацієнтів та проведення первинних втручань – «чим раніше, тим краще», тому 12-годинний інтервал ми розбивали ще на чотири проміжки часу від початку симптомів STEMI та доправлення пацієнтів до клініки для реперфузії.

За останні роки середня кількість пацієнтів, яким було проведено пПКВ у перші 12 годин від початку симптомів STEMI, практично мало змінилася, вони становлять 85 % (2015–2018 рр.) [2] (рис. 12). Частина пацієнтів, які почали надходити в РЦ в «ідеальний» період реперфузії, тобто у перші дві години від початку симптомів становить близько 15 % (2015–2018 рр.) [2]. На наш погляд, це пов'язано з тим, що РЦ збільшили охоплення тери-

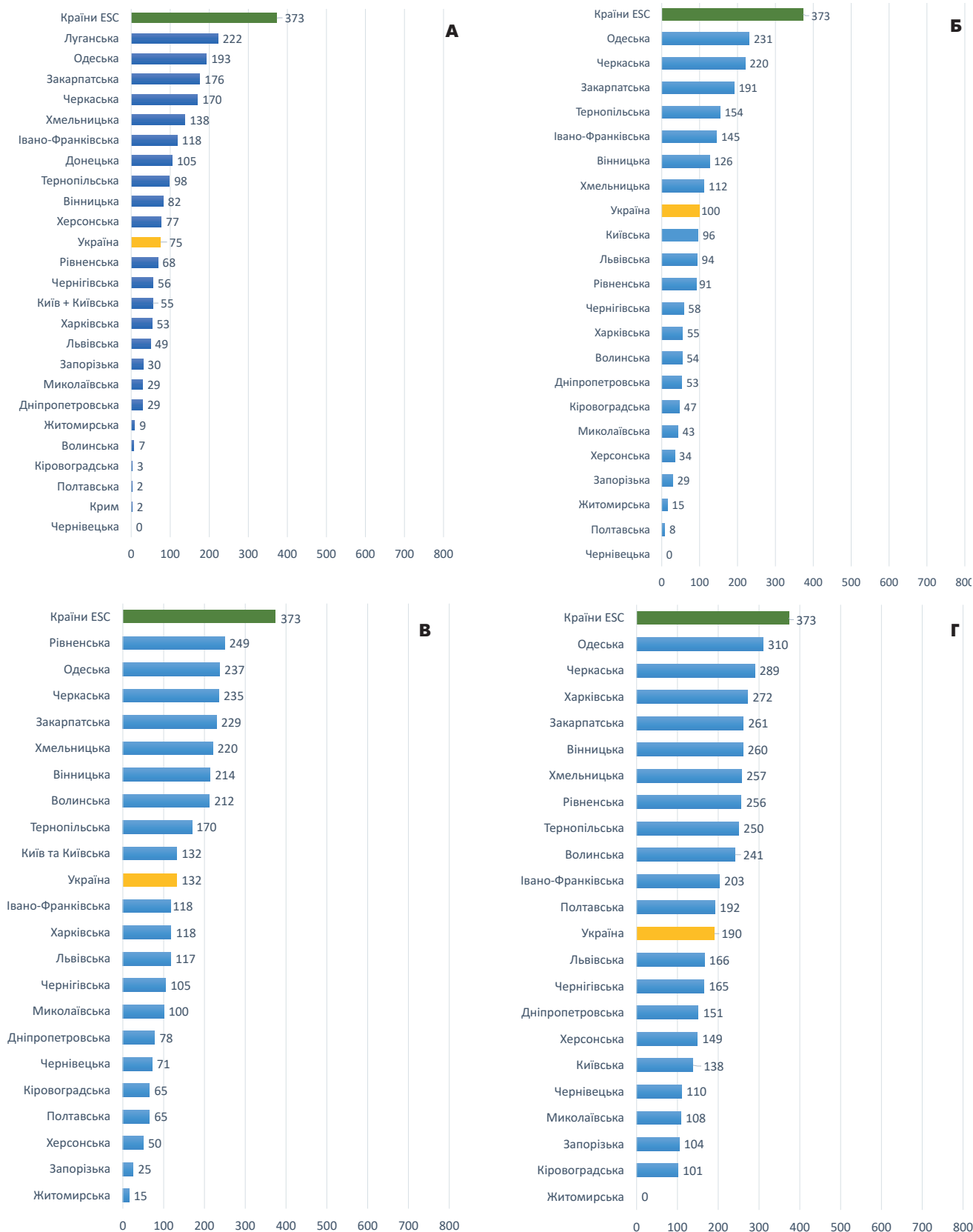


Рис. 8. Кількість пацієнтів зі STEMI, яким проводиться стентування в перші години від початку симптомів ГКС, у перерахунку на 1 000 000 населення області. А – показники 2013 року [3, 7, 8], Б – 2014 року [3, 6], В – 2015 року [4], Г – 2016 року [5, 6]. Тут і далі: зелений – середня кількість первинних втручань на 1 млн населення в країнах, що входять до Європейського товариства кардіологів [34]; жовтий – середній показник ПКВ на 1 млн населення в Україні [1]. ESC – Європейське товариство кардіологів.

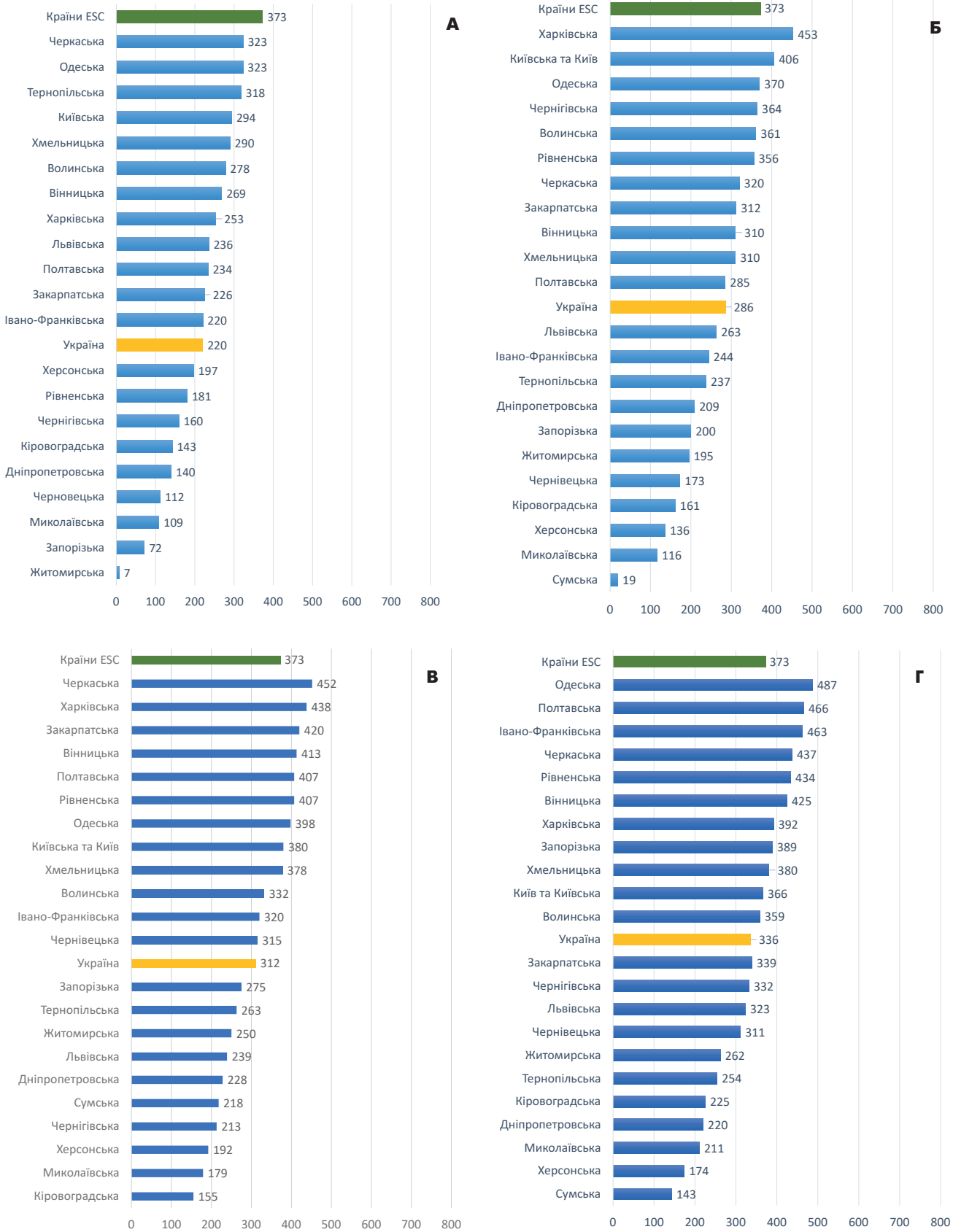


Рис. 9. Кількість пацієнтів зі STEMI, яким проводиться стентування в перші години від початку симптомів ГКС, у перерахунку на 1 000 000 населення області. А – показники 2017 року [6], Б – показники 2018 року [2], В – показники 2019 року, Г – показники 2020 року.

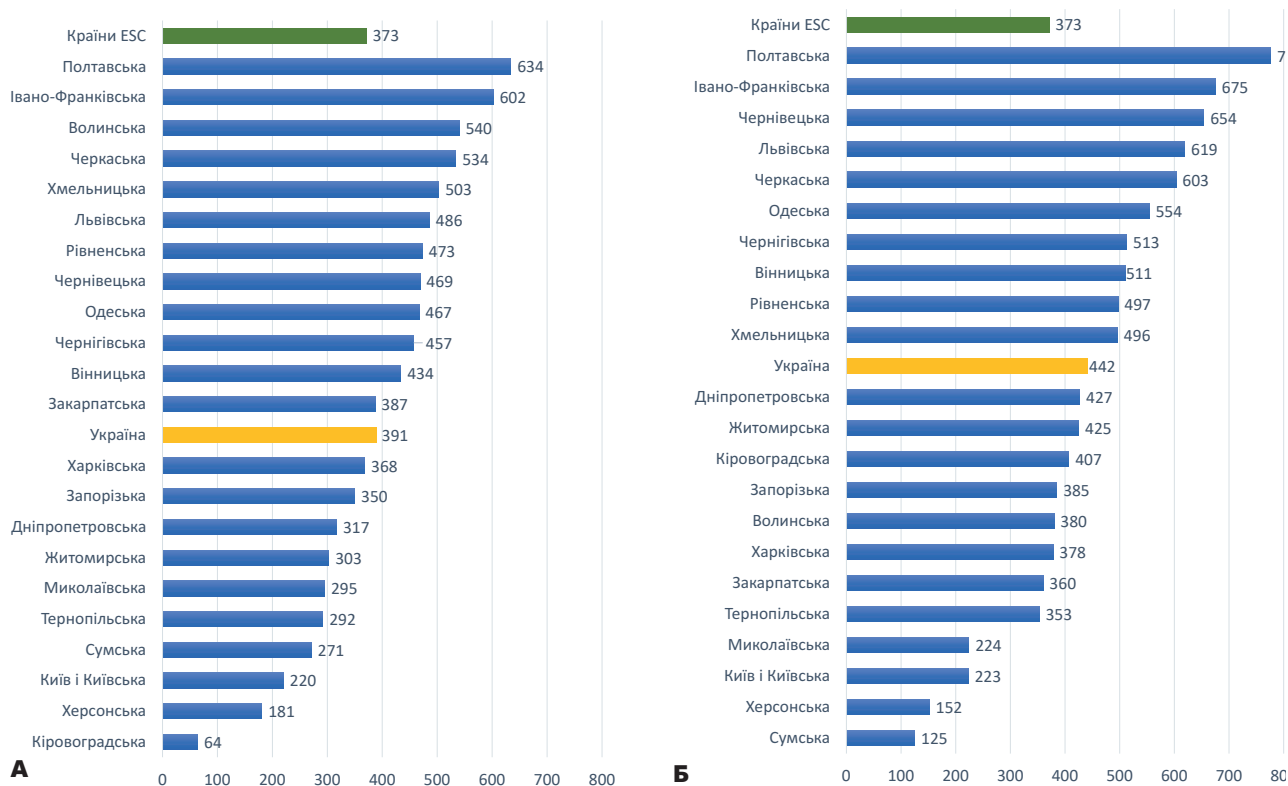


Рис. 10. Кількість пацієнтів зі STEMI, яким проводиться стентування в перші години від початку симптомів ГКС, у перерахунку на 1 000 000 населення області. А – показники 2021 року, Б – показники 2022 року.

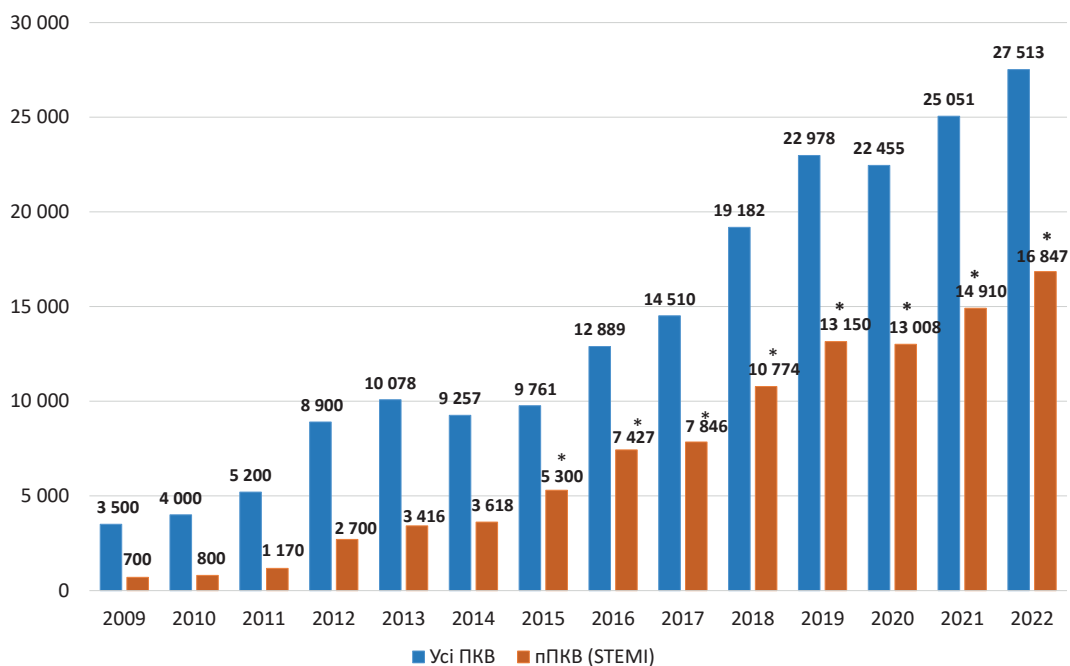


Рис. 11. Загальна кількість перкутаних коронарних втручань та первинних перкутаних коронарних втручань у пацієнтів зі STEMI у клініках України у перші години від початку симптомів у період 2009–2022 рр. * В аналізі даних перкутаних коронарних втручань в Україні враховували дані Інституту серця МОЗ України (за даними статистичних звітів МОЗ України), до уваги брали тільки пацієнти зі STEMI, яким проведено первинне стентування.

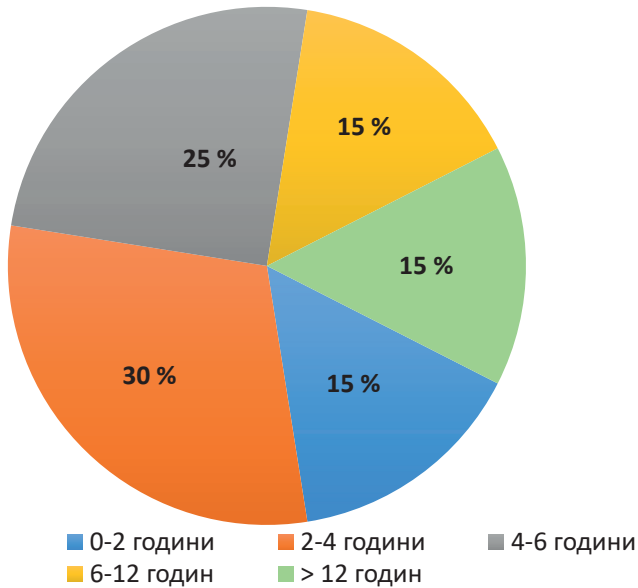


Рис. 12. Середні показники періоду часу від початку симптомів STEMI до початку перкутанної реперфузії у реперфузійних центрах України [2–8].

торії, з якої госпіталізують пацієнтів, що, з одного боку, зменшило кількість «ідеальних» для реперфузії пацієнтів, але з іншого боку, суттєво збільшило кількість екстрених пацієнтів (а як інакше збіль-

шити обсяг пацієнтів, якщо не госпіталізувати пацієнтів зі STEMI із більш віддалених територій?). Найчисленніша група пацієнтів зі STEMI, які надходили до клініки в перші 2–4 години від початку симптомів, за останні 3 роки практично не змінилася 30–32 % (2015–2018 рр.) (див. рис. 12). Крім того, поступово зростає кількість пацієнтів із ГІМ у період 4–6 годин від початку симптомів і в середньому становить 25 % (2015–2018 рр.) [8], що абсолютно відповідає стандарту проведення реперфузійної терапії і в цьому випадку пояснюється тривалішим транспортуванням пацієнтів із віддалених районів.

Безумовно, треба прагнути до більш ранньої реперфузії. Своєчасна діагностика та швидке транспортування пацієнтів у РЦ є найважливішою частиною реперфузійної терапії та в умовах України потребує подальшого розвитку та вдосконалення. Це завдання вирішується повільно, але послідовно. Проте вже сьогодні можна сказати, що важливість цього завдання розуміють у всіх ланках реперфузійної мережі, що стимулюватиме його вирішення.

Попри аналіз багатьох параметрів у Реєстрі все-таки основним інтегральним показником зусиль лікарів, адміністраторів та всіх учасників процесу організації регіональної реперфузійної мережі є госпітальна летальність. Безумовно, цей

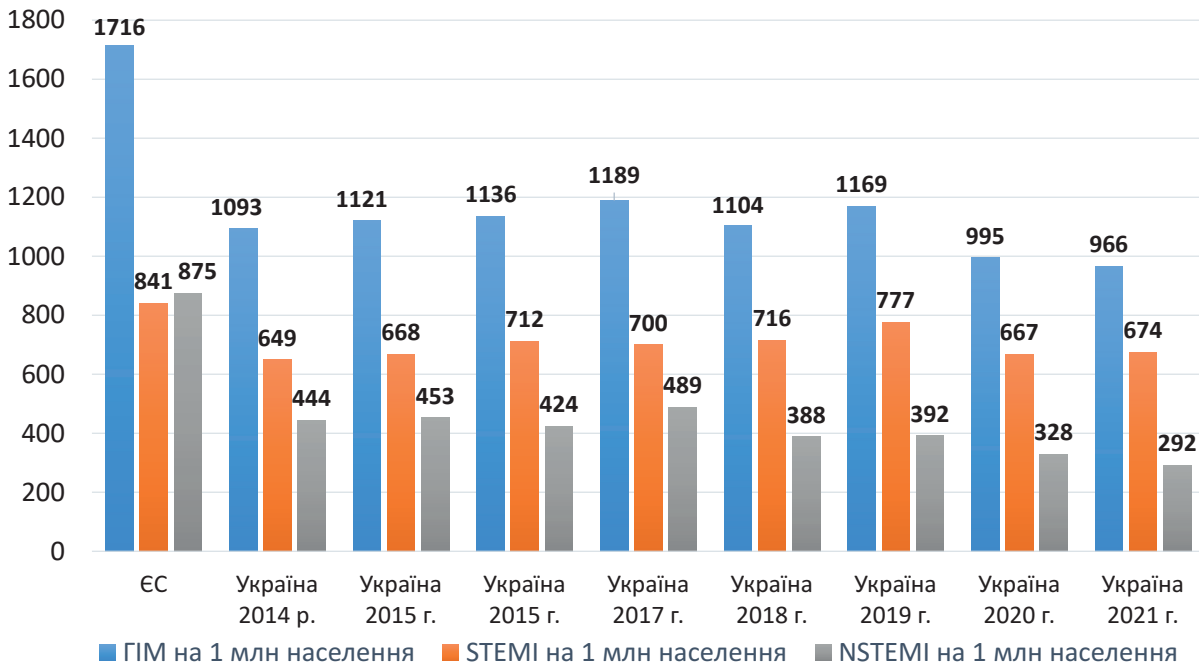


Рис. 13. Порівняльні показники діагностики Гострих Коронарних Синдромів (STEMI та NSTEMI пацієнтів у 2014-2021 рр.) у 30 країнах Європейського Союзу [34] та клінік України (використовуються показники представлені головними обласними кардіологами з використанням ресурсів Реєстру [2-8]). Кількість госпіталізованих ГКС у країнах Євросоюзу та України. Пояснення у тексті

показник не завжди є об'єктивним, але саме зниження летальності є основним завданням організації ефективної системи надання допомоги пацієнтам із ГІМ. При порівнянні госпітальної смертності пацієнтів зі STEMI, які пройшли процедуру пер-

винного стентування (тобто були госпіталізовані до РЦ), із загальною статистикою летальності пацієнтів від ГІМ у клініках України (за даними головних обласних фахівців, див. далі), у черговий раз було виявлено позитивні зміни у показниках. За



Рис. 14. Порівняльний аналіз госпітальної летальності пацієнтів від гострого інфаркту міокарда та пацієнтів зі STEMI після первинних перкутаних втручань в Україні.

даними Реєстру, у співдружності з головними обласними кардіологами у 2019 році (найактивніший рік періоду спостереження) у клініках України було госпіталізовано 42 602 пацієнти з ГІМ, з них зі STEMI – 28 306 (рис. 13). Практично у 2,5 раза летальність у групі пацієнтів, яким проведено первинне стентування, нижча, ніж загалом у групі пацієнтів із ГІМ, у стаціонарах України. Летальність у групі первинного стентування становила 4,7 %, у загальній групі ГІМ – 12,3 % (рис. 14, загальна статистика МОЗ України не поділяє летальність STEMI та NSTEMI, що не дає адекватно оцінити загальну картину по країні). З досвіду європейських клінік, летальність у стаціонарі має досягати 5–6 % [16, 20] за відсутності селекції пацієнтів. Але якщо збільшення летальності можна оптимізувати до 5–6 % (до природних показників європейських клінік), то загальна летальність від ГІМ (летальність у РЦ + летальність у клініках без можливості проводити пПКВ) в областях вже давно неприйнятна. Особливо з огляду на той факт, що розрахунок летальності має проводитися не тільки для пацієнтів зі STEMI, а й для всіх хворих із ГІМ (тобто разом STEMI та NSTEMI, інфаркт міокарда без стійкої елевації сегмента ST), що суттєво спотворює дані статистики та не дозволяє нам реально оцінити ситуацію без даних реєстрових спостережень. Однак, відомо, що летальність пацієнтів із NSTEMI приблизно в 4 рази нижча, ніж зі STEMI (відповідно 2–3 % та 10–14 % [27, 29]).

Проте результати лікування найпростіших пацієнтів зі NSTEMI розбавляють результати часто неадекватного лікування (навіть без реперфузійної терапії) складніших пацієнтів зі STEMI. Якщо ж госпітальну летальність визначити для кожної категорії пацієнтів окремо (NSTEMI та STEMI), то результати летальності пацієнтів зі STEMI в Україні стануть більш реалістичними та не зможуть увійти до жодного Європейського рейтингу.

Практично триразова перевага нової технології в РЦ за летальністю (а це практично 55–60 % пацієнтів від усіх хворих зі STEMI) (див. рис. 14) частково нівелюється недостатньо ефективним лікуванням поза РЦ, тобто показниками лікування тих пацієнтів, які первинно були госпіталізовані до стаціонару без можливості перкутанної реперфузії.

Отже, чим більше пацієнтів вчасно потраплятимуть до центру реперфузії, тим нижчим буде загальний показник летальності в області. Для цього потрібна система регіональних реперфузійних мереж.

«Реперфузійний парадокс»

Більшість сучасних кардіологів в Україні розуміють, що навіть оптимальна медикаментозна терапія не може існувати ізольовано та бути ефективною поза методиками міокардіальної реваскуляризації. Не можна ігнорувати сучасні «технологічні галузі» кардіології і вважати себе прогресивним кардіологом, і навпаки представляти коронарне стентування як панацею без правильного використання лікарських програм із вторинної профілактики або адекватної антитромбоцитарної терапії. Саме з цієї причини вже близько 10 років спільно два провідні кардіологічні товариства – Європейське товариство кардіологів (ESC) і Європейське товариство кардіоторакальних хірургів (EACTS) – у співдружності з Європейською асоціацією перкутанних кардіоваскулярних утручань (EAPCI) втретє публікують рекомендації щодо міокардіальних реваскуляризацій (Guidelines on Myocardial Revascularization) [23]. Саме з цієї причини з 2014 року на базі Реєстру було відкрито додаткові можливості для збору даних з головними обласними кардіологами, які стали поповнювати Реєстр результатами роботи у своїх областях та клініках, які раніше не брали участь у роботі Реєстру.

Зараз у нас є можливість проаналізувати зміни, що відбулися в діагностиці та реперфузійній терапії пацієнтів із ГІМ. Сьогодні ми можемо проводити роздільний аналіз пацієнтів з різними ГКС (STEMI та NSTEMI). Тривалий час ці два ургентні стани об'єднувалися в одну велику групу ГІМ, що з формального погляду все правильно. У період госпіталізації пацієнтам із ГКС переважно діагностують ГІМ, і та статистика, що збирається під час виписування зі стаціонару, та відповідає дійсності. На кожний 1 млн населення України у 2014–2022 рр. припадає різна кількість пацієнтів з перерахованими ГКС (див. рис. 11, 13). Після ретельного аналізу можна спостерігати певні закономірності. Ми суттєво відстаємо від європейських клінік у діагностиці пацієнтів із симптомами NSTEMI, в Україні цих пацієнтів діагностують практично вдвічі менше, ніж в інших країнах ESC (див. рис. 13). Треба зазначити, що два роки (2020 та 2021 рр.) пандемії помітно знизили госпіталізацію пацієнтів на 14 та 16 % відповідно, а останній рік (2022) у період воєнних дій загалом не вдалося зібрати дані з обласних департаментів охорони здоров'я.

У заповненні бази даних брали участь головні кардіологи областей (список див. у розділі про спе-

ціальну подяку авторів статті), які протягом двох місяців кожен із восьми років (січень–лютий 2014–2021 рр.) збирали та вносили online дані до заздалегідь підготовлених розділів Реєстру. В результаті порівняльного аналізу було виявлено, що кількість пацієнтів зі STEMI на 1 млн населення в Україні збільшилась за період з 2014 до 2019 р. практично на 20 % (див. рис. 13).

Безумовно, це багатofакторний процес, проте створена система реперфузійної терапії істотно поліпшила діагностику ГІМ. Це позитивний тренд, оскільки завдяки системним змінам надання кардіологічної допомоги вдалося збільшити кількість госпіталізованих пацієнтів зі STEMI (а це означає більшу виявленість та більший обсяг ранніх пацієнтів). Але все-таки найважливіше досягнення останніх трьох років – це зміна кількості та, що ще важливіше, якості реперфузійної терапії пацієнтів із ГІМ. Реперфузійна терапія як основний компонент лікування ГІМ зараз відбувається завдяки найефективнішій життєврятувальній (life-saving) методиці – первинному стентуванню (рис. 15), а не фібринолітичній терапії. У нас є можливість проаналізувати практично десятирічну динаміку реперфузійної терапії в Україні.

У перший рік роботи Реєстру (2010) пацієнтів зі STEMI, яким проводили первинне стентування коронарної артерії з метою реперфузії, було лише 4,0 %, фібринолітичних процедур було зафіксовано

25 %, а пацієнтів, яким не проводили жодної реперфузійної терапії – 71 % (див. рис. 15). Надалі, вже у 2014 році, ми фіксуємо в Реєстрі позитивну тенденцію – збільшення процедур реперфузії, насамперед унаслідок чотириразового збільшення кількості первинних стентувань у пацієнтів зі STEMI, до 16,0 %, незначний приріст (але ще не падіння) кількості фібринолітичних процедур – 27,7 %, що у результаті зменшило кількість пацієнтів, яким не проводили жодної реперфузійної терапії, – 56,3 (див. рис. 15). І нарешті 2021 рік – це останній рік нашого дослідження, коли нам вдалося зібрати дані щодо кількості ГІМ та провести розрахунки. Аналіз результатів 2021 року показав, що кількість первинних стентувань з метою реперфузії збільшилась до 56,4 %, а кількість фібринолітичних процедур зменшилась до 4,6 %, що сприяло зменшенню кількості пацієнтів, яким не проводили жодної реперфузійної терапії, до 39,0 % (див. рис. 15). Сьогодні як мінімум 60 % пацієнтів зі STEMI проводять реперфузійну терапію і практично всім цим пацієнтам проводять найбільш ефективну процедуру реперфузії – пПКВ (див. рис. 15).

При цьому спостерігається природне зниження кількості фібринолітичних процедур з 27 % (2010) до 4,6 % (2021) (див. рис. 15), що цілком природно та підтверджує процеси, що відбуваються в інших країнах під час реформування системи надання допомоги пацієнтам зі STEMI. Ми розгля-

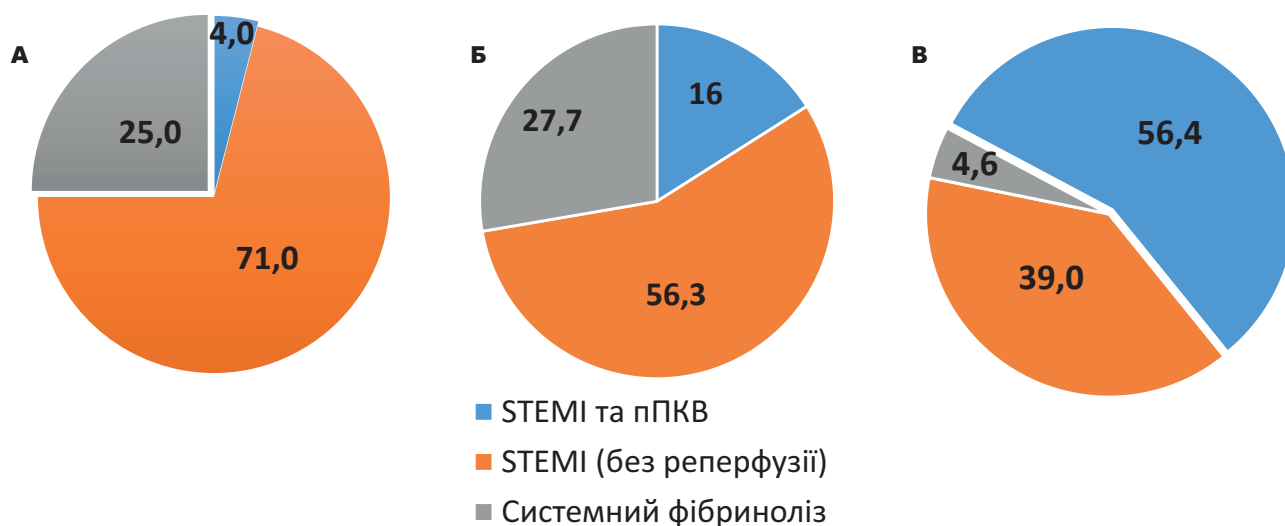


Рис. 15. Якісний аналіз проведеної реперфузійної терапії в Україні [2-8]): кількість пацієнтів зі STEMI, яким проводили первинне стентування, системний фібриноліз та не проводили будь-яку реперфузійну терапію, за 2010-й (А), 2014-й (Б) та 2021 (В) роки. Кількісні показники представлені головними кардіологами областей із використанням Реєстру перкутаних коронарних втручань.

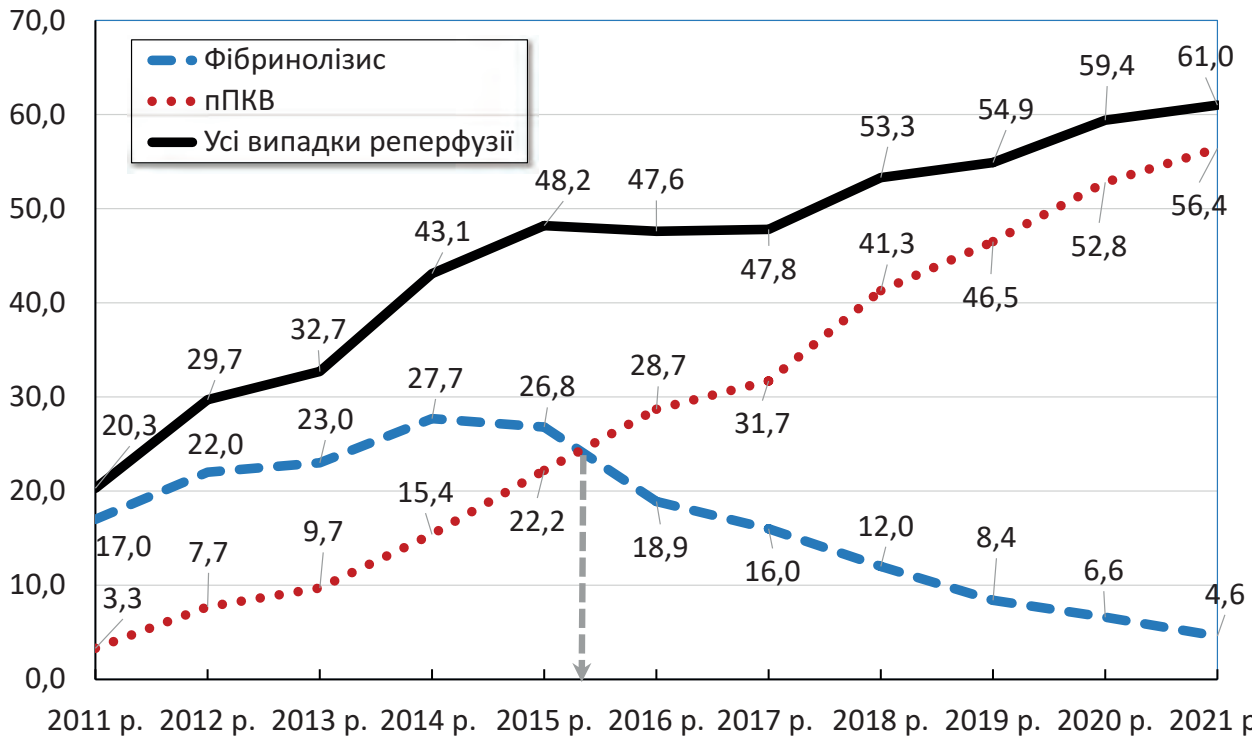


Рис. 16. Аналіз використання різних методик реперфузійної терапії в Україні за 2011–2021 роки. Точка неповернення визначається пунктирною лінією синього кольору, що йде вертикально вниз із місця перетину двох графіків. Пояснення у тексті.

даємо цей процес як цілком позитивний та визнаємо його як наслідки «реперфузійного парадокса» (рис. 16). У попередніх статтях ми вже аналізували це явище. «Реperфузійний парадокс» є прикладом практичної реалізації філософського закону «переходу кількості в якість». Прикладом такого закону є перехід від незначних (поодинокі стентування у 2010 р.) та прихованих від загальної уваги, поступових кількісних змін до змін корінних – якісних (перехід на принципово інший спосіб реперфузії) (див. рис. 16). Якісні зміни настають не випадково, а закономірно, внаслідок накопичення непомітних кількісних змін, не поступово, а швидко, раптово, у вигляді стрибкоподібного переходу («реперфузійний парадокс») від одного стану до іншого. У нашому випадку це повне визнання нової технології реперфузійної терапії, яка принципово та якісно змінює ефективність лікування.

Феномен «реперфузійний парадокс» графічно представлений на рис. 16 як перетин двох графіків. З одного боку, поступова стагнація, а потім і зменшення випадків фібринолітичної терапії, а з другого – поступове збільшення, а потім і активне зростання кількості перкутанних реперфузій. Точка перетину цих графіків визначаємо як «точку неповернення» (див. рис. 16), тобто зворотний розвиток

уже не можливий. Ми перейшли цю точку саме в період 2015–2016 рр., тобто у період системних змін у реперфузійній терапії в українській кардіології (див. рис. 16).

Але ще важливіше, що тенденції, які ми передбачали після проходження «реперфузійного парадокса», повністю підтвердилися. Графіки стали розходитися і надалі підтверджуючи правильність обраної стратегії (див. рис. 16). Урешті-решт ця тенденція привела до збільшення кількості пацієнтів із проведеною реперфузією. Такий самий шлях пройшли всі країни, які змінювали систему реперфузійної терапії в кардіології [5, 14]. Свідченням правильності змін у галузі кардіології став перехід кількісних показників (кількості первинних стентувань при ГІМ) в якісні. Насамперед це зміна летальності від ГІМ практично у всіх областях України. Якщо на початку періоду нашого аналізу (2015) середній показник летальності в країні становив 13,9 % [4], то наприкінці 2018 року – 12,4 % [2, 4]. З огляду на те, що щорічна кількість пацієнтів зі STEMI у 2018 році зростає більше ніж на 2000 (порівняно з 2015 р.), при цьому середній показник летальності від ГІМ знизився у всіх областях (порівняно з 2015 р.), то закономірним є факт – у наших клініках від ГІМ загинуло менше пацієнтів –

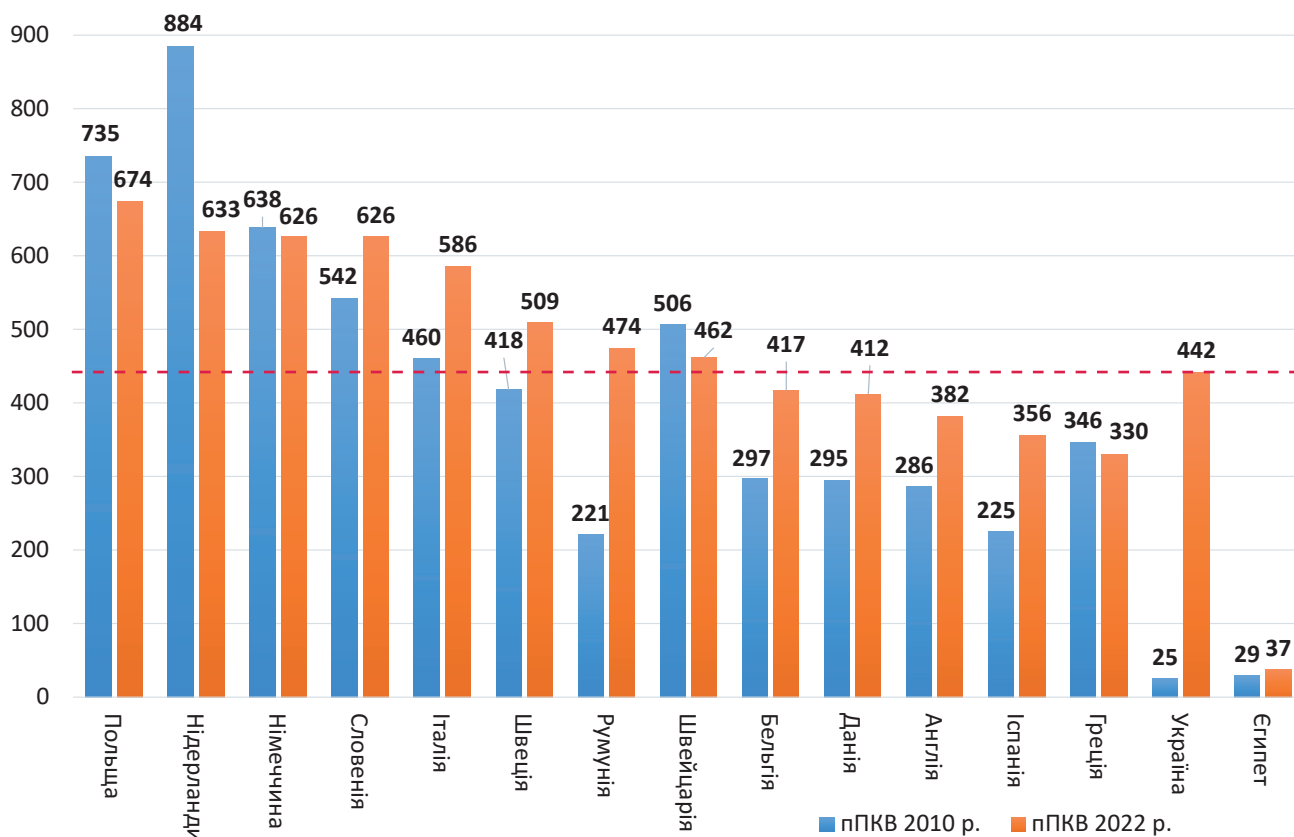


Рис. 17. Динаміка впровадження технології механічної реперфузії у різних країнах Європи та Україні за останнє десятиліття. Україна представлена даними Реєстру перкутаних коронарних втручань [2–8]. Дані європейських країн дані представлені результатами аналізу Європейського товариства кардіологів [9, 34]; пунктиром позначено рівень механічних реперфузійних процедур у пацієнтів зі STEMI в Україні для порівняння з даними інших країн Європи та Єгипту.

на 801 (при аналізі даних у нас були абсолютні показники), ніж у 2015 році [2, 4]. І ця тенденція зберігається досі.

Порівняння результатів кількісного аналізу Реєстру перкутаних коронарних втручань і Реєстрів Європейського товариства кардіологів

Подібний аналіз проводять і в країнах ESC. Нашу динаміку розвитку ми від початку ведення Реєстру порівнювали з європейськими показниками. За основу цих даних було взято аналіз, опублікований Р. Widimsky та його колегами [34]. Стаття була опублікована у рік створення нашого Реєстру та весь період його роботи була мірилом ефективності наших дій. Проте минули роки, і сьогодні ми можемо порівняти наші дані із даними чергового, найсвіжшого аналізу європейських колег – Mapping Interventional Cardiology in Europe: EAPCI, опублікованого у 2020 році [9].

На рис. 17 відображено результати десятирічного порівняння кількості пПКВ на 1 млн населення в країнах ESC, які були включені до аналізу Mapping Interventional Cardiology in Europe: EAPCI [9], та України. Для аналізу вихідних даних (2010 р.) ми використали публікацію Р. Widimsky та його колег [34]. Дані щодо пПКВ на 1 млн населення в українських клініках було взято з публікацій Реєстру ПКВ [3–9]. Виявлено, що середній показник пПКВ на 1 млн населення в країнах ESC 2010 р. становив 394, а в Україні того періоду проводили лише 25 пПКВ, тобто ми проводили у 16 разів менше первинних стентувань, ніж у європейських країнах того періоду. Минуло десять років. І сьогодні ми можемо аналізувати ті здобутки, яких Україна досягла за період спостереження.

За даними ESC, середня кількість пПКВ на 1 млн населення в Європі становить – 458 (+14 %) [9] (рис. 17), тоді як в Україні – 442 (+1768 %, дані на 2022 р., див. рис. 17) [3–9]. Тобто ми в 17 разів!

збільшили кількість пПКВ на 1 млн населення за останнє десятиліття. На графіку (див. рис. 17) пунктиром показано проєкцію даних України на дані інших європейських країн. Темп розвитку системи регіональних реперфузійних мереж в Україні вражає багатьох європейських експертів, які були ознайомлені із цими даними.

Безумовно, кількість процедур далеко не завжди може відповідати європейським стандартам (ще рутинно не використовується внутрішньосудинна візуалізація, немає системних підходів для визначення фракційного коронарного резерву та ін.). Однак у лікуванні пацієнтів зі STEMI основним завданням є своєчасне відновлення перфузії, що можна виконати тими засобами, які ми маємо сьогодні в РЦ.

Висновки

Підбиття підсумків роботи Реєстру за останнє десятиліття розпочнемо із загальних статистичних даних 2022 року.

Отже, у 2022 році у клініках України кількість проведених процедур коронарографії становила 51 084, що на 27,6 % більше, ніж у 2019 році; стентування при всіх формах ішемічної хвороби серця (планові та ургентні пацієнти) – 27 513, що на 19,7 % більше, ніж у 2019 році; стентування у пацієнтів зі STEMI у першу добу від початку симптомів – 16 847, що на 12,9 % більше, ніж у 2019 році.

Десятирічний аналіз виявив кілька періодів розвитку інтервенційної кардіології в Україні. Перший – історичний етап (1991–2000). На цьому етапі впровадження технології «механічної перфузії міокарда» (первинне перкутанне коронарне втручання з метою відновлення коронарного кровотоку в першу годину від початку симптомів STEMI) проводили тільки в деяких клініках (часто без систематичних цілодобових чергувань для проведення ургентних первинних перкутанних коронарних втручань). Другий – підготовчий етап (2000–2010), коли з'явилися фахівці та клініки з достатніми навичками проведення первинних втручань, відкрився курс (2007) з підготовки фахівців (на правах поки що, тільки курсу тематичного вдосконалення). І нарешті, третій – етап системних перетворень (2011 р. – до сьогодні). У цей період з'явилися перші регіональні реперфузійні мережі, Україна стала учасником Європейської ініціативи «Stent for Life» (2012), було створено Асоціацію інтервенційних кардіологів України (2011), підго-

товлено та реалізовано раніше перелічені накази МОЗ України (2016–2019) з розвитку інтервенційної кардіології, було засновано Реєстр перкутанних коронарних втручань (2010 р.).

За період роботи Реєстру було створено 66 реперфузійних центрів, які є основною частиною регіонарних реперфузійних мереж та прагнуть функціонувати відповідно до національних уніфікованих протоколів лікування STEMI, NSTEMI, стабільних коронарних синдромів.

У 2020 році вже зміцніла система, що складалася з регіонарних реперфузійних мереж, зазнала серйозного випробування – пандемією COVID-19, а пізніше у перший рік повномасштабної війни рф проти України – воєнними діями. Справді, перша хвиля пандемії помітно знизила кількість проведених процедур коронарографії (–15,1 %, 2020 р.), водночас загальна кількість стентувань практично не змінилася, а кількість ургентних процедур продовжувала зростати і в період пандемії і в другій половині 2022 року в період воєнних дій. У 2021 році практично повністю було відновлено кількість проведених коронарографій (+15,9 %, 2021 р.), що безумовно свідчить про стійкість та високу адаптивність системи відділень інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії, сформованої за останні роки. Цей факт також підтверджує потребу самої методики інвазивної діагностики в реальній кардіологічній практиці.

Своєчасність доправлення пацієнтів до реперфузійних центрів – ключовий елемент успіху лікування пацієнтів зі STEMI. Сьогодні розподіл пацієнтів за часом від початку симптомів до механічної реперфузії в Україні розподіляється так: у перші 12 годин від початку симптомів STEMI надходить 85 % пацієнтів (15 % – це «пізні» пацієнти, які надходять у клініку через 12–24 годин або пізніше, часто вимагають ургентної коронарографії та можливо первинного стентування); в «ідеальний» період для реперфузії надходить близько 15 % пацієнтів. Найчисленніша група – це пацієнти зі STEMI, які надходили до клініки в перші 2–4 години від початку симптомів – 30 %, у період 4–6 годин від початку симптомів надходило 25 % пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, у період 6–12 годин – 15 % пацієнтів. Безумовно, потрібно прагнути до більш ранньої реперфузії. Своєчасна діагностика та швидке транспортування пацієнтів у реперфузійні центри є найважливішою частиною реперфузійної терапії та в умовах

України потребує подальшого розвитку та вдосконалення.

Кількість процедур у пацієнтів зі STEMI збільшувалася щорічно, що знизило госпітальну летальність в реперфузійних центрах (а це практично 55–60 % пацієнтів від усіх хворих зі STEMI в країні) в середньому до 4,7 %, а в загальній групі пацієнтів із гострим інфарктом міокарда по Україні до 12,3 %. На жаль на сьогодні 40–45 % пацієнтів, що залишилися, або госпіталізуються в клініки без можливості проведення первинних стентувань, або доправляються в реперфузійні центри занадто пізно для проведення реперфузійних процедур, що і пояснює розбіжності між показниками реперфузійних центрів і даними загальної групи пацієнтів із гострим інфарктом міокарда по країні. Чим більше пацієнтів вчасно потрапить до центру реперфузії, тим нижче буде загальна цифра летальності в області. Для цього і потрібна система регіональних реперфузійних мереж.

Десятирічне спостереження за динамікою первинних стентувань виявило зміни, яким ми дали назву «реперфузійний парадокс», що стався у 2015–2016 рр., що повністю підтвердило правильний вектор розвитку технології. Цей феномен визначив природне зниження кількості фібринолітичних процедур з 27 % (2010) до 4,6 % (2021) та збільшення кількості первинних процедур у пацієнтів зі STEMI з 4,0 % (2010) до 56,4 % (2022), що цілком природно та підтверджує процеси активного розвитку та системних перетворень в інтервенційній кардіології України та всього світу.

Конфлікту інтересів немає.

Автори статті висловлюють спеціальну подяку 172 учасникам реєстру та співавторам раніше опублікованих статей щодо роботи Реєстру перкутанних коронарних втручань, дані з яких були використані у статті:

В.Б. Азізов, О.І. Аліфер, І.В. Антонюк, В.О. Атаманенко, Д.Д. Бакліцький, О.В. Бараненко, А.М. Барський, А.В. Басацький, В.В. Бевз, М.В. Беднарський, О.М. Білоус, Ю.Ю. Блищак, О.С. Бобрик, Л.М. Борисенко, Р.П. Борушак, А.В. Бреславець, О.В. Бровко, Я.Р. Бубняк, Ю.І. Бурдаш, Ю.М. Вайло, Є.П. Ведмідь, С.В. Верещагін, В.П. Вівчар, І.М. Войтановський, С.В. Володін, І.І. Гангал, О.І. Гараздюк, С.Г. Герасимчук, А.О. Говоров, Т.І. Горкавчук, О.М. Гуленко, Є.О. Гуменюк, Р.В. Гурський, Б. Гуськов, Р.В. Гуцуляк, М.А. Давидюк, А.В. Дементьєва, І.В. Демидюк, С.Ю. Денисов, В.М. Дроганов, Ц.В. Дуран, М.Ю. Дяченко, О.В. Єфименко, А. Жвіревич, С.Б. Журавська, С.В. Журба, С.Е. Зібаровський, А.В. Зінченко, О.М. Іванісов, Р.З. Івасик, Д.А. Ігнатенко, В.М. Кам'яниченко, О.С. Карголь, Ю.В. Кашуба, В.І. Келеман, В.П. Коноз, Д.Б. Корнілов, В.І. Кошкарів, І.С. Кривко, О.С. Кривчун, В.А. Крихітка, Н.А. Кузнецов, Д.А. Кукса, Т.В. Курган, Н.О. Кушнір, О.О. Лазаренко, Н.П. Левчук, О.О. Лісовенко, С.С. Ліфар, В.В. Логойда, Т.А. Лозова, О.Б. Луговий, Л.Ю. Луценко, О.М. Люлька, Ю.Ю. Маді, О.Л. Макаренков, О.В. Макачук, І.Є. Маковейчук, Г.Б. Маньковський, В.В. Марій, О.Ю. Марушко, Б.Я. Маслій, О.М. Матерухін, В.В. Матій, А.Я. Матлах, М.Ю. Микулець, Н.О. Москвичов, Л.В. Мошко, Ю.В. Наточій, Д.А. Некрасов, О.В. Нечай, О.Ю. Нігрескул, Р.М. Овсейчук, Н.А. Однороманенко, В.П. Олійник, С.В. Олешко, В.В. Ольховик, Д.І. Онофрейчук, С.Є. Орлеанський, Н. Островська, Р.М. Павчак, А.В. Падій, Д.А. Паляничко, Є.А. Панько,

О.С. Пелешенко, О.С. Пелешенко, Т.Р. Петровський, І.В. Підмазка, А.В. Піжевський, І.Г. Познякова, І.В. Полівенко, Р.В. Полонський, Ю.М. Помогов, А.М. Попечуєв, С.О. Похілько, А.М. Почечуєв, Г.С. Пузирев, С. Пустовойченко, В.В. Распутін, Я.Г. Раточка, О.М. Дитина, Р.М. Романенко, Д.Ю. Руденко, І.І. Сабов, Р.П. Сакевич, О.І. Салада, О.В. Сводковська, Д.М. Себов, І.М. Семкович, О.Л. Сергійчук, І.М. Січкарук, І.П. Склярів, А.С. Скоромна, О.В. Скрипка, О.Ф. Совтус, А.В. Соломончук, В.Д. Сопронюк, Ю.С. Спірін, С.В. Стратилат, М.І. Студзинська, М.Я. Сулимка, В.А. Сухарев, А.А. Сич, А.Н. Тімаков, Л.С. Ткачук, О.А. Токарев, Ан.І. Томашкевич, Ар.І. Томашкевич, І.А. Топоровський, Р.Г. Торія, Д.Ю. Узун, А.А. Федорченко, І.Ю. Філіпов, Д.Ю. Фісун, О.Б. Фітьо, І.В. Хасянова, Н.О. Холодій, А.В. Хохлов, А.В. Христюк, А.А. Цибрик, М.В. Циганюк, Д.В. Циділенко, С.А. Чайчук, Д.Л. Чвора, Л.В. Черначук, С.Р. Чернописький, В.І. Чубко, О.В. Шабельянов, М.А. Шаповалов, О.В. Шарук, А.П. Шимків, О.Ю. Шленчак, Т.І. Шолудько, А.В. Ягенський, І.Ц. Янковська

Автори статті висловлюють спеціальну подяку 27 обласним кардіологам, які взяли участь у зборі та аналізі даних реперфузійної терапії в Україні:

С.А. Андрієвська, Обласна лікарня, Одеса; І.П. Батог, Чернігівська міська лікарня № 2; К.Є. Вакуленко, Обласна клінічна лікарня, Полтава; В.В. Васильківський, Обласна лікарня, Хмельницький; Л.Л. Верищук, В.С. Підлісна, Обласна лікарня, Рівне; Н.М. Вівчар, Міська лікарня № 2, Тернопіль; В.М. Галаган, О.В. Ільчишина, Обласна клінічна лікарня, Житомир; О.М. Гуленко, Обласний діагностичний центр, Дніпро; О.Г. Дубчак, Обласна клінічна лікарня, Київ; С.В. Журба, Обласний кардіодиспансер, Черкаси; Л.М. Кізіма, Кіровоградський обласний кардіологічний диспансер, Кропивницький; Л.В. Кушнір, Олександрівська лікарня, Київ; І.Є. Маковейчук, Чернівецький обласний кардіодиспансер; Я.В. Малиновський, С.Г. Подлужний, Обласний кардіодиспансер, Запоріжжя; І.М. Марцовенко, КУ Сумської обласної ради «Сумський обласний кардіологічний диспансер»; О.В. Москаленко, М.В. Стратієнко, Обласний кардіодиспансер, Херсон; С.С. Павлик, Обласний кардіологічний центр, Львів; Л.В. Распутіна, С.В. Шершун, КЗ «ВРЦРП», Вінниця; С.Д. Саламатін, Обласна клінічна лікарня, Луцьк; С.А. Серік, Обласна лікарня, Харків; Р.І. Соскіда, Закарпатський кардіодиспансер, Ужгород; А.В. Шабельянов, Обласна клінічна лікарня, Миколаїв; В.М. Якимчук, Обласна клінічна лікарня, Івано-Франківськ.

Література

- Osaulenko OH, editor. Statystychnyi zbirnyk «Rehiony Ukrainy 2013». Kyiv: Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy; 2014. 534 s. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Register of percutaneous coronary interventions. Are changes for 2015–2018 a casual splash of activities or system transformations? Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2019;3:12-33. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Registry of percutaneous coronary intervention: first results of the analysis. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2013;3:7-19. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Percutaneous Coronary Interventions Registry: comparative analysis of 2014–2015 years. The dynamics of regional reperfusion networks in Ukraine. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2016;3:14-34. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Percutaneous Coronary Interventions Registry: an expanded comparative analysis of the results in 2016 year. Reperfusion paradox in Ukraine. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2017;3:14-31. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Register of percutaneous coronary interventions: expanded comparative analysis of results of 2016 and 2017. From reperfusion paradox to decrease of mortality. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2018;3:9-27. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Percutaneous Coronary Interventions Registry: advanced comparative analysis, reperfusion therapy in Ukraine, Survey PCI – 2015. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2015;3:7-29. Ukrainian.
- Sokolov MYu. Percutaneous Coronary Interventions Registry: advanced comparative analysis 2012–2013. Sertse i sudyny [Heart & vessels]. 2014;3:7-20. Ukrainian.
- Barbato E, Noc M, Baumbach A, Dudek D, Bunc M, Skolidis E, Banning A, Legutko J, Witt N, Pan M, Tilsted HH, Nef H, Tarantini G, Kazakiewicz D, Huculeci R, Cook S, Magdy A, Desmet W, Cayla G, Vinereanu D, Voskuil M, Goktekin O, Vardas P, Timmis A, Haude M. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. Eur Heart J. 2020 Jul 14;41(27):2579-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa475>.
- Baz JA, Pinar E, Albarr6n A, Mauri J; Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 17th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990–2007). Rev Esp Cardiol. 2008 Dec;61(12):1298-314. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)60057-8](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)60057-8).
- Brocco S, Fedeli U, Schievano E, Milan G, Avossa F, Visentin C, Alba N, Olivari Z, Di Pede F, Spolaore P. Effect of the new diagnostic criteria for ST-elevation and non-ST-elevation acute myocardial infarction on 4-year hospitalization: an analysis of hospital discharge records in the Veneto Region. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006 Jan;7(1):45-50. <https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000199787.45940.68>.
- Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L, Mafri A, Ottani F, Bolognese L, De Servi S, Boccanelli A, Maggioni AP, Chiarella F; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J. 2006 Feb;27(4):393-405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi557>.
- Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J. National Registry of Acute Coronary Syndromes: results of the hospital phase in 2002.

- Rev Port Cardiol. 2004 Oct;23(10):1251-72.
14. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV Jr, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, Weaver WD, Lambrew CT, French WJ, Peterson ED, Rogers WJ. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1035-44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.029>.
 15. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KA, Brieger D, Steg PG, Gurfinkel E, Dedrick R, Gore JM. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2009 Mar 1;103(5):598-603. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.038>.
 16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
 17. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slangy J, Weber HS, Huber K; Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2398-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.586198>.
 18. Keeley EC, Boura JA, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12113-7).
 19. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van' T Hof A, Weidinger F, Janzon M, Nörsgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention*. 2009; 5:299-309.
 20. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noč M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabatij M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014 Aug 1;35(29):1957-70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf529>.
 21. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W; European Society of Cardiology. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(12):1169-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi238>.
 22. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S; Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2285-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl196>.
 23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
 24. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Räihd P, Kärjä-Koskenkari P, Mähönen M, Niemelä M, Kuulasmaa K, Palomäki P, Mustonen J, Lehtonen A, Arstila M, Vuorenmaa T, Lehto S, Miettinen H, Torppa J, Tuomilehto J, Kesäniemi YA, Pyörälä K, Salomaa V. The validity of the Finnish Hospital Discharge Register and Causes of Death Register data on coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Apr;12(2):132-7. <https://doi.org/10.1097/00149831-200504000-00007>.
 25. Tousek P, Tousek F, Horak R, Cervinka P, Rokyta R, Pehl L, Jarkovsky J, Widimsky P, et al on behalf of the Czech investigators. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the «reperfusion network» of different hospital types in the Czech Republic: Results of the CZECH Evaluation of acute Coronary syndromes in Hospitalized patients (CZECH) Registry. *Intern J Cardiol*. 2007; 119:212-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.013>.
 26. Pipilis A, Andrikopoulos G, Lekakis J, Kalantzi K, Kitsiou A, Toli K, Floros D, Gaita D, Karalis I, Dragomanovits S, Kalogeropoulos P, Synetos A, Koutsogiannis N, Stougiannos P, Antonakoudis C, Goudevenos J; HELIOS group. Outcome of patients with acute myocardial infarction admitted in hospitals with or without catheterization laboratory: results from the HELIOS registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Feb;16(1):85-90. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32831e954e>.
 27. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.

28. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions – the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(8):804-47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi138>.
29. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>.
30. Suessenbacher A, Doerler J, Alber H, Aichinger J, Altenberger J, Benzer W, Christ G, Globits S, Huber K, Karnik R, Norman G, Siostrzonek P, Zenker G, Pachinger O, Weidinger F. Gender-related outcome following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: data from the Austrian Acute PCI Registry. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2):271-6. <https://doi.org/10.4244/eijv4i2a47>.
31. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2909-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn416>.
32. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, S'ásek J, Formánek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):94-104. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00468-2](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00468-2).
33. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. Stent 4 Life. Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention*. 2009 Mar;4(5):555, 557.
34. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinceva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenström U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):943-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp492>.
35. Widimsky P, Zelízko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M; CZECH investigators. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the «reperfusion network» of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*. 2007 Jul 10;119(2):212-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.036>.
36. Ando H, Yamaji K, Kohsaka S, Ishii H, Wada H, Yamada S, Sawano M, Inohara T, Numasawa Y, Ikari Y, Amano T; J-PCI Registry Investigators. Japanese Nationwide PCI (J-PCI) Registry Annual Report 2019: patient demographics and in-hospital outcomes. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022 Apr;37(2):243-247. <https://doi.org/10.1007/s12928-021-00832-0>.
37. Di Serafino L, Esposito G. May FFR-guided PCI save lives?: Commentary on: «Clinical impact of FFR-guided PCI compared to angio-guided PCI from the France PCI registry». *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 Jul;100(1):49-50. <https://doi.org/10.1002/ccd.30310>.
38. Caldonazo T, Kirov H, Riedel LL, Gaudino M, Doenst T. Comparing CABG and PCI across the globe based on current regional registry evidence. *Sci Rep*. 2022 Dec 22;12(1):22164. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25853-4>.
39. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, Macaya F, Bianco M, Mori R, Biolè CA, Boi A, Bettari L, Rolfo C, Ferrari F, Annibali G, Scappaticci M, Pavanani M, Barbero U, Buccheri D, Cavallino C, Lombardi P, Bernelli C, D'Ascenzo F, Infantino V, Gambino A, Cinconze S, Rognoni A, Montagna L, Porto I, Musumeci G, Escaned J, Varbella F; DISCO Collaborators. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *Eur Heart J*. 2021 Aug 31;42(33):3161-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab372>.
40. Kayaert P, Coeman M, Hanet C, Claeys MJ, Desmet W, De Pauw M, Haine S, Taeymans Y. Practice and long-term outcome of unprotected left main PCI: real-world data from a nationwide registry. *Acta Cardiol*. 2022 Feb;77(1):51-8. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1876402>.
41. Sintek M, Coverstone E, Bach R, Zajarias A, Lasala J, Kurz H, Kennedy K, Singh J. Excimer Laser Coronary Angioplasty in Coronary Lesions: Use and Safety From the NCDR/CATH PCI Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Jul;14(7):e010061. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010061>.
42. Duband B, Souteyrand G, Clerc JM, Chassaing S, Fichaux O, Marcollet P, Deballon R, Roussel L, Pereira B, Collet JP, Commeau P, Cayla G, Koning R, Motreff P, Benamer H, Rangé G. Prevalence, Management and Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for Coronary In-Stent Restenosis: Insights From the France PCI Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023 Jul;52:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.02.006>.
43. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Høfsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Køber L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Jüni P, Engström T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):180-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy812>.

Registry of percutaneous coronary interventions: changes over recent years (2010–2022)

M.Yu. Sokolov¹, I.V. Danylchuk², D.I. Besh³, A.I. Klantsa⁴, V.O. Kolesnyk⁵, O.I. Rafalyuk⁶, V.M. Salo⁷, S.V. Salo⁸, L.V. Sorokhney⁹, S.M. Furkalo¹⁰

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Vinnytsia Regional Clinical Medical Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia, Ukraine

³ Lviv Regional Clinical Medical Diagnostic Cardiology Center, Lviv, Ukraine

⁴ Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

⁵ Khmelnytskyi Regional Cardiovascular Center, Khmelnytskyi, Ukraine

⁶ Odesa Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

⁷ Communal Non-Commercial Enterprise «The First Territorial Medical Association of the city of Lviv»

⁸ M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁹ Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

¹⁰ National Institute of Surgery&Transplantology NAMS, Kyiv, Ukraine

In 2022, the number of coronary angiograms in Ukrainian clinics was 51 084, which is 27.6 % more than in 2019, the number of stented patients is 27 513 for all forms of coronary artery disease (scheduled and urgent patients), which is 19.7 % more than in 2019 year and 16 847 stenting were performed in STEMI patients in the first day from the onset of symptoms, which is 12.9 % more than in 2019.

During the period of the Register operation, the fact of creation of 66 reperfusion centers was recorded, which are the main part of Regional Reperfusion Networks (RRN) and strive to function in accordance with national unified protocols for the treatment of STEMI, NSTEMI and stable coronary syndromes.

Today, the distribution of patients by time from the onset of symptoms to mechanical reperfusion in Ukraine is distributed as follows: in the first 12 hours from the onset of STEMI symptoms, 85 % are present (15 % are «late» patients who are hospitalized at 12–24 hours from the onset of symptoms or later, often requiring urgent coronary angiography and possibly primary stenting). Patients arriving in the «ideal» period for reperfusion (in the first 2 hours) is about 15 %, the largest group of STEMI patients who arrived at the clinic in the first 2–4 hours from the onset of symptoms is 30 %, and the number of patients with AMI in the period of 4–6 hours from the onset of symptoms, the average is 25 %, and the 6–12-hour group completes the analysis by 15 %, respectively.

The number of procedures in STEMI patients increased annually, which led to a decrease in hospital mortality in reperfusion centers (55–60 % of patients in catheterization laboratories in Ukraine are STEMI patients) to an average of 4.7 %, and in the general group of AMI in Ukraine to 12.3 %. Unfortunately, 40–45 % of patients are currently hospitalized in clinics without the possibility of primary stenting.

A ten-year observation of the dynamics of primary stenting revealed changes, which we called the «reperfusion paradox», which occurred in 2015–2016, which fully confirmed the correct vector of technology development and determined the trend of its development. This phenomenon is the beginning of a natural decrease in the number of fibrinolytic procedures from 27 % (2010 year) to 4.6 % (2021 year), respectively, and an increase in the number of primary procedures in STEMI patients from 4.0 % (2010 year) to 56.4 % (2022 year), which is quite natural and confirms the processes of active development and systemic transformations in interventional cardiology in Ukraine and around the world.

As a result, it was found that we have increased 17 times the number of primary percutaneous interventions per million population over the last decade, while European countries have increased the number of similar procedures by only 14 %. This fact indicates the correct direction of development and the speed of movement in this direction.

Key words: registry of percutaneous coronary interventions, coronary angiography, coronary stenting, primary percutaneous intervention, STEMI, reperfusion paradox.

УДК 616.127-005.8-036.7-06+612.176 «364»
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.3445>

Діагностичне значення клініко-інструментальних та гематологічних показників у передбаченні ускладнень госпітального періоду гострого інфаркту міокарда в умовах дії стрес-асоційованих факторів воєнного часу

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, Д.В. Хомяков

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

Мета роботи – оцінити особливості динаміки та діагностичне значення клініко-інструментальних та гематологічних показників у передбаченні ускладнень госпітального періоду гострого інфаркту міокарда (ГІМ) під час воєнного стану, розробити систему прогнозування госпітального перебігу захворювання в пацієнтів в умовах дії стрес-асоційованих факторів воєнного часу.

Матеріали і методи. Обстежено когорту хворих із ГІМ ($n=133$, 77,4 % чоловіків, середній вік ($61,8\pm 0,9$) року). Частина хворих (група 1, $n=87$) було госпіталізовано з лютого до травня 2019 року, іншу частину (група 2, $n=46$) – в період з 24 лютого 2022 року до березня 2023 року протягом перших 24 год від розвитку симптомів захворювання (середній час надходження ($5,2\pm 0,4$) год). Групи було порівнянні за клініко-анамнестичними та лабораторними показниками першої доби.

Результати та обговорення. Встановлено, що під час бойових дій хворі з ГІМ надходять до стаціонару пізніше, мають більше цереброваскулярних хвороб, більшу кількість значущих коронарних стенозів, вищу частоту скорочень серця (ЧСС), ШОЕ, рівні тригліцеридів, лейкоцитів (зокрема лімфоцитів та моноцитів), тромбоцитів (із нижчими показниками їх негомогенності за розміром), у більшості випадків курять, мають гірші результати інвазивного лікування за шкалами TIMI та MVG. Надалі в групі хворих, які лікувалися під час воєнного стану, було оцінено інформативність вихідних вітальних даних, показників загального аналізу крові та маркерів запалення для передбачення ризику ускладненого перебігу госпітального періоду (розвиток кардіальної смерті, гострої серцевої недостатності, шлуночкові тахіаритмії, тромбоз стента, гостре порушення функції нирок, запальні ускладнення, рецидив ГІМ/стенокардії). Предикторами ускладненого перебігу ГІМ під час воєнного стану є такі показники при надходженні у стаціонар: ЧСС > 70 за 1 хв, ШОЕ > 10 мм/год, рівень глюкози $> 8,5$ ммоль/л, лейкоцитів $> 13 \cdot 10^9$ /л, лімфоцитів $> 2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитів $> 270 \cdot 10^9$ /л, великих (> 12 фл) тромбоцитів < 27 %, тригліцеридів $> 1,3$ ммоль/л, а також критерії, сформовані на основі цих показників. Створена 6-компонентна шкала (ЧСС, ШОЕ, рівні глюкози, лейкоцитів, лімфоцитів та тромбоцитів) для визначення ризику небажаного перебігу ГІМ у хворих у воєнний час має площу під ROC-кривою 0,87 (для значень > 30 ум. од. відносний ризик (BP) 6,39 (2,16–18,9), $p<0,0001$). Ці предиктори є специфічними для стрес-обумовленого впливу воєнного стану і не є інформативними у хворих із ГІМ в мирний час.

Висновки. На тлі воєнних дій і воєнного стану перебіг ГІМ в пацієнтів у госпітальний період погіршується, що асоціюється із підвищенням ЧСС, ШОЕ, рівня глюкози, лейкоцитів, лімфоцитів, тригліцеридів, тромбоцитів зі зниженням

Шумаков Олександр Валентинович, к. мед. н.,
наук. співр. відділу реанімації та інтенсивної терапії
ORCID 0000-0002-1427-2344
E-mail: o.shumakov02@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 6 лютого 2024 року

Shumakov Oleksandr Valentynovych, PhD,
researcher of department of resuscitation and intensive care
ORCID 0000-0002-1427-2344
E-mail: o.shumakov02@gmail.com

Received 06.02.2024

їхньої негомогенності за розміром. З огляду на ці особливості можна передбачити ризик ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ у воєнний час під дією стрес-асоційованих факторів середовища.

Ключові слова: воєнний час, стрес, інфаркт міокарда, госпітальний перебіг, оцінка ризику, лейкоцити, клітинний імунітет.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених та небезпечних нозологічних одиниць серед серцево-судинних захворювань [17]. Найтяжчим проявом ІХС є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який зазвичай виникає внаслідок тромботичної оклюзії атеросклеротично ураженої коронарної артерії, що призводить до тривалого припинення кровоплину у відповідній ділянці міокарда [7]. В умовах тривалого воєнного стану людина піддається впливу багатьох стресорних факторів, серед яких є постійне відчуття небезпеки для здоров'я та життя під впливом регулярних повітряних тривог, атак ракет і дронів, втрат особистого майна, розділення сімей, невпевненість у майбутньому, соціальний та побутовий дискомфорт, економічний стрес [18]. Усе це призводить до відповідних зрушень в адаптаційних системах організму людини. Перш за все це стосується стрес-адаптаційного механізму – ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), основними модераторами якої є гіпофіз та гіпоталамус, а головним ефектором – наднирники, які виробляють компоненти РААС, катехоламіни та кортикостероїди. Типовими проявами подібних зрушень на рівні організму є збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), підвищення артеріального тиску (АТ) та рівня глюкози крові [14, 15]. Тривала експозиція на організм людини стрес-асоційованих чинників (зокрема із розвитком депресивного стану) значною мірою впливає на систему імунітету, порушуючи її роботу [3].

Поеднання у хворих із ГІМ гострого (спричиненого інфарктом) та хронічного стресу (на тлі воєнного часу), окрім небажаного впливу на загоєння інфарктної ділянки, здатне вплинути на традиційний для ГІМ профіль діагностичних маркерів ускладненого перебігу захворювання, змінюючи прогностичну інформацію, яку вони несуть [1].

Підвищення загального рівня лейкоцитів крові пов'язане зі збільшенням частоти розвитку ускладнень у хворих із ГІМ [5], проте різні субпопуляції лейкоцитів можуть відігравати протилежні ролі в патогенезі на різних етапах розвитку ГІМ, що обмежує інформативність цього показника. Так, зростання кількості активованих нейтрофільних гранулоцитів пов'язане зі збільшенням розміру інфарктного ураження [11]. Проте лімфоцити як

елементи адаптивної імунної системи можуть зменшити активність запалення [16].

Тому з огляду на складний патерн поведінки різних субпопуляцій лейкоцитів та тромбоцитарної ланки за умов ГІМ були створені індекси, які враховують ці співвідношення. Зокрема, це показник neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), який виявився більш інформативним за показник загальної кількості лейкоцитів у прогнозуванні ризику гострого тромбозу стента, надаючи додаткову інформацію до широко вживаних шкал ризику [6, 8]. Це стосується також тромбоцитарних показників та їхніх комбінацій у відповідних індексах – зокрема, PLR (тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення, або thrombocyte-to-lymphocyte ratio), а також показники негомогенності тромбоцитів за розміром: PDW – ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом (фл або %) та P-LC – кількість (С, · 10⁹/л) або відсоток (R, %) великих (> 12 фл), «незрілих» тромбоцитів [2, 4].

У контексті воєнного стану важливо виділити особливості перебігу ГІМ під впливом відповідних стрес-асоційованих факторів, а також визначити прості та надійні маркери ризику ускладненого перебігу хвороби, які будуть враховувати зміни в організмі людини, притаманні розвитку ГІМ під час воєнного стану.

Мета роботи – оцінити особливості динаміки та діагностичне значення клініко-інструментальних та гематологічних показників у передбаченні ускладнень госпітального періоду в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда під час воєнного стану, розробити систему прогнозування госпітального перебігу хвороби в умовах дії стрес-асоційованих факторів воєнного часу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 133 хворих із діагнозом ГІМ, яких було госпіталізовано у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» протягом перших 24 год від розвитку симптомів гострого коронарного синдрому з елевацією ST (середній час надходження (5,2±0,4) год). ГІМ діагностували на підставі клінічних, елек-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів із гострим інфарктом міокарда за станом коронарних судин, результатами черезшкірного коронарного втручання та клініко-лабораторними показниками першої доби захворювання

Показник	Група 1 (M±m)	Група 2 (M±m)	p
Кількість стенозів 70+, %	1,55±0,08	1,84±0,14	0,087
Стентування, % (n)	89,7 (78)	80,4 (37)	0,206
MBG* 2–3, % (n)	81,6 (71)	73,9 (34)	0,417
TIMI GRADE 2–3, % (n)	92,0 (80)	80,4 (37)	0,054
TIMI GRADE, бали	2,57±0,11	2,15±0,15	0,033
MBG 0–1 та TIMI GRADE 0–1, % (n)	4,6 (4)	15,2 (7)	0,041
Загальний холестерин, ммоль/л	5,58±0,17	5,50±0,18	0,742
Холестерин ліпопротеїдів невисокої щільності, ммоль/л	4,20±0,13	4,04±0,17	0,453
Тригліцериди, ммоль/л	1,53±0,10	1,87±0,10	0,017
Глікований Hb, %	6,81±0,19	6,23±0,25	0,081
ЧСС при надходженні за 1 хв	75,4±1,93	82,5±2,87	0,047

* Шкала Myocardial Blush Grade.

трокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [9]. Частина хворих (група 1) було госпіталізовано з лютого до березня 2019 року (n=87), іншу частину (група 2, n=46) – в період з 24 лютого 2022 року до березня 2023 року (після початку агресії російської федерації). Серед обстежених було 77,4 % чоловіків, вік хворих становив 39–86 років (середній вік (61,8±0,9) року), анамнез ІХС мали 26,3 % хворих, гіпертонічну хворобу (ГХ) – 75,9 %, цукровий діабет 2-го типу (ЦД) – 15,8 %, 40,6 % хворих були курцями, у 87 % хворих було проведено інтервенційне втручання (стентування – у 84 %).

Усі пацієнти дали згоду на проведення обстежень протягом стаціонарного лікування, зокрема на клінічне спостереження, біохімічні та гематологічні лабораторні аналізи, електро- та ехокардіографію тощо. У дослідження не залучали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, важкою анемією. Відповідно до рекомендацій усі хворі отримували стандартну терапію, а саме: бета-блокатори (90,2 %), антикоагулянти (94,7 %), подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота – 94,7 %, тикагрелор – 88 %, клопідогрель – 12 %), статини (97,7 %), блокатори ангіотензинперетворювального ферменту/рецепторів ангіотензину II (89,5 %), еплеренон (52,6 %), кардіопротектори

(триметазидин – 92,5 %, водорозчинна форма кверцетину – 94,7 %), блокатори протонної помпи (93,2 %), за потребою – нітрати (19,5 %), діуретики (18 %), антагоністи кальцію (11,3 %), аміодарон (9 %), протидіабетичні засоби (16,5 %), нові оральні антикоагулянти (6 %).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна – Вітні та Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона (для випадків нормального розподілу) і Спірмена (для випадків ненормального розподілу), тест ксі-квадрат та точний тест Фішера, обчислення відносного ризику (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ), показники чутливості, специфічності, позитивної передбачувальної цінності (ППЦ) та негативної передбачувальної цінності (НПЦ) тесту. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використали методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно з результатами порівняльної характеристики хворих груп 1 та 2, хворі суттєво не відрізнялись за віком, кількістю чоловіків, частотою

Таблиця 2

Результати загального гематологічного аналізу крові пацієнтів із гострим інфарктом міокарда у першу добу

Показник	Група 1 (M±m)	Група 2 (M±m)	p
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	11,8±0,4	13,1±0,7	0,099
Моноцити, · 10 ⁹ /л	0,30±0,02	0,79±0,07	<0,001
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	1,75±0,11	2,18±0,18	0,062
Гранулоцити, · 10 ⁹ /л	9,74±0,40	10,0±0,6	0,736
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	243,6±7,8	276,7±11,4	0,02
Ширина розподілу тромбоцитів за розміром, PDW %	38,8±0,4	34,0±1,5	<0,005
Відсоток великих тромбоцитів (>12 fl), P-LCR	28,2±0,8	28,3±1,1	0,932
ШОЕ, мм/год	8,79±0,92	12,9±1,8	0,045

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

інсульту, периферійного атеросклерозу, перенесеного в минулому Q-інфаркту. Також групи не відрізнялись за частотою передньої локалізації інфаркту. Натомість хворі групи 2 надходили до стаціонару пізніше (у групі 1 через (4,29±0,40) год і у групі 2 – (7,04±0,95) год, $p<0,05$), мали дещо менший індекс маси тіла (відповідно (29,8±0,6) і (28,3±0,7) кг/м², $p<0,1$), з них більший відсоток мали в анамнезі ІХС (відповідно 18,4 і 41,3 %, $p=0,01$) та були курцями (відповідно 33,3 і 54,3 %, $p<0,05$). Водночас у хворих групи 1 спостерігали тенденція до збільшення частоти ЦД (відповідно 19,5 і 8,7 %, $p<0,1$) та ГХ (відповідно 80,5 і 67,7 %, $p<0,1$).

Порівняльну характеристику хворих груп 1 та 2 за станом коронарних судин, результатами черезшкірного коронарного втручання та лабораторними й клінічними показниками першої доби ГІМ наведено в *табл. 1*.

За результатами порівняння (*табл. 1*) хворі групи 2 мали в середньому більшу кількість значно (70+) стенозованих коронарних судин, ніж хворі групи 1 (за однакової загальної кількості стенозів), проте суттєвих розбіжностей за реперфузійними заходами не було. Натомість у групі 2 реєстрували нижчу ($p<0,05$) ефективність відновлення магістрального коронарного кровоплину після проведення первинного коронарного втручання за показником середнього балу за шкалою ТІМІ ((2,57±0,11) бала в групі 1 і (2,15±0,15) бала у хворих групи 2) на тлі тенденції до меншої частоти відновлення епікардіального кровоплину 2–3 балів за ТІМІ (92,0 % в групі 1 і 80,4 % в групі 2, $p<0,1$). За оцінкою міокардіального кровоплину згідно з

Myocardial Blush Grade розбіжності між групами не було, проте в групі 2 частіше реєстрували поєднання недостатнього відновлення магістрального епікардіального та міокардіального кровоплину (4,6 % в групі 1 і 15,2 % в групі 2, $p<0,05$). Серед лабораторних показників на першу добу ГІМ в групі хворих, госпіталізованих під час воєнного стану, спостерігали вищі рівні тригліцеридів ((1,53±0,10) ммоль/л у хворих групи 1 і (1,87±0,09) ммоль/л у хворих групи 2; $p<0,05$). До того ж рівень глікованого гемоглобіну мав тенденцію до підвищення у 1 групі хворих, які захворіли у мирний час ((6,81±0,19) % у хворих групи 1 і (6,23±0,25) % у хворих групи 2; $p<0,1$). Водночас у першу добу ГІМ досліджувані групи 1 та 2 не відрізнялись за показниками рівня гемоглобіну (відповідно (143,6±1,6) і (140,6±2,4) г/л), креатиніну ((114,1±2,9) і (111,0±11,7) мкмоль/л), білірубину ((14,9±0,6) і (17,1±0,9) мкмоль/л), загального холестерину ((5,58±0,17) і (5,50±0,18) ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів невисокої щільності ((4,20±0,13) і (4,04±0,17) ммоль/л), глюкози ((8,42±0,31) і (8,47±0,35) ммоль/л), максимального рівня тропоніну I ((5,83±4,08) і (8,51±2,15) нг/л) та С-реактивного протеїну ((12,5±2,7) і (13,5±5,8) нг/л). Серед показників клінічного стану у першу добу ГІМ у хворих групи 2 реєстрували вищу ЧСС ((75,4±1,93) за 1 хв у хворих групи 1 і (82,5±2,87) за 1 хв у хворих групи 2; $p<0,05$), тоді як не було розбіжностей між групами за показниками АТ та сатурації кисню у крові (SpO₂).

У першу добу зразок крові для виконання загального гематологічного аналізу крові (ЗАК) брали одразу ж при надходженні пацієнта в стаці-

Таблиця 3

Порівняльна характеристика ускладнень госпітального перебігу пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

Показник	Група 1 (n=87)		Група 2 (n=46)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ГЛШН 1-ша доба	23	26,4	11	23,9	0,884
ГЛШН після 3-ї доби	10	11,5	10	21,7	0,205
Розвиток КШ	10	11,5	6	13	0,963
Фібриляція шлуночків	3	3,4	6	13	0,050
Шлуночкові тахіаритмії	5	5,7	2	4,3	0,621
Тромбоз стента	3	6,5	0	0	<0,1
Смерть	4	4,6	5	10,9	0,157
Смерть або ускладнення	14	16,1	15	32,6	0,048

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність, КШ – кардіогенний шок.

онар. В усіх випадках це відбувалося до проведення інвазивних втручань, якщо хворому їх проводили, а також до очікуваної дії препаратів, які призначали в стаціонарі. Результати ЗАК наведені в *табл. 2*.

Хворі групи 2 у першу добу ГІМ мали вищий рівень моноцитів $((0,30 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ у хворих групи 1 і $(0,79 \pm 0,07) \cdot 10^9/\text{л}$ у хворих групи 2; $p < 0,001$), ШОЕ (відповідно $(8,79 \pm 0,92)$ і $(12,9 \pm 1,8)$ мм/год; $p < 0,05$), а також тенденцію до підвищення рівня лімфоцитів $((1,75 \pm 0,11)$ і $(2,18 \pm 0,18) \cdot 10^9/\text{л}$; $p = 0,06$) та лейкоцитів $((11,8 \pm 0,4)$ і $(13,1 \pm 0,7) \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,1$). Також в групі 2 спостерігали вищий рівень тромбоцитів $((243,6 \pm 7,8) \cdot 10^9/\text{л}$ у хворих групи 1 і $(276,7 \pm 11,4) \cdot 10^9/\text{л}$ у хворих групи 2; $p = 0,02$), тоді як значно більшу ширину розподілу тромбоцитів за розміром спостерігали у хворих групи 1 (відповідно $(38,8 \pm 0,4)$ і $(34,0 \pm 1,5)$ %; $p = 0,005$).

Надалі всі хворі обох груп спостерігалися протягом госпітального періоду лікування (в середньому 11 діб). Враховували розвиток кардіальної смерті та таких ускладнень, як гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН), шлуночкові тахіаритмії, тромбоз стента, гостре порушення функції нирок, рецидив ГІМ/стенокардії (*табл. 3*).

У першу добу хворі досліджуваних груп не відрізнялись за частотою виникнення ГЛШН (яку спостерігали приблизно у чверті випадків в обох групах, $p = 0,88$). Цьому відповідає відсутність розбіжностей показників ехокардіографії: фракції викиду лівого шлуночка $((51,1 \pm 0,9)$ % у хворих групи 1 проти $(50,0 \pm 1,3)$ % у хворих групи 2; $p = 0,497$) та кінцеводіастолічного індексу об'єму лівого шлуночка (відповідно $(55,4 \pm 1,3)$ і $(54,0 \pm 1,7)$ мл/м²; $p = 0,514$). Протягом госпітального періоду

ГІМ ускладнення були зареєстровані у 15 (32,6 %) хворих групи 2 та у 14 (16,1 %) хворих групи 1 ($p < 0,05$), зокрема померли 5 (10,9 %) хворих групи 2 та 4 (4,6 %) хворих групи 1 ($p = 0,157$). Також частота розвитку фібриляції шлуночків була значущо вищою у хворих групи 2, ніж у групі 1 (відповідно 3,4 і 13,0 %; $p = 0,05$).

Отже, хворі з ГІМ під час воєнного стану мають більш ускладнений перебіг госпітального періоду захворювання ($p < 0,05$). Надалі з метою уточнення можливих чинників підвищеного ризику смерті чи госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ під час воєнного стану ми провели порівняльну оцінку інформативності кількісних показників першої доби ГІМ стосовно передбачення перебігу госпітального періоду захворювання – як у загальній групі, так і окремо в групах 1 та 2. Як критерій інформативності показників було використано площу під ROC-кривою (c-statistic, діапазон значень – від 0 до 1; якщо площа під кривою значно перевищує 0,50 – це свідчить про те, що збільшені значення показника є інформативними у передбаченні небажаного госпітального перебігу ГІМ; значення 0,7–0,8 вказують на добру інформативність; показники із площею під ROC-кривою 0,8–1,0 належать до високоінформативних показників, які можуть використовуватись самостійно в медичному тестуванні; значення нижчі за 0,50 вказують, відповідно, на зворотну інформативність показника) [12]. Крім того, оцінювали статистичну значущість для визначення групи ризику за допомогою кожного з показників (роздільними були оптимальні граничні значення для кожного показника). Результати аналізу представлені на *рис. 1*.

Як можна бачити з *рис. 1*, діагностичні властивості кількісних клініко-лабораторних показників у 1-шу добу ГІМ у передбаченні ускладненого госпітального перебігу захворювання в групах порівняння дуже відрізняються у хворих під час воєнного стану (група 2) порівняно з контрольною групою хворих (група 1). Так, у групі 1 інформативним у передбаченні небажаного госпітального перебігу хвороби було зниження рівня моноцитів, збільшення негомогенності тромбоцитів за показниками PDW % й P-LCR. У групі 2, навпаки, набуло інформативності збільшення ЧСС, загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, гранулоцитів, ШОЕ, а також зростання рівня глюкози, тригліцеридів. Також ми спостерігали значну розбіжність між групами за інформативністю показників кількості тромбоцитів і показників негомогенності тромбоцитів за розміром.

Надалі в групі хворих, яких було госпіталізовано під час воєнного стану, оцінено інформативність комбінацій із найбільш значущих із досліджених показників у передбаченні небажаного госпітального перебігу ГІМ (*рис. 2*).

На *рис. 2* представлені показники площі під ROC-кривою добутоків лейкоцитарних показників

(рівні як лейкоцитів загалом, так і окремо моноцитів, лімфоцитів та гранулоцитів) з іншим запальним маркером ЗАК (ШОЕ), а також клінічними показниками, які можуть свідчити про ступінь стресового стану (рівень глюкози, ЧСС) та стресумовлених зрушень тромбоцитарної ланки (рівень тромбоцитів). Встановлено, що потрійна комбінація рівнів лімфоцитів, ШОЕ та рівня глюкози мала найвищу інформативність (площа під кривою 0,8, тоді як добуток лише показників ШОЕ та глюкози у першу добу ГІМ у хворих під час воєнного стану мав дещо нижчий показник площі під кривою – 0,76) [13]. Більш детальна порівняльна характеристика діагностичних властивостей деяких відомих маркерів ризику у хворих із ГІМ та створених нами комплексних маркерів ризику у хворих із ГІМ під час воєнного часу наведена в *табл. 4*.

За наведеними результатами, певну інформативність, окрім збільшення кількості лейкоцитів ($p < 0,05$), мали інші маркери: підвищення ЧСС > 70 за 1 хв ($p < 0,05$), глюкози крові $> 8,6$ ммоль/л ($p < 0,01$), тригліцеридів $> 1,3$ ммоль/л ($p < 0,05$), ШОЕ > 10 мм/год ($p < 0,05$); досить високу інформативність (площа під кривою 0,71) мав показник P-LCR < 27 % ($p < 0,05$). Проте найбільшу діагнос-

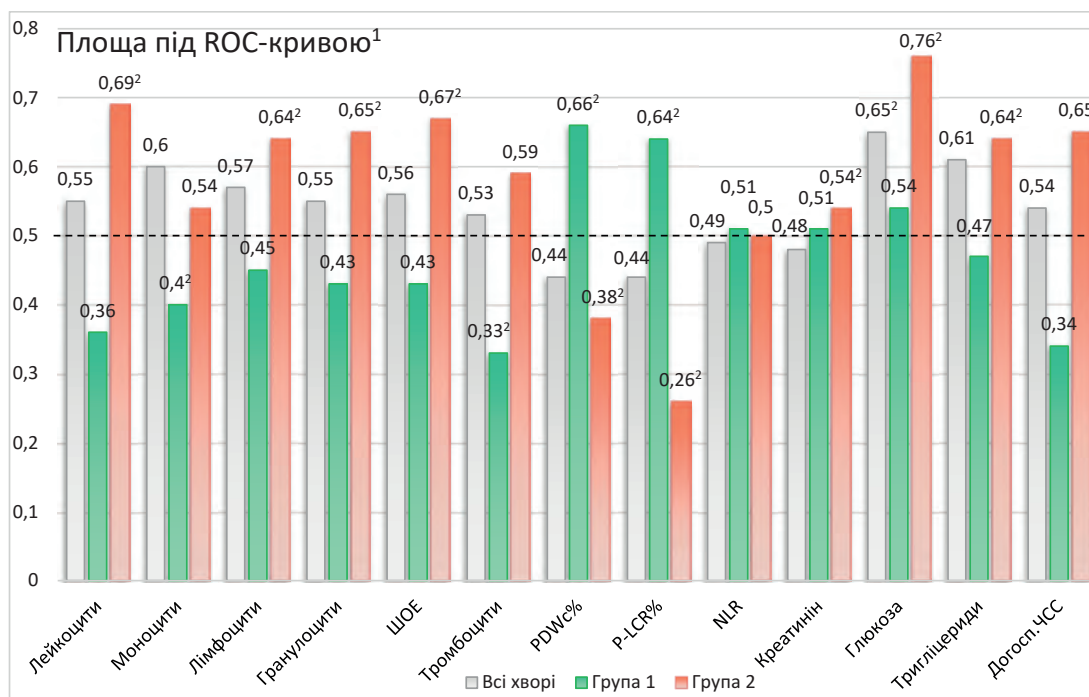


Рис. 1. Діагностичне значення кількісних клініко-інструментальних показників у 1-шу добу гострого інфаркту міокарда у передбаченні ускладненого госпітального перебігу захворювання в групах порівняння (1 – значне відхилення показника площі під ROC-кривою від 0,5 вгору означає інформативність більших значень показника, вниз – інформативність менших його значень; 2 – виділення групи ризику за цим показником є статистично значущим, $p < 0,05$).

Таблиця 4

Діагностичне значення комбінацій клініко-інструментальних показників у передбаченні госпітального перебігу у хворих із гострим інфарктом міокарда в період воєнного часу

Показник	Площа під ROC-кривою	Критерій	Чутливість, %	Специфічність, %	ВР (95 % ДІ)	p
Глюкоза крові, ммоль/л	0,76	>8,5	71	74	3,75 (1,39–10,14)	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	0,64	>1,3	93	37	4,88 (0,71–33,34)	<0,05
Догоспітальна ЧСС	0,66	>70	87	50	3,52 (0,93–13,27)	<0,05
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	0,69	>13	71,43	63,33	2,74 (1,01–7,42)	<0,05
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	0,59	>270	76,92	54,84	2,78 (0,88–8,73)	Тенд.
ШОЕ, мм/год	0,67	>10	57,14	74,19	2,42 (1,02–5,74)	<0,05
Лейкоцити × Глюкоза	0,78	>150	57	93	4,53 (2,06–9,98)	<0,001
Лейкоцити × ШОЕ × Глюкоза	0,79	>1500	64	90	4,80 (2,01–11,44)	<0,0005
Лімфоцити × ШОЕ × Глюкоза	0,80	>170	78	80	5,82 (1,89–17,90)	<0,0005
(Лімфоцити × ШОЕ × Глюкоза) / P-LCR	0,85	>5	90	70	11,0 (1,53–78,87)	<0,0005

ЧСС – частота скорочень серця; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

тичну цінність мали комбіновані показники. Так, добуток «Кількість лімфоцитів × ШОЕ × Рівень глюкози» мав такі діагностичні властивості: площа під ROC-кривою 0,80, значення більше ніж 170 ум. од. мали чутливість 79 %, специфічність – 80 %,

ППЦ – 65 %, НПЦ – 89 %, ВР 5,8 (1,9–17,9), $p < 0,0005$). Інформативність критерію, який враховує також знижену негомогенність тромбоцитів за розміром («Кількість лімфоцитів × ШОЕ × Рівень глюкози / P-LCR»), ще вища: площа під ROC-

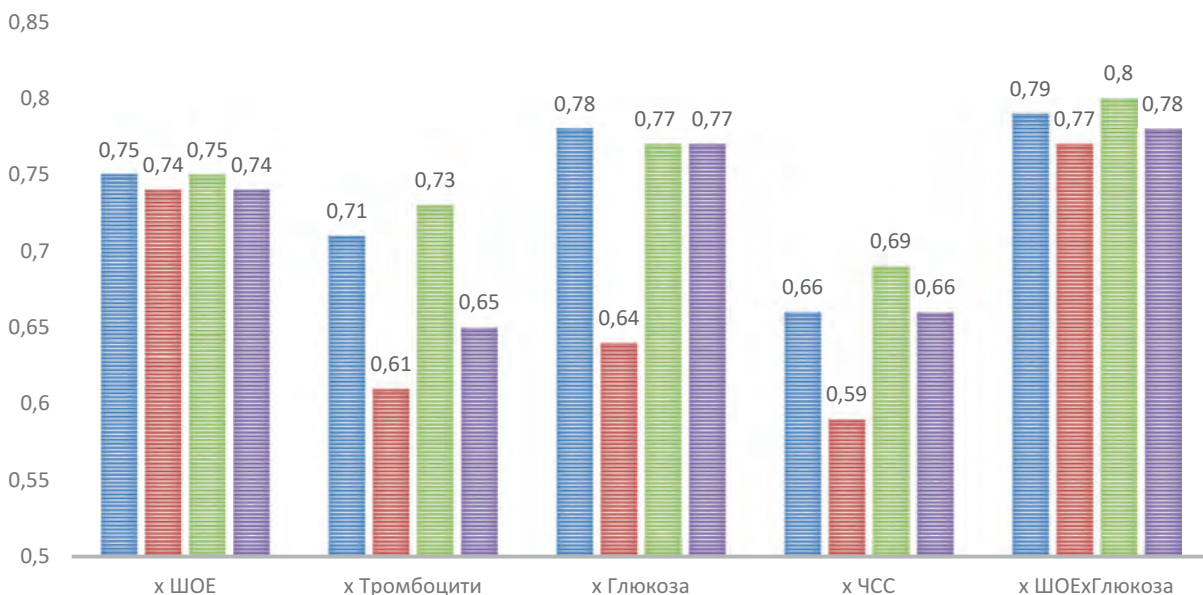
Площа під ROC-кривою¹

Рис. 2. Діагностичне значення комбінацій (добутків) кількісних клініко-інструментальних показників у 1-шу добу гострого інфаркту міокарда у передбаченні ускладненого госпітального перебігу захворювання. ¹ Значне відхилення показника площі під ROC-кривою від 0,5 вгору означає інформативність вищих значень показника.

Таблиця 5

Компоненти та вагові коефіцієнти шкали високого ризику ускладненого госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих під час воєнного стану

Показник у першу добу ГІМ	Критеріальне значення	Ваговий коефіцієнт
Рівень глюкози, ммоль/л	>8,5	17
Кількість лімфоцитів, $\cdot 10^9$ /л	>2	11
ШОЕ, мм/год	>10	10
Кількість лейкоцитів, $\cdot 10^9$ /л	>13	8
ЧСС при надходженні за 1 хв	>70	6
Кількість тромбоцитів, $\cdot 10^9$ /л	>270	3

ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ЧСС – частота скорочень серця.

кривою 0,85, значення більше ніж 5 ум. од. мали чутливість 90 %, специфічність – 70 %, ППЦ – 50 %, НПЦ – 95 %, ВР 11,0 (1,53–78,9), $p < 0,0005$).

З практичних міркувань (у реальній клінічній практиці не всі лікарняні аналізатори ЗАК здатні оцінювати негомогенність тромбоцитів за розміром), додатково до вже розроблених маркерів ризику у вигляді добуток, було розроблено шкалу ризику ускладненого госпітального

перебігу ГІМ («шкала госпітального ризику») у хворих під час воєнного стану. Шкала є адитивною моделлю, побудованою із 6 компонентів (рівень глюкози, кількість лімфоцитів, ШОЕ, загальна кількість лейкоцитів, ЧСС та кількість тромбоцитів) із розрахованими ваговими коефіцієнтами (які відповідають балам шкали). Компоненти шкали та вагові коефіцієнти наведені в *табл. 5*.

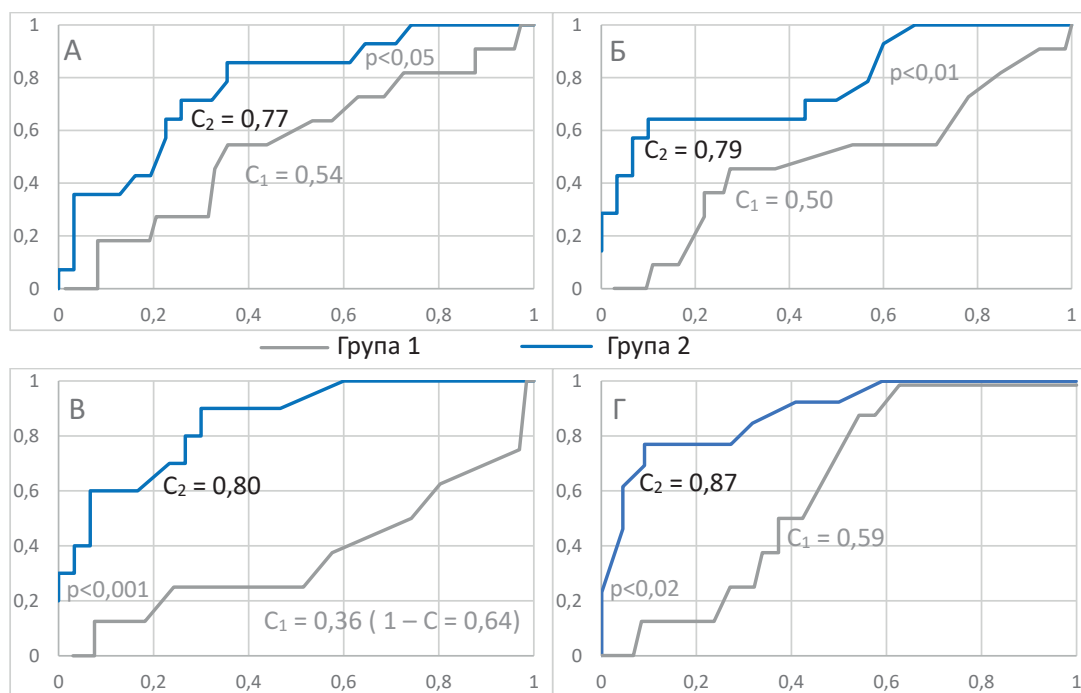


Рис. 3. Графіки ROC-кривих для: рівня глюкози (А), добутку «Кількість лейкоцитів \times ШОЕ \times Рівень глюкози» (Б), добутку «Кількість лімфоцитів \times ШОЕ \times Рівень глюкози / P-LCR» (В) та для 6-компонентної (рівень глюкози, кількість лімфоцитів, ШОЕ, кількість лейкоцитів, частота скорочень серця та кількість тромбоцитів) шкали (Г), які демонструють інформативність цих маркерів у прогнозуванні ускладненого госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда у воєнний час (група 2) порівняно з мирним часом (група 1); C – площа під ROC-кривою (c-statistic) для групи 1 (C1) та групи 2 (C2).

Ускладнений госпітальний перебіг ST-ГКС

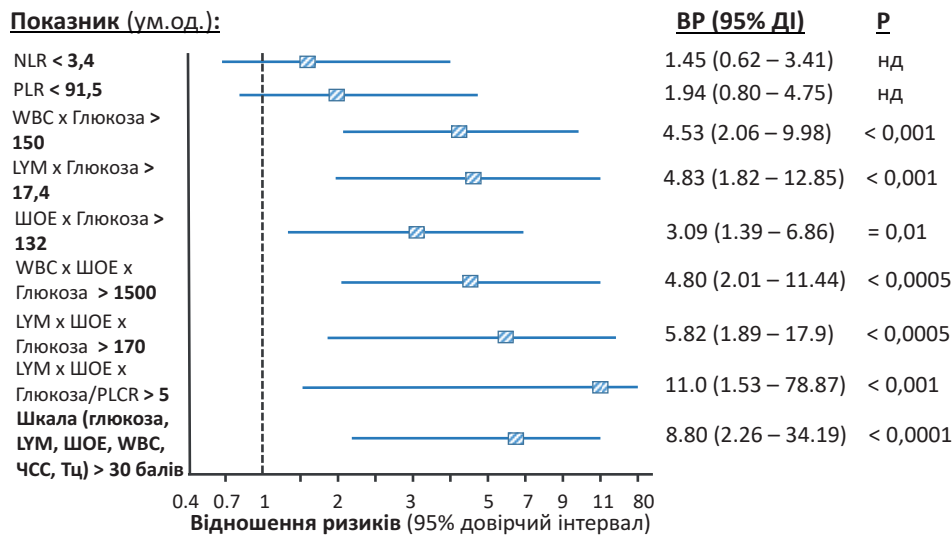


Рис. 4. Показники відношення ризиків у прогнозуванні небажаного госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда у воєнний час для розроблених нами клініко-лабораторних критеріїв.

У процесі розробки нам вдалося досягти таких показників інформативності шкали: площа під ROC-кривою 0,87, значення більше ніж 30 ум. од. мали чутливість 76,9 %, специфічність – 91,0 %, ППЦ – 83,3 %, НПЦ – 87,0 %, ВР 6,39 (2,16–18,9), $p < 0,0001$. Приклади ROC-кривих (для рівня глюкози, добутку «Кількість лейкоцитів × ШОЕ × Рівень глюкози», добутку «Кількість лімфоцитів × ШОЕ × Рівень глюкози / P-LCR» та для 6-компонентної шкали) наведені на рис. 3А і 3Б. Результати порівняння інформативності шкали та інших маркерів ризику наведені на рис. 4.

Отримані дані (див. рис. 4) свідчать, що у хворих із ГІМ під час воєнного стану інформативність раніше відомих маркерів ризику NLR та PLR була низькою. Однак треба зазначити, що хворі із подальшим ускладненим перебігом хвороби в середньому надходили до стаціонару через $(5,4 \pm 1,02)$ год від початку захворювання (проти $(7,83 \pm 1,29)$ год у хворих з неускладненим госпітальним перебігом ГІМ; $p = 0,158$). Тому строки надходження не могли вплинути на ступінь активації прозапальних факторів у цих хворих, і отже, змінити діагностичну значущість маркерів запалення.

ОБГОВОРЕННЯ

У роботі було отримано дані про вищий ризик госпітальних ускладнень у хворих із ГІМ в період воєнного часу. Ця важлива знахідка свідчить про

те, що, окрім уже відомих факторів, які зумовлюють важкість хворих із ГІМ за звичайних обставин, у воєнний час на хворих тривало впливають додаткові стрес-асоційовані фактори, які погіршують перебіг захворювання. До цих чинників, зокрема, можна віднести патофізіологічні компоненти хронічного стресу – тривале підвищення рівнів катехоламінів, глюкокортикоїдів та гуморальних компонентів РААС. Також у цих хворих було виявлено прогностично значущі зміни лабораторних та клінічних показників, які дуже відрізняються від таких у хворих із ГІМ в мирний час. Фактично відомі лабораторні критерії ризику, інформативність яких була отримана раніше в когортах хворих без хронічного стресорного впливу до пандемії COVID-19 та періоду воєнного стану, не є діагностично значущими в групі хворих із ГІМ на тлі тривалої дії стрес-асоційованих факторів воєнного часу і потребують перегляду. Зокрема це стосується раніше відомих маркерів ризику NLR та PLR, інформативність яких у хворих із ГІМ в період воєнного стану була низькою (це можна пояснити тим, тому що у таких хворих із подальшим небажаним перебігом хвороби кількість лімфоцитів підвищена вже від самого початку госпітального періоду внаслідок попередньої тривалої експозиції стресу). Лімфоцитарний пул складається як із прозапальних Т-хелперів 1/2 типів та деяких субпопуляцій В-клітин, так і з протизапальних Т-регуляторних клітин та В2-клітин, які стримують імунну відповідь, прогресування атеросклерозу та

несприятливі клінічні результати в пацієнтів із серцевою недостатністю та нестабільною стенокардією [16, 19]. Тому можна припустити, що внаслідок тривалої дії стресорних факторів на момент розвитку ГІМ клітинний розподіл лімфоцитів уже має переважно прозапальний характер, що зумовлює як збільшення ризиків, так і зворотну інформативність лімфоцитарних показників щодо ускладненого перебігу захворювання. Ще одним свідченням того, що у хворих із ГІМ в умовах воєнного часу вже існують патофізіологічні зрушення, зумовлені попереднім впливом стресорних факторів, є те, що у цих хворих із високим ризиком розвитку ускладнень госпітального перебігу ГІМ ступінь різноманітності тромбоцитів за розміром є не збільшеним (як у звичайній популяції хворих із ГІМ), а зменшеним порівняно з іншими хворими (що може свідчити про виснаження системи рекрутингу великих за розміром незрілих тромбоцитів з кісткового мозку у цих хворих та їхнє підвищене споживання). Це важливо тому, що лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати (які за звичайних умов створюються шляхом об'єднання моноцитів із великими за розміром, «незрілими» протромбогенними тромбоцитами і є відповіддю на інфекційну агресію та пошкодження) в умовах дестабілізації коронарної бляшки є не тільки прозапальним чинником, але й однією з ключових ланок гострого тромбозу, формуючи резистентність до антитромботичної терапії [10].

Розмаїття змін, які відбуваються в організмі людини внаслідок дії стрес-асоційованих чинників воєнного періоду, підтверджується відносно незалежним значенням деяких лабораторних та інструментальних маркерів, що призводить до суттєвого підвищення інформативності комбінованих діагностичних критеріїв ризику. Вірогідно, внаслідок відносно незалежного інформаційного значення ШОЕ (яка відображає рівень запальної відповіді та меншою мірою – стресорної відповіді) та рівня глюкози (що відображає рівень стресу, зокрема хронічного) потрібна комбінація рівнів лімфоцитів, ШОЕ та рівня глюкози має значно вищу інформативність (площа під кривою 0,8). Серед комбінованих критеріїв-добутків найбільш інформативними були ті, що враховували показники запалення (насамперед зміни ШОЕ та кількості лімфоцитів), показники важкості стресу (як гострого, так і хронічного – рівень глюкози, ЧСС) та показники порушень у коагуляційній системі крові – кількість тромбоцитів та ступінь їхньої негомогенності за розміром). Про це свідчили високі значення як

площі під ROC-кривою, так і показників чутливості, специфічності, ППЦ, НПЦ при розділенні групи за оптимальним граничним значенням для розроблених критеріїв.

Отже, отримані дані свідчать, по-перше, що хворі із ГІМ, які перебувають під впливом стресорних факторів воєнного часу, мають вищий ризик ускладненого перебігу ГІМ, а по-друге, що клініко-лабораторний профіль цих хворих значною мірою відрізняється від такого у хворих із ГІМ в мирний час, а особливості патофізіологічних (зокрема гематологічних) змін, пов'язані у цих хворих з ускладненим госпітальним перебігом ГІМ, можуть бути використані для стратифікації госпітального ризику в цих хворих.

Обмеження дослідження

1. Дослідження охоплює відносно невелику кількість хворих із ГІМ, які проходили лікування в одному центрі, тому для верифікації отриманих результатів доцільно провести ширше дослідження із залученням більшої кількості хворих.

2. Треба також врахувати те, що серед хворих групи 2 принаймні третина (37 %) перенесли COVID-19, а більш ніж половина (56,5 %) були вакциновані від SARS-CoV-2 (тоді як хворі групи 1 були госпіталізовані ще до початку пандемії COVID-19). Проте в більшості хворих групи 2 ГІМ розвинувся не менше ніж через 3 місяці після захворювання на COVID-19, тоді як вакцинація у них проводилася більше ніж за 6 місяців до коронарної катастрофи. Втім ця відмінність також могла вплинути на особливості перебігу хвороби в групі 2.

ВИСНОВКИ

1. Під час воєнного стану на організм людини діє ціла низка стресогенних факторів, які одночасно із гострим стресом організму у відповідь на міокардіальне пошкодження погіршують перебіг госпітального періоду гострого інфаркту міокарда і створюють специфічний профіль клініко-лабораторних показників.

2. Характерними лабораторними змінами, які спостерігаються при цьому стані, є підвищення частоти скорочень серця, рівня тригліцеридів та ШОЕ, а також порушення в лейкоцитарній формулі крові (зі збільшенням кількості лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів), характерні зміни тромбоцитарної ланки крові (зі збільшенням кількості тром-

боцитів та зниженням їхньої негомогенності за розміром).

3. З огляду на особливості клініко-лабораторних показників у хворих із гострим інфарктом міокарда під час воєнного стану (у вигляді відпо-

відних індексів та шкал ризику) можна вже у першу добу з високою статистичною значущістю передбачати подальший ускладнений госпітальний перебіг хвороби. Для верифікації отриманих даних планується проведення подальших досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, аналіз результатів – О.П., О.Ш.; збір матеріалу – О.Ш., Я.Л., Д.Х.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; написання статті – О.Ш., О.П.

Література

1. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2703518. <https://doi.org/10.1155/2018/2703518>.
2. Baginda Yusuf Siregar, Refli Hasan, Rahmad Isnanta. Association of Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score in Acute Coronary Syndrome. *Int J Res Rev.* 2021;8(5):1-6. <https://doi.org/10.52403/ijrr.20210501>.
3. Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity — the circuit makes the difference. *Nat Immunol.* 2022;23:1137-9. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01276-1>.
4. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Caporale R, Fanelli A, Casola G, Balzi D, Barchielli A, Valente S, Giglioli C, Gensini GF, Abbate R. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AML-Florence 2 Study. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):846-53. <https://doi.org/10.1160/TH12-09-0709>.
5. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, Wackers FJ, Jang IK. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):333-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.085>.
6. Dentali F, Nigro O, Squizzato A, Gianni M, Zuretti F, Grandi AM, Guasti L. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Cardiol.* 2018;266:31-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.116>.
7. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92-100. doi:10.1172/JCI62874
8. Hong D, Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Hahn JY, Choi JH, Choi SH, Kim SM, Choe Y, Kim EK, Chang SA, Lee SC, Oh JK, Gwon HC. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2019;9(1):9646. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46117-8>.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
10. Kossmann H, Rischpler C, Hanus F, Nekolla SG, Kunze KP, Gütze K, Goedel A, Sager H, Kastrati A, Sinnecker D, Kupatt C, Ibrahim T, Schwaiger M, Laugwitz KL, Dirschinger RJ. Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019; 287:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.009>.
11. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer M, Jakowitsch J, Panzenböck A, Simon D, Laimer D, Bangert C, Kammerlander A, Mascherbauer J, Winter MP, Distelmaier K, Adlbrecht C, Preissner KT, Lang IM. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res.* 2015;116(7):1182-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>.
12. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med.* 1978;8(4):283-98. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(78)80014-2).
13. Palmblad J, Karlsson CG, Levi L, Lidberg L. The erythrocyte sedimentation rate and stress. *Acta Med Scand.* 1979;205(6):517-20. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb06094.x>.
14. Schneider M, Kraemmer M, Weber B, Schwerdtfeger A. Life events are associated with elevated heart rate and reduced heart complexity to acute psychological stress. *Biological Psychology.* 2021;163:108-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108116>.
15. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. Chronic Stress and the Heart. *JAMA.* 2007;298(14):1722. doi:10.1001/jama.298.14.1722.
16. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, Swedberg K, Nodari S, Zannad F, Konstam MA, Butler J, Gheorghiade M; EVEREST trial investigators. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):750-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970525>.
17. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.

doi:10.1161/CIR.0000000000000757

18. Wu Q, Yang Z, Qiu R, Cheng S, Zhu X, Han Z, Xiao W. The military occupational stress response scale: Development, reliability, and validity. *Front Psychol.* 2023;14:1032876. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1032876>.
19. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000;86(4):449-51. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00963-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00963-2).

Diagnostic value of clinical-instrumental and hematological indicators in predicting complications of the hospital period of STEMI in conditions of chronic stress caused by wartime

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, D.V. Khomiakov

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

The aim – to develop a diagnostic system that takes into account the peculiarities of clinical, instrumental and laboratory indicators in patients with STEMI against the background of wartime and will allow to objectify a tendency to a more difficult hospital course of ACS.

Materials and methods. We studied a cohort of patients (n=133 individuals, 77.4 % men, average age 61.8±0.9 years) with STEMI, part of which (group 1) was hospitalized from February to May 2019 (n=87), while another part of which (group 2) was hospitalized in the period from February 24, 2022 to March 2023 (n=46) within the first 24 hours from the development of symptoms of the disease (average time of admission 5.2±0.4 hours). The groups were compared according to the clinical and anamnestic and laboratory parameters of the first day.

Results and discussion. It was found that in the Ukrainian population during wartime, patients with STEMI are admitted to the hospital later, have a more burdensome history of cerebrovascular diseases, a greater number of significant coronary stenoses, a higher percentage of smokers, and also have higher heart rate levels upon admission, ESR, triglycerides, leukocytes (at the expense of lymphocytes and monocytes), as well as platelets (with lower indicators of their size inhomogeneity). Also, invasive treatment of these lesions leads to slightly worse results on the TIMI and MBG scales. Informativeness of hematology analysis indicators and other markers of inflammation/stress on the first day of STEMI in wartime was evaluated for predicting the risk of a complicated course of the hospital period (development of cardiac death, signs of LVEF, ventricular tachyarrhythmias, stent thrombosis, acute renal dysfunction, recurrence of ACS/angina). It was found that predictors of the undesirable course of STEMI during wartime are: heart rate > 70/min, ESR > 10 mm/h, glucose level > 8.5 mmol/l, leukocytes > $13 \cdot 10^9/l$, lymphocytes > $2 \cdot 10^9/l$, platelets > $270 \cdot 10^9/l$, large (>12 fl) platelets < 27 %, triglycerides > 1.3 mmol/l, as well as combined criteria made up of these indicators. Thus, the 6-component score (heart rate, ESR, glucose, levels of leukocytes, lymphocytes, and platelets) had an area under the ROC curve of 0.87 (for values > 30 units – BP 6.39 (2.16–18.9), p<0.0001) when determining the risk of an undesirable course of ACS in patients during wartime. These predictors are specific to the stress-induced effects of war and are not informative in peacetime STEMI patients.

Conclusions. The coexistence of acute stress caused by STEMI with chronic exposure to stress-associated wartime factors can worsen the course of the hospital period of STEMI, which is associated with an increase in heart rate, ESR, glucose level, leukocytes, lymphocytes, triglycerides, platelets with a decrease in their inhomogeneity in size. Taking into account these features allows predicting the risk of a complicated course of the hospital period of the STEMI in wartime.

Key words: wartime, stress, myocardial infarction, hospital course, risk assessment, leukocytes, cellular immunity.

УДК 616.131-005.6-08:571.27

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658>

Зв'язок рівня інтерлейкіну-6 з клінічним перебігом гострої тромбоемболії легеневої артерії

В.Й. Целуйко¹, М.В. Курінна²¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета роботи – дослідити можливий вплив рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) на клінічний перебіг та ремоделювання правого шлуночка (ПШ) у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА).

Матеріали і методи. Обстежено 56 хворих з діагнозом гостра ТЕЛА, підтвердженим результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії (МСКТ) легеневої артерії (ЛА), з визначеним рівнем ІЛ-6. Хворих розділили на дві групи: група 1 – з нормальним рівнем ІЛ-6 (менше ніж 5,9 пг/мл), група 2 – з підвищеним рівнем ІЛ-6 (більше ніж 5,9 пг/мл). Проаналізовано клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані, проведено статистичний аналіз отриманих показників.

Результати та обговорення. Зіставивши групи залежно від рівня ІЛ-6, виявили, що в групі 1 не зафіксовано жодного випадку з високим ризиком ТЕЛА ($p=0,052$), водночас спостерігали значно більшу частку хворих з помірно низьким ризиком ТЕЛА ($p<0,05$). Хворі групи 2 мали вищу частоту скорочень серця (ЧСС) ($p=0,0006$), нижчий систолічний артеріальний тиск ($p=0,04$) при госпіталізації, а також тенденцію до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) ($p=0,089$). Крім того, в групі 2 середні рівні лейкоцитів ($p=0,046$), D-димеру ($p=0,007$), С-реактивного протеїну (СРП) ($p=0,004$) були вищими, а рівень лімфоцитів ($p=0,008$) нижчим, ніж у групі 1, та спостерігали тенденцію до підвищення рівнів нейтрофілів ($p=0,07$) та креатинфосфокінази МВ-фракції (КФК МВ) ($p=0,89$) у групі 2. За даними ультразвукового дослідження в групі 2 спостерігали більшу частоту тромбозу вен нижніх кінцівок ($p=0,003$), статистично значущо більший розмір ПШ ($p=0,02$), тенденцію до збільшення розміру правого передсердя (ПП) та рівня систолічного тиску в ЛА ($p=0,068$). Аналіз даних МСКТ ЛА показав більшу дилатацію лівої ЛА ($p=0,0297$) та зростання показника ПШ/ЛШ ($p=0,0072$) у групі 2. Кореляційний аналіз виявив зворотний зв'язок рівня ІЛ-6 із рівнем сатурації (SpO_2) ($p=0,03$) та лімфоцитів ($p=0,0065$), прямий зв'язок із ЧСС ($p<0,001$), величиною ПШ/ЛШ ($p=0,046$), рівнем тропоніну I ($p=0,014$), D-димеру ($p=0,026$), лейкоцитів ($p=0,026$), нейтрофілів ($p=0,038$) та глюкози ($p=0,016$), а також тенденцію до зв'язку рівня ІЛ-6 з розміром ПШ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) ($p=0,07$) та рівнем КФК МВ ($p=0,086$). За даними ROC-аналізу дилатація ПШ пов'язана з рівнем ІЛ-6 понад 7,65 пг/мл, з чутливістю 90 %, специфічністю 50 %.

Висновки. Підвищення ІЛ-6 частіше трапляється у хворих похилого віку, хворих із тромбозом вен нижніх кінцівок, тахікардією, гіпотензією та з більшим ризиком несприятливого перебігу в госпітальному періоді. В групі 2 спостерігають вищий рівень інших маркерів запалення (лейкоцитів, СРП), більші розміри ПШ, вищий рівень тиску в ЛА за даними ЕхоКГ та більше відношення розмірів ПШ/ЛШ згідно з результатами МСКТ. Встановлено прямий зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ЧСС, рівнем тропоніну I, D-димера, відношенням ПШ/ЛШ та зворотний – із сатурацією та рівнем лімфоцитів за даними кореляційного аналізу. Багатофакторний регресійний аналіз встановив незалежний зв'язок рівня ІЛ-6 з деякими лабораторними (КФК МВ, глюкоза крові) та ехокардіографічними показниками (ПП, кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка, кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка). Визначений межовий рівень ІЛ-6, що супроводжується дилатацією ПШ, за даними ROC-аналізу.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, запалення, інтерлейкін-6, ремоделювання правого шлуночка.

Курінна Марина Віталіївна, аспірантка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0278-4832>
E-mail: mrsq1008@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2024 року

© В.Й. Целуйко, М.В. Курінна, 2024

Kurinna Maryna, V.N. Karazin Kharkiv National University
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0278-4832>

E-mail: mrsq1008@gmail.com

Received 29.01.2024

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з провідних причин смерті від серцево-судинних захворювань [1–4]. Навіть за умови своєчасного та адекватного лікування смертність від легеневої емболії становить 15 % та зростає за наявності гемодинамічної нестабільності або дисфункції правого шлуночка (ПШ) [2, 4]. Захворюваність на ТЕЛА становить від 70 до 113 випадків на 100 000 осіб на рік з частотою рецидиву близько 30 % протягом перших восьми років після початку захворювання [5].

ТЕЛА – це порушення легеневого кровообігу, зумовлене блокадою тромбами кровоплину в легеневій артерії (ЛА) та її гілках [1, 3]. Протягом понад ста років утворення тромбу пов'язували з трьома основними факторами, а саме венозним стазом, пошкодженням ендотелію та станом гіперкоагуляції, які разом відомі як триада Вірхова [6]. Незважаючи на те, що триада стала величезним внеском у розуміння венозної тромбоемболії (ВТЕ), за останнє десятиліття зросла кількість доказів, що свідчать про значну роль запалення в патофізіології цього стану [5, 7–9]. Класичною парадигмою коагулопатії, викликаной запаленням, є бактеріальний сепсис, при якому гостра системна запальна відповідь на інфекцію призводить до пошкодження ендотелію та експресії тканинного фактора, потужного ініціатора коагуляції. Гостра фульмінантна коагулопатія також може бути спровокована запальними процесами, викликаними неінфекційними захворюваннями, такими як рак, травма, важкі опіки або ускладнення вагітності [10]. Збільшення частоти тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, такими як запальні захворювання кишківника, системний червоний вовчак, хвороба Бехчета та системні васкуліти, також підкреслює роль запалення в розвитку ВТЕ [5, 8, 11].

Крім того, за даними літератури запальна відповідь, пов'язана з розвитком ТЕЛА, сприяє патогенезу несприятливого ремоделювання та дисфункції ПШ [7, 12]. Було показано, що накопичення запальних клітин, таких як макрофаги та опасисті клітини, у ПШ пов'язане з його дезадаптивним ремоделюванням [13].

Існує багато досліджень про зв'язок рівня маркерів запалення та ВТЕ, але прицільно щодо ТЕЛА таких досліджень значно менше і результати досить суперечливі [8, 14, 15]. Крім того, більшість досліджень розглядають запалення як фактор ризику, тобто одну з причин тромбозу [6, 8, 11, 16], але недостатньо вивчений зв'язок між маркерами

запалення та тяжкістю та/або прогнозом гострої ТЕЛА [17–19].

Одним із медіаторів запалення, що активно досліджується, є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Завдяки різним джерелам синтезу та мішеням біологічної дії ІЛ-6 вважають одним із головних цитокінів, що відповідають за реалізацію імунної відповіді та запалення. ІЛ-6 є основним регулятором для більшості позитивних білків гострої фази та стимулює вироблення сироваткового амілоїду А, С-реактивного протеїну (СРП), α 1-кислого глікопротеїну, α 1-антихімотрипсину, гаптоглобіну, α 1-антитрипсину, фібриногену, компонента комплемента С3 та церулоплазміну [20]. Він швидко та тимчасово виробляється у відповідь на інфекції, гіпоксію та пошкодження тканин, сприяє захисту організму через стимуляцію реакцій гострої фази, кровотворення та імунних реакцій [21]. Крім того, ІЛ-6 є одним із прозапальних біомаркерів, який має прокоагуляційні властивості: активує систему згортання крові шляхом індукції тканинного фактора на клітинній поверхні моноцитів та посилення синтезу фібриногену в печінці [8, 17].

Найвні наукові дослідження свідчать про значуще підвищення рівня ІЛ-6 у крові у хворих із ТЕЛА, однак даних про його зв'язок із тяжкістю ТЕЛА, розвитку дисфункції та ремоделювання ПШ як значущого фактора несприятливого перебігу ТЕЛА на сьогодні вивчено недостатньо.

Мета роботи – дослідити можливий вплив рівня інтерлейкіну-6 на клінічний перебіг та ремоделювання правого шлуночка у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі КНП «МКЛ № 8» ХМР у період з 01.02.2023 до 01.01.2024. Обстежено всіх пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом гостра ТЕЛА. Критеріями залучення в дослідження були випадки ТЕЛА, підтверджені результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної (МСКТ) ангіографії ЛА або автопсії, та наявність результатів визначення рівня ІЛ-6 в перші дні надходження в стаціонар. Критерієм виключення було пізнє звернення пацієнта (більше ніж через 14 діб від розвитку перших симптомів). У аналіз увійшло 56 хворих.

Стандартне обстеження пацієнтів містило збір скарг, анамнезу, фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження. Усім хворим оцінювали

фактори ризику ТЕЛА та ризику ранньої смерті згідно з рекомендаціями ESC 2019 [22].

Лабораторне обстеження додатково до загальноклінічних методів містило кількісне визначення маркерів пошкодження міокарда – тропонін I та креатинфосфокінази МВ-фракції (КФК МВ), тромбоутворення та фібринолізу – D-димеру, запалення – ІЛ-6 та СРП. Усім хворим проводили електрокардіографію, ехокардіографію (ЕхоКГ), доплерівське ультразвукове дослідження (ДУЗД) вен нижніх кінцівок та МСКТ ангіографію ЛА.

Серед залучених у дослідження хворих було 29 (51,8 %) чоловіків та 27 (48,2 %) жінок. У 26 (46,4 %) хворих за даними ДУЗД був виявлений тромбоз вен нижніх кінцівок. Найпоширенішими факторами ризику ТЕЛА виявилися артеріальна гіпертензія (38 (67,9 %) хворих), похилий вік (36 (64,3 %) хворих), ожиріння (30 (53,6 %) хворих), а також ВТЕ в анамнезі (13 (23,2 %) хворих) та онкологія (12 (21,4 %) хворих). За даними МСКТ ангіографії найчастіше тромби виявляли на рівні головних гілок ЛА – в 20 (35,7 %) випадках. З помірно низьким ризиком ранньої смерті було 19 (33,9 %) хворих, з низьким – 17 (30,4 %) хворих, 14 (31,1 %) хворих мали II клас PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) і 14 (31,1 %) хворих – III клас PESI. Загальну характеристику хворих наведено в *табл. 1*.

Усі хворі отримували терапію згідно з рекомендаціями ESC (2019) [22].

Визначення у крові маркера пошкодження міокарда КФК МВ проводили колориметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, (Horiba ABX, Франція). Оцінку рівня D-димера та тропоніну I проводили імунофлуоресцентним методом за допомогою кількісного імунологічного аналізатора FA 50 (Genrui Biotech Inc, Китай). Рівень ІЛ-6 визначали електрохемілюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі закритого типу Cobas e 411 (Швейцарія). Рівень СРП визначали імунотурбідиметричним методом із латексним посиленням за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400 (Horiba ABX, Франція). Всі лабораторні показники визначали у 1–2-гу добу після госпіталізації.

ЕхоКГ проводили на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц, за стандартним протоколом у 1–2-гу добу після госпіталізації. Оцінювали розміри лівого (ЛП) та правого передсердя, кінцевий систолічний (КСР ЛШ) та діастолічний (КДР ЛШ) розмір лівого шлуночка (ЛШ),

розміри ПШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також оцінювали: ознаки перевантаження ПШ, а саме розмір ПШ більший за 30 мм у парастернальній позиції або відношення діаметра ПШ до ЛШ більше ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або час прискорення менше ніж 90 мс або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК) більший ніж 30 мм рт. ст. за відсутності гіпертрофії ЛШ; та/або наявність ознаки «60/60» – час прискорення в ЛА менший ніж 60 мс, та градієнт тиску на ТК менший ніж 60, але більший ніж 30 мм рт. ст.; та/або наявність ознаки МакКонела – нормо- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ, а також визначали середній тиск у ЛА за відношенням часу прискорення кровоплину у вихідному тракті ПШ до часу вигнання з ПШ [23]. ДУЗД вен виконували на апараті S20Pro.

МСКТ ангіографію ЛА проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина), за стандартним протоколом, із використанням внутрішньовенного контрастування томогексомом 350, 50 мл. ТЕЛА діагностували за наявності дефектів контрастування хоча б однієї з гілок ЛА. За даними МСКТ ангіографії аналізували діаметри головних гілок ЛА, ознаки перевантаження ПШ (відношення розмірів ПШ до ЛШ більш ніж 0,95) та рівень ураження ЛА. Дослідження проводили при надходженні хворого в стаціонар.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Кількісні ознаки представлені як середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Порівняння середніх двох вибірок проводили за допомогою критерію Стьюдента. Аналіз якісних ознак проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона. Статистично значущими відмінності вважалися при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками використовували метод рангової кореляції (метод Спірмена). Коефіцієнти кореляції вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для аналізу взаємозв'язку між вивченими показниками використовували багатфакторний регресійний аналіз, де були обчислені стандартизовані регресійні коефіцієнти бета (β^*) та звичайні регресійні коефіцієнти бета (β). Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими за умови $p < 0,05$. За допомогою ROC-аналізу визначали поріг або точки відсікання (cut-off value) взаємозв'язку між ІЛ-6 та ПШ.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії (n=56)

Показник	Загальна група
Вік (M±σ), роки	61,92±13,63
Чоловіки, n (%)	29 (51,8)
Жінки, n (%)	27 (48,2)
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	26 (46,4)
Ускладнення, n (%)	
Інфаркт-пневмонія	21 (37,5)
Фактори високого ризику ТЕЛА (ВШ > 10 %), n (%)	
Переломи нижніх кінцівок	1 (1,8)
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1 (1,8)
Політравми	0
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс)	0
ІМ (до 3 міс)	1 (1,8)
ВТЕ в анамнезі	13 (23,2)
Фактори помірного ризику ТЕЛА (ВШ 2–9 %), n (%)	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1 (1,8)
Автоімунні захворювання	2 (3,6)
Центральний венозний катетер	0
Хіміотерапія	8 (14,3)
Застійна СН та ДН	10 (17,9)
Гормонозамісна терапія	0
Екстракорпоральне запліднення	0
Інфекції	6 (10,7)
Запальні захворювання кишківника	0
Онкологія	12 (21,4)
Тромбоз поверхневих вен	1(1,8)

Фактори низького ризику ТЕЛА (ВШ < 2 %), n (%)	
Тромбофілія	1 (1,8)
Ліжковий режим > 3 діб	2 (3,6)
Цукровий діабет	7 (12,5)
Артеріальна гіпертензія	38 (67,9)
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2 (3,6)
Похилий вік ¹	36 (64,3)
Лапароскопічні операції	0
Ожиріння ²	30 (53,6)
Варикозне розширення вен	13 (23,2)
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА ³, n (%)	
Високий	11 (19,6)
Помірно високий	9 (16,1)
Помірно низький	19 (33,9)
Низький	17 (30,4)
Клас PESI (n=45), n (%)	
Клас I	6 (13,3)
Клас II	14 (31,1)
Клас III	14 (31,1)
Клас IV	11 (24,5)
Клас V	0
Ризик за sPESI (n=45), n (%)	
Низький	15 (33,3)
Високий	30 (66,7)

¹ Вік понад 60 років; ² індекс маси тіла > 30 кг/м²; ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019). ВШ – відношення шансів; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ДН – дихальна недостатність; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

РЕЗУЛЬТАТИ

Для досягнення поставленої мети досліджуваних пацієнтів було поділено на дві групи. В групу 1 увійшло 12 пацієнтів з нормальним рівнем ІЛ-6 (менше ніж 5,9 пг/мл), групу 2 становили 44 пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-6 (більше ніж 5,9 пг/мл).

За віком, статтю, наявністю інфаркт-пневмонії групи були статистично зіставними (табл. 2).

При оцінці поширеності факторів ризику в обох групах виявлено, що в групі 2 осіб похилого віку було більше (p<0,05), за іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено.

Проаналізувавши результати розподілу хворих за ризиком ранньої смерті від ТЕЛА, виявили,

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Вік	58,00±12,89	63,86±13,78	0,194
Чоловіки	8 (66,7)	21 (47,7)	0,245
Жінки	4 (33,3)	23 (52,3)	
Ускладнення, n (%)			
Інфаркт-пневмонія	4 (33,3)	17 (38,6)	0,507
Фактори високого ризику ТЕЛА (ВШ > 10 %), n (%)			
Переломи нижніх кінцівок	0	1 (2,3)	0,786
Протезування колінного чи стегнового суглобів	0	1 (2,3)	0,786
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0	1 (2,3)	0,786
Автоімунні захворювання	1 (8,3)	1 (2,3)	0,386
Центральний венозний катетер	0	0	
Хіміотерапія	3 (25,0)	5 (11,4)	0,224
Застійна СН та ДН	3 (25,0)	9 (20,5)	0,504
Гормонозамісна терапія	0	0	
Екстракорпоральне запліднення	0	0	
ІМ (до 3 міс)	0	1 (2,3)	0,786
Інфекції	2 (16,7)	4 (9,1)	0,381
Запальні захворювання кишківника	0	0	
Онкологія	5 (41,7)	7 (15,9)	0,068
Тромбоз поверхневих вен	0	1 (2,3)	0,786
ВТЕ в анамнезі	2 (16,7)	12 (27,3)	0,367
Фактори низького ризику (ВШ < 2 %), n (%)			
Тромбофілія	0	1 (2,3)	0,786
Ліжковий режим > 3 діб	1 (8,3)	1 (2,3)	0,386
Цукровий діабет	0	7 (15,9)	0,165
Артеріальна гіпертензія	7 (58,3)	31 (70,5)	0,426
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	0	2 (4,5)	0,614
Похилий вік	6 (50,0)	30 (68,2)	0,0128
Лапароскопічні операції	0	0	
Ожиріння	5 (41,6)	25 (56,8)	0,272
Варикозне розширення вен	3 (25,0)	10 (22,7)	0,571
Супутній тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)			
Тромбоз вен нижніх кінцівок	1 (8,3)	25 (56,8)	0,003

Ризик ранньої смерті від ТЕЛА³, n (%)

Таблиця 2. Продовження

Показник	Група 1	Група 2	p
Високий	0	11 (25,0)	0,052
Помірно високий	1 (8,3)	8 (18,2)	0,374
Помірно низький	7 (58,3)	12 (27,2)	0,0497
Низький	4 (33,3)	13 (29,5)	0,529
Високий + помірно високий	1 (8,3)	19 (43,2)	0,024
Низький + помірно низький	11 (91,7)	25 (56,8)	
Клас за PESI, n (%)			
Клас I	2 (16,7)	4 (9,1)	0,514
Клас II	3 (25,0)	11 (25,0)	0,442
Клас III	4 (33,3)	10 (22,7)	0,558
Клас IV	3 (25,0)	8 (18,2)	0,621
Клас V	0	0	
Ризик за sPESI (n=45), n (%)			
Низький	3 (25,0)	12 (27,3)	0,368
Високий	9 (75,0)	21 (47,7)	

¹ Вік понад 60 років; ² індекс маси тіла > 30 кг/м²; ³ за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019). ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ВШ – відношення шансів; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозна тромбоемболія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

що, на відміну від групи 2, в групі 1 не зафіксовано жодного випадку високого ризику ТЕЛА ($p=0,052$), водночас хворих з помірно низьким ризиком було значно більше ($p<0,05$). Якщо розділити хворих на групи з високими градаціями ризику (високий та помірно високий ризик) та з низькими градаціями (помірно низький та низький ризик), то майже всі хворі з нормальним рівнем ІЛ-6 увійшли до групи з низькими градаціями ризику (91,7 %, $p=0,024$). За стратифікацією тяжкості ТЕЛА за PESI та sPESI статистично значущої різниці не виявлено.

За результатами порівняння даних об'єктивного обстеження хворі групи 2 мають вищу частоту серцевих скорочень (ЧСС) ($p=0,0006$) та нижчий систолічний артеріальний тиск (САТ) ($p=0,04$) при госпіталізації, а також виявлено тенденцію до вищого індексу маси тіла (ІМТ) ($p=0,089$) у групі 2 (рис. 1).

При порівнянні результатів лабораторних показників (табл. 3) встановлено, що в групі 2 середні рівні лейкоцитів ($p=0,046$), D-димеру ($p=0,007$), СРП ($p=0,004$) та калію ($p=0,04$) були

статистично значущо вищими, а рівень лімфоцитів ($p=0,008$) – нижчим, ніж у групі 1. Крім того, прослідковується тенденція до виявлення вищого рівня нейтрофілів ($p=0,07$) та КФК МВ ($p=0,89$) в групі 2.

За даними ДУЗД частота виявлення тромбозу вен нижніх кінцівок значно вища в групі з підвищеним рівнем ІЛ-6 (56,8 % у групі 2 та 8,3 % у групі 1, $p=0,003$).

Порівняльний аналіз показників ЕхоКГ обох груп виявив статистично значущо більший розмір ПШ ($p=0,02$), а також тенденцію більшого розміру ПП ($p=0,94$) та вищого систолічного тиску в ЛА (СТЛА) ($p=0,068$) в групі з підвищеним рівнем ІЛ-6 (табл. 4).

При аналізі даних МСКТ ангіографії ЛА (табл. 5) виявлено статистично значущо більшу дилатацію лівої ЛА ($p=0,0297$) та зростання показника перевантаження ПШ (ПШ/ЛШ) ($p=0,0072$) у групі 2.

За рівнем ураження в групі 1 значущо частіше тромбоз ЛА обмежувався сегментарними гілками (рис. 2).

Таблиця 3

Порівняльна оцінка результатів лабораторного обстеження в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л (M±σ)	6,95±2,79	9,17±3,55	0,0463
Лімфоцити, % (M±σ)	30,25±12,50	21,76±8,03	0,0075
Нейтрофіли, % (M±σ)	60,08±15,28	67,63±11,32	0,0697
Д-димер, мкг/мл (M±σ)	3,62±2,46	6,55±2,96	0,0068
СРП, мг/л (M±σ)	7,82±9,32	49,49±44,50	0,0043
КФК МВ, Од/л (M±σ)	14,93±6,04	22,52±14,07	0,0888
Калій, ммоль/л (M±σ)	4,93±0,70	4,45±0,81	0,0436

СРП – С-реактивний протеїн; КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракції.

Таблиця 4

Результати порівняння даних ехокардіографії в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
ПШ, мм (M±σ)	28,67±7,14	33,93±6,06	0,0186
СТЛА, мм рт. ст. (M±σ)	39,90±23,69	52,14±21,16	0,0679
ПП, мм (M±σ)	41,25±6,84	44,66±5,92	0,0942

ПШ – правий шлуночок; СТЛА – систолічний тиск у легеневої артерії; ПП – праве передсердя.

Для виявлення факторів, пов'язаних з підвищенням ІЛ-6, проведений кореляційний аналіз методом рангової кореляції (метод Спірмена) (табл. 6). Виявлений статистично значущий зворотний зв'язок з рівнем SpO₂ (p=0,03) та лімфоци-

тів (p=0,0065), прямий зв'язок з ЧСС (p<0,001), відношенням розмірів ПШ до ЛШ за результатами МСКТ ангіографії ЛА (p=0,046), рівнем тропоніну I (p=0,014), D-димеру (p=0,026), лейкоцитів (p=0,026), нейтрофілів (0,038) та глюкози (0,016).

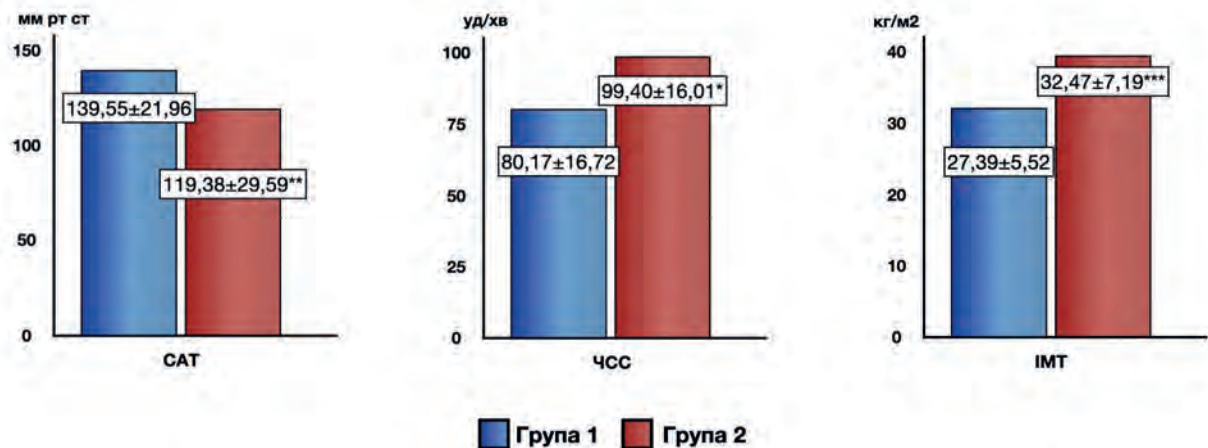


Рис. 1. Порівняльна оцінка результатів об'єктивного обстеження пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії. Дані представлені у вигляді M±σ; * – p<0,001; ** – p<0,05; *** – p=0,089. САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв; ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 5

Результати МСКТ ангіографії ЛА в пацієнтів з діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	Група 1	Група 2	p
Діаметр судин (M±σ)			
ЛЛА, мм	22,44±3,40	25,00±3,01	0,0297
ПЛА, мм	24,00±3,75	25,53±2,99	0,3067
ЛС, мм	29,41±3,65	31,17±4,03	0,1789
Показник перевантаження ПШ (M±σ)			
ПШ/ЛШ (0,95)	0,84±0,09	1,62±0,52	0,0072

ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків.

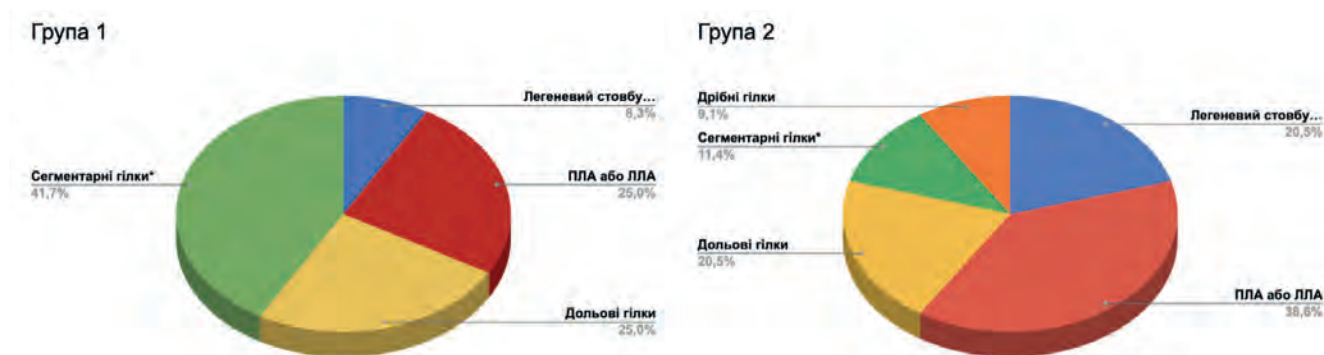


Рис. 2. Порівняльна оцінка рівня ураження легеневої артерії в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії. * – $p < 0,05$. ПЛА – права легенева артерія; ЛЛА – ліва легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур.

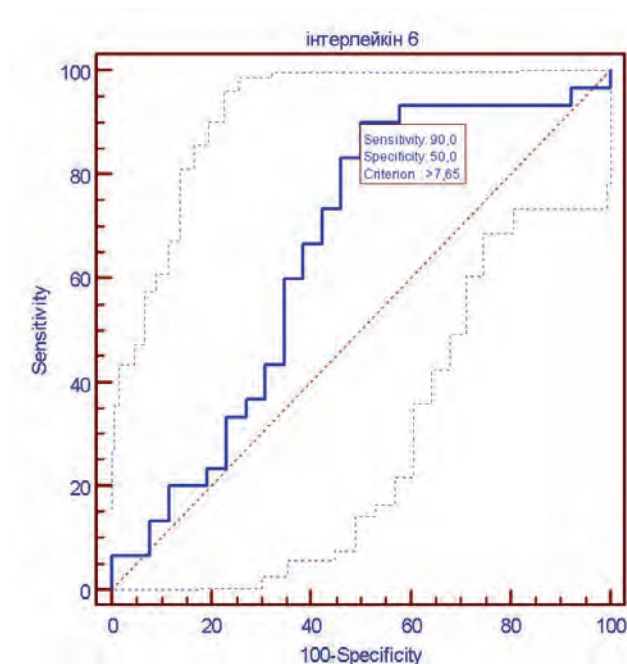


Рис. 3. ROC-крива залежності розміру правого шлуночка від рівня інтерлейкіну-6.

Також є тенденція щодо зв'язку рівня ІЛ-6 з розміром ПШ за даними ЕхоКГ ($p=0,07$) та рівнем КФК МВ ($p=0,086$).

За результатами ROC-аналізу (рис. 3) залежності розміру ПШ (передньо-задній розмір у парастернальній позиції > 33 мм) від рівня ІЛ-6 побудована ROC-крива ($AUC=0,654$ (0,515–0,776), $p=0,0456$), чутливість становила 90 %, специфічність – 50 %, вона показала, що дилатацію ПШ можна спостерігати вже за умов підвищення рівня ІЛ-6 > 7,65 пг/мл.

Проведення багатофакторного регресійного аналізу дало змогу виділити незалежні фактори, що впливають на рівень ІЛ-6 (табл. 7).

ОБГОВОРЕННЯ

Тоді як діагностика ТЕЛА стала рутинною клінічною практикою, стратифікація ризику захворювання досі залишається складною. Прогнозування клінічного перебігу ТЕЛА активно вивчається та

Таблиця 6

Фактори, асоційовані з рівнем інтерлейкіну-6, за даними кореляційного аналізу в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	n	Spearman R	T (N-2)	p
SpO ₂ , %	55	-0,291995	-2,22262	0,031
ЧСС за 1 хв	55	0,459675	3,76819	0,000415
ПШ/ЛШ	33	0,349331	2,07577	0,046299
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	56	0,297983	2,29393	0,025711
Нейтрофіли, %	56	0,277694	2,12417	0,038251
Лімфоцити, %	56	-0,35944	-2,83051	0,0065
Глюкоза, ммоль/л	55	0,324765	2,49983	0,015556
Д-димер, мкг/мл	45	0,332676	2,31326	0,025557
СРП, мг/л	54	0,638992	5,990325	0,0000002
Тропонін I, нг/мл	42	0,375782	2,564619	0,014188
КФК МВ, Од/л	46	0,255628	1,75391	0,086409
ПШ, мм	56	0,243372	1,84385	0,070695

SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем; ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину; ПШ/ЛШ – відношення діаметрів правого та лівого шлуночків за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневої артерії; СРП – С-реактивний протеїн; КФК МВ – креатинфосфокіназа МВ-фракції; ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 7

Зв'язок лабораторно-інструментальних показників з рівнем інтерлейкіну-6 в пацієнтів із діагнозом гостра тромбоемболія легеневої артерії

Показник	β*	β	p
КФК МВ	0,428418	4,078	0,000067
Глюкоза	0,431564	10,320	0,000112
КСР ЛШ	0,533709	9,839	0,023209
ПП	0,276122	4,997	0,022939
КДО ЛШ	0,692610	2,794	0,007822
КСО ЛШ	0,688445	3,709	0,028457
TAPSE	0,154652	8,642	0,078776
ФВ ЛШ	0,422387	4,675	0,055158

R²=0,73926336.

змінюється під впливом нових знань. Однією з таких нових активно досліджуваних тем є запалення та його роль у розвитку та перебігу ТЕЛА [10, 18].

Гістологічні дослідження показали, що одним із наслідків гострої ТЕЛА є розвиток запальної реакції, а саме наявність запальної клітинної інфільтрації тканин ПШ у хворих, померлих від ТЕЛА [12], посилення запальної клітинної інфільтрації судинної стінки, посилення її інтерстиційно-

го набряку, підвищення експресії прозапальних факторів (тромбоксану А₂, фактора некрозу пухлини α (TNF-α), ІЛ-1β та ІЛ-6) у легеневій тканині в експериментальних моделях на кроликах із штучно викликанною гострою ТЕЛА [24]. Також під час аналізу показників запалення, визначених лабораторним шляхом, було продемонстровано вірогідний зв'язок ВТЕ з деякими маркерами запалення, такими як СРП, ІЛ-6, ІЛ-8 і TNF-α [8, 16, 25]. Ці проза-

пальні цитокіни відіграють важливу роль у ВТЕ, маючи прокоагулянтні властивості насамперед шляхом індукції експресії тканинного фактора.

Результати нашого дослідження підтверджують наявність неспецифічної запальної реакції практично у всіх хворих у гострий період ТЕЛА, про що свідчить підвищений рівень ІЛ-6 та інших запальних біомаркерів (лейкоцитів, нейтрофілів, СРП). Також ми отримали позитивну кореляцію між рівнем ІЛ-6 та запальними елементами крові (лейкоцитами, нейтрофілами, СРП). Подібні результати були отримані в роботі В. Kantarcioglu та співавторів (2022) при вивченні прогностичної ролі клітинних елементів крові та їхнього зв'язку з ендогенними глікозаміногліканами як детермінантами запальних біомаркерів при ТЕЛА [18].

У нашій роботі підвищення рівня ІЛ-6 не залежало від статі, до того ж статистично значущо частіше траплялося у хворих похилого віку та хворих з тромбозом вен нижніх кінцівок. Крім того, у хворих з підвищеним рівнем ІЛ-6 статистично значущо більшим виявився ІМТ. Це корелює з даними огляду J.C. Purdy та співавторів (2021), присвяченому вивченню гематологічних змін, пов'язаних з ожирінням, в якому частина проаналізованих досліджень свідчать про підвищення рівня ІЛ-6 у хворих з ожирінням та розглядають його як системне запалення низького ступеня [10, 20], а також як фактор ризику першої та повторної ВТЕ [10]. Крім того, ожиріння може бути пов'язане з гіршим короткостроковим прогнозом ТЕЛА [26].

Наявність дисфункції ПШ є незалежним предиктором несприятливого прогнозу та підвищення смертності, за деякими джерелами майже вдвічі [13, 23, 27]. Дослідження зразків тканини ПШ після автопсії пацієнтів, які померли від гострої ТЕЛА, показало підвищене накопичення нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів і макрофагів у стінці ПШ, що свідчить про те, що гостра запальна реакція, викликана перевантаженням тиском, може сприяти недостатності ПШ після ТЕЛА [7, 13]. Експериментальні моделі гострого перевантаження ПШ тиском, спричиненого ТЕЛА або перев'язуванням ЛА, підтвердили, що запалення є однією з найбільш ранніх подій після перевантаження тиском [13]. Дисфункцію ПШ можна визначити якісно чи кількісно за допомогою різних методів візуалізації (ЕхоКГ, МСКТ, МРТ) або за підвищеною концентрацією серцевих біомаркерів у плазмі крові (тропонін І, КФК МВ, NT pro BNP) [22, 27].

У нашій роботі встановлено, що підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з підвищенням рівня тро-

поніну І та має тенденцію до зв'язку із КФК МВ – лабораторними показниками, що визначають дисфункцію ПШ. Серед інструментальних показників виявлено асоціацію з величиною відношення ПШ/ЛШ за даними МСКТ ангіографії ЛА та тенденцію до позитивного зв'язку з розміром ПШ – показниками перевантаження та ремоделювання ПШ. А також доведений зв'язок рівня цього маркера запалення з дилатацією ПП та рівнем ФВ ЛШ. ROC-аналіз показав зв'язок дилатації ПШ та підвищення рівня ІЛ-6.

Свідчення про вплив системного запалення на функцію ПШ були отримані в роботі К.В. Prins та співавторів (2018), які показали, що пацієнти з вищим рівнем ІЛ-6 у сироватці мали гіршу функцію ПШ, однак аналізувалися хворі на легеневу артеріальну гіпертензію. Функцію ПШ кількісно оцінювали за допомогою зміни фракційної площі ПШ та/або систолічної екскурсії тристулкового кільця (TAPSE) [28].

Однак, попри численні дослідження впливу рівня ІЛ-6 на функцію ПШ, зв'язок ІЛ-6 з відношенням ЛШ/ПШ за даними МСКТ як показником перевантаження ПШ не аналізували, крім того досі не було визначено межовий рівень ІЛ-6, за якого спостерігається дилатація ПШ.

Нами також виявлено позитивний зв'язок рівня ІЛ-6 зі збільшенням ЧСС, зворотний – із SpO₂ та САТ, що вказує на клінічно важкий перебіг гострого періоду ТЕЛА у хворих групи 2. У доступній літературі ми не знайшли досліджень, в яких отримано подібні результати.

Отже, аналіз даних нашого дослідження дає змогу стверджувати, що підвищення рівня ІЛ-6 пов'язане з важчим клінічним перебігом гострого періоду ТЕЛА та погіршенням функції ПШ у хворих із ТЕЛА.

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії підвищення інтерлейкіну-6 частіше трапляється у хворих похилого віку, у хворих з тромбозом вен нижніх кінцівок, тахікардією, гіпотензією та з більшим ризиком несприятливого перебігу протягом госпітального періоду.

2. Встановлено, що серед хворих із підвищеним рівнем інтерлейкіну-6 спостерігають вищий рівень інших маркерів запального процесу (лейкоцити, С-реактивний протеїн), більш виражене збільшення правого шлуночка (p=0,02) та більший систолічний

тиск у легеневій артерії ($p=0,068$) за даними ехокардіографії, більше відношення правого/лівого шлуночків ($p=0,007$) за результатами комп'ютерної томографії.

3. Результати кореляційного аналізу (метод Спірмена) свідчать про наявність прямого зв'язку рівня інтерлейкіну-6 з частотою серцевих скорочень, рівнем тропоніну, D-димеру, відношенням розмірів правого/лівого шлуночків, та зворотного – з насиченням крові киснем (SpO_2) та рівнем лімфоцитів.

4. На підставі багатофакторного регресійного аналізу встановлено незалежний зв'язок між рів-

нем інтерлейкіну-6 і деякими лабораторними (креатинфосфокіназа МВ-фракції, глюкоза крові) та ехокардіографічними (праве передсердя, кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка, кінцево-сistolічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка) показниками.

5. Проведення ROC-аналізу дало змогу визначити межовий рівень інтерлейкіну-6, який супроводжується збільшенням розміру правого шлуночка – понад 7,65 пг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 50 %).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – В.Ц.; збір та опрацювання матеріалу, написання статті – М.К.; статистичний аналіз даних – В.Ц., М.К.; редагування статті – В.Ц.

Література

- Liu L, Li Y, Liu N, Luo J, Deng J, Peng W, Bai Y, Zhang G, Zhao G, Yan N, Li C, Long X. Establishment of machine learning-based tool for early detection of pulmonary embolism. *Comput Methods Programs Biomed.* 2024;244:107977. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107977>.
- Falster C, Hellfritsch M, Gaist TA, Brabrand M, Bhatnagar R, Nybo M, Andersen NH, Egholm G. Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *The Lancet Haematology.* 2023;10(11):e922-e935. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00181-3).
- Janga C, Maligireddy AR, Aggarwal V, Klein AJ. Known Unknowns in the Contemporary Management of High-Risk Pulmonary Embolism: What Do the Guidelines Tell Us. *Interventional Cardiology Clinics.* Published online October 11, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2023.08.003>.
- Cuomo JR, Arora V, Wilkins T. Management of Acute Pulmonary Embolism With a Pulmonary Embolism Response Team. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(2):402-8. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.02.200308>.
- Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *International Immunopharmacology.* 2015;28(1):655-65. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>.
- Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2018;6:142. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>.
- Jimenez D, Nieto R, Corres J, Fernandez-Golfín C, Barrios D, Morillo R, Quezada CA, Huisman M, Yusef RD, Kline J. Diclofenac for reversal of right ventricular dysfunction in acute normotensive pulmonary embolism: A pilot study. *Thrombosis Research.* 2018;162:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.12.002>.
- Ding J, Yue X, Tian X, Liao Z, Meng R, Zou M. Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2023;21(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00526-y>.
- Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, Antalis TM. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol.* 2019;10:1348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>.
- Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Blood.* 2016;128(20):2388-94. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-716720>.
- Lv X, Gao X, Liu J, Deng Y, Nie Q, Fan X, Ye Z, Liu P, Wen J. Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:1042751. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042751>.
- Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int.* 2001;116(2-3):189-95. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00367-4](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00367-4).
- Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A, Kosanovic D, Sarybaev AS, Weissmann N, Ghofrani HA, Schermuly RT. Inflammatory Mediators Drive Adverse Right Ventricular Remodeling and Dysfunction and Serve as Potential Biomarkers. *Front Physiol.* 2018;9:609. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00609>.
- Van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, van Deventer SJ, Reitsma PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost.* 2000;83(4):536-9.
- Musil D. Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis. *Vnitř Lek.* 2020;66(8):17-23.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):615-9. <https://doi.org/10.1160/TH09-04-0274>.
- Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther L, Demelo-Rodríguez P. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2627. <https://doi.org/10.3390/ijms22052627>.
- Kantarcioglu B, Darki A, Siddiqui F, Krupa E, Vural M, Kacmaz M, Hoppensteadt D, Iqbal O, Jeske W, Walenga J, Adiguzel C, Fareed J. Predictive Role of Blood Cellular Indices and Their Relationship with Endogenous Glycosaminoglycans as Determinants of Inflammatory Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221104800. <https://doi.org/10.1177/10760296221104801>.

19. Omar HR, Mirsaedi M, Rashad R, Hassaballa H, Enten G, Helal E, Mangar D, Camporesi EM. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):26. <https://doi.org/10.3390/medicina56010026>.
20. Purdy JC, Shatzel JJ. The Hematologic Consequences of Obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306-19. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>.
21. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Нн Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
23. Bickdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, Otero R, DiTullio MR, Galindo S, Ellis M, Parikh SA, Monreal M. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009042>.
24. Wang Y, Yu D, Yu Y, Liu X, Hu L, Gu Y. Association Between Inflammatory Mediators and Pulmonary Blood Flow in a Rabbit Model of Acute Pulmonary Embolism Combined With Shock. *Front Physiol*. 2020;11:1051. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01051>.
25. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, Hu XM, Xia YN, Tang BP, Upur H. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(22):3997-4002.
26. Tseluyko VY, Yakovleva IM, Sukhova SM. The short - term prognosis and gender characteristics of clinical manifestation of the pulmonary embolism. *Emergency Medicine*. 2016;(6.77):102-10. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175>. Ukrainian.
27. Chen YL, Wright C, Pietropaoli AP, Elbadawi A, Delehanty J, Barrus B, Gosev I, Trawick D, Patel D, Cameron SJ. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01922-w>.
28. Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Rose L, Weir EK, Sharma A, Thenappan T. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(3):376-84. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.08.011>.

The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism

V.Y. Tseluyko ¹, M.V. Kurinna ²

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² MNPE «City Clinical Hospital 8» of KhCC, Kharkiv, Ukraine

The aim – to investigate the possible influence of the level of interleukin-6 (IL-6) on the clinical course and remodeling of the right ventricle (RV) in patients with acute pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. 56 patients with a diagnosis of acute PE, confirmed by computed tomographic pulmonary angiography (CTPA), and in whom the level of IL-6 was determined, were studied. The patients were divided into two groups: 1 group with a normal IL-6 level (less than 5.9 pg/ml), 2 group with an elevated IL-6 level (more than 5.9 pg/ml). Clinical and anamnestic and laboratory-instrumental data were analyzed, statistical analysis of the resulting figures was carried out.

Results and discussion. When comparing the groups depending on the level of IL-6, it was found that in group 1, not a single case of high-risk PE was recorded ($p=0.052$), while there was a significantly higher percentage of moderate-low-risk patients, $p<0.05$. Patients in group 2 had a higher heart rate ($p=0.0006$), lower SBP ($p=0.04$) at admission, and a tendency to increase body mass index ($p=0.089$). In addition, in group 2, the average levels of leukocytes ($p=0.046$), d-dimer ($p=0.007$), CRP ($p=0.004$) were higher, and the level of lymphocytes ($p=0.008$) was lower than in group 1, and the trend was determined to an increase in neutrophils ($p=0.07$) and CPK MB ($p=0.89$) in the 2nd group. According to the ultrasound data, in group 2 there was more often the detection of thrombosis of the veins of the lower extremities ($p=0.003$), a significantly larger size of the RV ($p=0.02$), a tendency to increase the size of the right atrium (RA) and a higher level of systolic pulmonary pressure ($p=0.068$). Analysis of the CTPA showed a greater dilatation of the left LA ($p=0.0297$) and an increase in the LV/LV index ($p=0.0072$) in the 2nd group. Correlation analysis revealed an inverse connection with the level of SpO₂ ($p=0.03$) and lymphocytes ($p=0.0065$), a direct connection with heart rate ($p<0.001$), the ratio of LV/LV index ($p=0.046$), with the level of troponin I ($p=0.014$), D-dimer ($p=0.026$), leukocytes ($p=0.026$), neutrophils (0.038) and glucose (0.016), as well as the trend regarding the connection between the IL-6 level and the size of the RV according to echocardiography ($p=0.07$) and CPK MB level ($p=0.086$). The data of ROC analysis showed the connection of dilatation of the RV and IL-6 from the level of more than 7.65 pg/ml, with a sensitivity of the indicator of 90 %, specificity of 50 %.

Conclusions. An IL-6 level increase is more common in elderly patients, patients with venous thrombosis of the lower extremities, tachycardia, hypotension, and with a greater risk of an adverse course during the hospital period. In 2 groups, a higher level of other markers of inflammation (leukocytes, CRP), larger sizes of the RV, a higher level of pulmonary artery pressure according to echocardiography and values of RV/LV according to CTPA results are observed. A direct connection between IL-6 level and heart rate, troponin level, D-dimer level, LV/LV ratio and inverse connection with saturation

and lymphocyte level was established according to correlation analysis. Multivariate regression analysis established an independent connection between the IL-6 level and some laboratory (CPK MB, blood glucose) and echocardiographic parameters (RA, LV ESD, LV EDV, LV ESV, LV EF). The threshold level of IL-6, which is accompanied by dilatation of the RV according to Roc-analysis data, was determined.

Key words: pulmonary embolism, inflammation, interleukin-6, right ventricle remodeling.

УДК 616.12-008.331.1:616.98:578.834COVID-19]-036-07
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.5970>

Фізичне функціональне відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19: вплив гіпертонічної хвороби та модель прогнозування результату

О.В. Гончарь

Харківський національний медичний університет

Мета роботи – дослідити вплив гіпертонічної хвороби (ГХ) на динаміку природного відновлення толерантності до фізичного навантаження в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19 та розробити модель прогнозування результатів відновлення в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

Матеріали і методи. До дослідження було залучено 221 госпіталізований хворий на COVID-19 (вік $(53,4 \pm 13,6)$ року, 53 % жінок), 176 хворим був проведений тест 6-хвилинної ходьби (6ХХТ) за розширеним протоколом у термін 1–2 дні перед виписуванням зі стаціонару. Повторний візит для оцінки динаміки природного відновлення виконувався в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

Результати та обговорення. Дистанція 6-хвилинної ходьби перед виписуванням становила (378 ± 57) м у хворих із ГХ та (418 ± 75) м без такої, $p=0,001$; під час повторного візиту – відповідно (440 ± 52) і (478 ± 68) м, $p=0,002$; досягнутий процент від розрахункової належної відстані – відповідно $(67,4 \pm 10,5)$ і $(69,5 \pm 13,6)$ % та $(81,6 \pm 9,9)$ і $(81,9 \pm 15,7)$ %, $p>0,05$ для обох візитів. Приріст частоти скорочень серця (ЧСС) упродовж тесту під час першого візиту становив відповідно $(18,5 \pm 8,3)$ і $(30,1 \pm 19,3)$ за 1 хв, $p<0,001$; процент використання хронотропного резерву – $(21,3 \pm 9,6)$ і $(29,2 \pm 11,4)$ %, $p<0,001$. Під час другого візиту означена залежність спостерігалася у вигляді залишкових проявів із приростом ЧСС $(24,0 \pm 9,5)$ і $(30,8 \pm 12,1)$ за 1 хв, $p=0,003$ та використання хронотропного резерву $(28,1 \pm 10,1)$ і $(33,4 \pm 12,4)$ % відповідно, $p=0,029$. Створена модель багатовимірної лінійної регресії пояснювала 59 % варіабельності досягнутого процента від належної дистанції в 6ХХТ в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару. Використання машинного навчання дозволило створити регресійну модель на базі штучної нейронної мережі, що використовувала як предиктори вік, зріст, використання в лікуванні ремдесвіру та значення систолічного і діастолічного артеріального тиску на момент виписування, та пояснювала 90 % наявної варіабельності.

Висновки. Наявність ГХ у госпіталізованих хворих на COVID-19 не впливала на толерантність до фізичного навантаження за показником досягнутого проценту від належної пройденої відстані в 6ХХТ, що був значно зниженим на момент виписування зі стаціонару та не достатньо відновився протягом 1 місяця спостереження; при цьому ГХ асоціювалася з більш вираженими порушеннями автономної регуляції серцевого ритму порівняно з нормотензивними учасниками. Запропонована регресійна модель на основі штучної нейронної мережі дає змогу з високою точністю прогнозувати результати 6ХХТ в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару, що може бути використано під час відбору кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації.

Ключові слова: COVID-19, госпіталізація, постковідний синдром, фізична працездатність, відновлення функції, тест 6-хвилинної ходьби, прогноз, машинне навчання.

Гончарь Олександр Володимирович, к. мед. н., доцент,
доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини,
медсестринства та біоетики
ORCID: 0000-0001-6834-8845
E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2024 року

© О.В. Гончарь, 2024

Honchar Oleksii, MD, PhD, assoc. prof. of the department
of propaedeutics of internal medicine, nursing and bioethics
ORCID: 0000-0001-6834-8845
E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Received 22.01.2024

Пандемія інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19) залишається актуальною проблемою для систем охорони здоров'я в усьому світі та водночас несе за собою протягом всього періоду існування значний економічний тягар [1, 2]. Останній спочатку був пов'язаний із приголомшливим ефектом фульмінантного поширення епідемії із широким запровадженням карантинних заходів, високою поширеністю тяжких випадків, що потребували тривалої госпіталізації, а пізніше – з необхідністю фінансувати загальнонаціональні кампанії вакцинації та пов'язані з ними організаційні і логістичні виклики [3]. Крім того, все більше занепокоєння викликає висока частота тривалої персистенції симптомів серед реконвалесцентів: згідно з різними джерелами, від 5 до 37 % пацієнтів продовжують мати принаймні один симптом понад 3 місяці після початку захворювання [4], до того ж цей показник сягає 76 % серед хворих, які перенесли госпіталізацію, і 81 % після перебування у відділенні інтенсивної терапії [5]. Важливий аспект цієї проблеми також пов'язаний з ефектом потенційної інвалідизації внаслідок деяких типових тривалих симптомів COVID, зокрема задишки, втоми та ознак когнітивної дисфункції [2, 4, 6]. Останній факт вартий окремого наголосу в контексті очікуваного зсуву у віковій структурі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (які водночас є основними кандидатами на розвиток постковідного синдрому) в результаті успішних кампаній вакцинації, які насамперед були орієнтовані на населення похилого віку [4].

Оцінка походження симптомів, що обмежують толерантність до фізичного навантаження після гострого періоду COVID-19, часто ускладнюється внаслідок значної гетерогенності потенційних механізмів розвитку. До останніх відносять розвиток легеневої рестрикції та зниження дифузійної здатності [7, 8], кардіальної дисфункції [4, 9], а також значну частку випадків нез'ясованого генезу, частота яких, як правило, вища у реконвалесцентів із нетяжким перебігом COVID-19 [10]. Як наслідок на сьогодні жоден лікарський засіб не продемонстрував позитивних ефектів щодо профілактики та лікування тривалої задишки та втоми, пов'язаних із COVID [6, 11]. Основою ведення цих пацієнтів у післягострий період COVID-19 є кардіопульмональна реабілітація, яка позитивно впливає на динаміку симптомів і фізичний функціональний стан [12–14]. Водночас кількість реконвалесцентів суттєво перевищує можливості наявних програм реабілітації, і можливість відбору оптимальних кандида-

тів надала б змогу більш ефективно використовувати наявні ресурси.

Іншим наслідком описаної гетерогенності патофізіології постковідного синдрому є обмежена придатність специфічних параметрів оцінки легеневої та серцевої функції для моніторингу ефективності реабілітації в загальній когорті пацієнтів після гострого періоду COVID-19. З огляду на доступність методу як одного із ключових факторів можливості його реального використання, оцінка толерантності до фізичного навантаження за допомогою валідованого при довгій низці кардіопульмональних захворювань тесту 6-хвилинної ходьби (6ХХТ) [15–17] є обґрунтованим вибором у цій ситуації.

Наявні супутні захворювання впливають як на перебіг гострої фази інфекції SARS-CoV-2, так і на ризик розвитку синдрому довготривалого COVID [18, 19]. Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння є найрозповсюдженішими коморбідностями у госпіталізованих пацієнтів та трапляються відповідно у 15–57 і 12–48 % випадків [19–21]. Тоді як антропометричні параметри враховуються в більшості рівнянь, які використовуються для прогнозування індивідуально очікуваної дистанції 6-хвилинної ходьби (6ХХД) [15], що дозволяє контролювати вплив на означені параметри ожиріння, ступінь впливу АГ (яка за своїм патофенотипом нерозривно пов'язана із ремоделюванням лівих камер серця та діастолічною дисфункцією) на показники 6ХХТ у популяції реконвалесцентів після COVID-19 є недостатньо вивченим. Пошук у PubMed не дав змоги виявити досліджень, які б фокусувалися на вивченні особливостей впливу гіпертонічної хвороби (ГХ) та/або АГ на динаміку природного функціонального відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19.

Мета роботи – дослідити вплив гіпертонічної хвороби на динаміку природного відновлення толерантності до фізичного навантаження в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19 та розробити модель прогнозування результатів відновлення в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За дизайном це є проспективне обсерваційне одноцентрове дослідження, яке було виконане на базі пульмонологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради

Таблиця 1

Порівняльна характеристика первинної та фінальної когорти дослідження

Показник	Первинна когорта (n=176)	Фінальна когорта (n=100)	p
Вік, роки	53,2±13,5	50,9±14,1	>0,05
Жіноча стать, n (%)	93 (53)	44 (44)	>0,05
Зріст, см	169,8±9,1	171,8±9,6	>0,05
Маса тіла, кг	84,5±18,5	86,1±16,0	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,1±5,2	29,1±4,6	>0,05
Гіпертонічна хвороба, n (%)	70 (40)	41 (41)	>0,05
Ожиріння, n (%)	67 (38)	42 (42)	>0,05
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	17 (10)	14 (14)	>0,05

(що є головним регіональним пульмонологічним центром, який було перепрофільовано для надання стаціонарної допомоги хворим на COVID-19). Критеріями залучення до дослідження були вік ≥ 18 та наявність госпіталізації з діагнозом «Негоспітальна вірусна пневмонія» і надалі з підтвердженням етіології захворювання за допомогою позитивної полімеразної ланцюгової реакції на SARS-CoV-2. Критеріями вилучення були наявність хронічної серцевої недостатності стадії D, гострої серцевої недостатності, перенесеного інфаркту міокарда, персистентної та постійної форм фібриляції передсердь, мозкового інсульту протягом останніх 6 місяців, симптоматичної або високої неконтрольованої АГ, значущих клапанних вад серця, активної онкологічної або системної аутоімунної патології, загострення хронічних запальних процесів або гострих запальних захворювань, вагітність, нездатність надати інформовану згоду на участь та збережену залежність від суплементативної кисню на момент виписування зі стаціонару.

Серед 265 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, яким було запропоновано участь у дослідженні, первинно був обстежений 221 пацієнт, 45 пацієнтів відмовилися від проходження або не завершили тест 6-хвилинної ходьби; отже, загальна кількість хворих, дані яких були використані при проведенні крос-секційного аналізу, становила 176 осіб. Після вилучення 50 пацієнтів, які не змогли прийти на повторний візит або відмовилися від нього, та 26 учасників, які відмовилися від проходження функціонального тесту під час повторного візиту, фінальна когорта дослідження становила 100 осіб.

Базові демографічні й антропометричні характеристики учасників, а також дані щодо найпоширеніших коморбідних станів наведені в *табл. 1* та демонструють репрезентативність фінальної когорти дослідження порівняно з вихідною популяцією госпіталізованих хворих.

Клінічна характеристика учасників дослідження із супутньою ГХ та без неї наведена в *табл. 2*. Як видно з таблиці, хворі гіпертензивної когорти були старші та мали більше коморбідностей; водночас обидві групи мали схожий профіль лабораторних показників, за винятком вищих середніх рівнів лейкоцитів крові в осіб без ГХ, що можна було пояснити більшою реактивністю з огляду на молодший вік. Найнижча досягнута сатурація крові киснем та процент залучення легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії вірогідно не відрізнялися між групами.

Дані щодо лікування, яке використовувалося в обстежених хворих на COVID-19 під час госпіталізації, наведені в *табл. 3*. Хворі із супутньою ГХ та без такої однаково часто отримували лікування дексаметазоном, проте ремдесивір частіше призначали у нормотензивній групі (вочевидь з огляду на гіршу суб'єктивну переносимість гіпоксемії, проявом якої була незначуща тенденція до частішої потреби в кисневій підтримці).

Патерн призначень гіпотензивної терапії в групі хворих із супутньою ГХ характеризувався переважно використанням комбінованої терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками у різних поєднаннях, а також невисокою частотою застосування бета-адреноблокаторів як результат незаду-

Таблиця 2

Загальна характеристика обстежених хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби

Показник	Хворі з COVID-19 і без ГХ (n=106)	Хворі з COVID-19 і ГХ (n=70)	p
Вік, роки	50,7±13,9	57,8±11,8	<0,001
Жіноча стать, n (%)	56 (53)	37 (53)	>0,05
Зріст, см	169,3±8,7	170,5±9,8	>0,05
Маса тіла, кг	78,9±15,8	92,9±19,3	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,4±4,4	31,7±5,3	<0,001
Ожиріння, n (%)	26 (25)	41 (59)	<0,001
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	2 (2)	15 (21)	<0,001
Куріння, n (%)	14 (13)	14 (20)	>0,05
Мінімальна SpO ₂ за час хвороби, %	88,1±7,3	88,3±7,7	>0,05
Залучення легеневої паренхіми за даними КТ, %	30,1±17,0	35,8±23,7	>0,05
Лабораторні параметри			
Інтерлейкін-6, пг/мл	11,5 [3,1; 38,8]	9,0 [3,1; 18,7]	>0,05
С-реактивний протеїн, мг/л	24 [7; 57]	21 [7; 55]	>0,05
ШОЕ, мм/год	30,8±13,0	30,1±14,8	>0,05
Лейкоцити, · 10 ⁹ /мл	9,5 [7,7; 12,1]	7,2 [5,6; 9,5]	<0,001
Прокальцитонін, нг/мл	0,06 [0,03; 0,13]	0,07 [0,05; 0,08]	>0,05
Д-димер, нг/мл	290 [154; 501]	234 [156; 510]	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	104,5±22,8	101,1±21,5	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	64,9±17,5	65,9±20,5	>0,05

ГХ – гіпертонічна хвороба; SpO₂ – сатурація капілярної крові киснем; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за рівнянням CKD-EPI.

чення в дослідження пацієнтів зі значущою фоновою кардіальною патологією. Слід окремо відзначити факт призначення бета-адреноблокаторів та блокатора If-каналів у частини нормотензивних пацієнтів з метою корекції неадекватної синусової тахікардії, а також інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту у 2 пацієнтів цієї групи з огляду на супутній цукровий діабет 2-го типу / хронічну хворобу нирок.

Перший візит учасників дослідження відбувся за 1–2 дні до виписування зі стаціонару у клінічно стабільних та епідемічно безпечних пацієнтів (сатурація капілярної крові киснем (SpO₂) у спокої > 93 % при кімнатному повітрі, нормальна температура тіла та відсутність симптомів гострого респіраторного захворювання протягом ≥ 3 днів, починаючи з 10-го дня після появи симптомів) [22]. Під час цього візиту фіксувалися демографічні й антропометричні характеристики, дані про симптоми та історію захворювання, проведено лікування, показники лабораторних параметрів і результатів комп'ютерної томографії (відсоток ураження леге-

нів оцінювали за спрощеною шкалою RALE, запропонованою Н.У.Ф. Вонг та співавторами [23]) з подальшим проведенням БХХТ.

Повторний візит відбувся через 1 місяць після виписування зі стаціонару, під час нього повторно оцінювали тяжкість симптомів, клінічні параметри та проводили БХХТ; протягом періоду спостереження учасники дослідження не брали участі в організованих програмах кардіопульмональної реабілітації, але продовжували отримувати пероральну форму метилпреднізолону з індивідуально призначеним графіком деескалації, а також підібраний протягом стаціонарного лікування режим гіпотензивної та/або ЧСС-контрольованої терапії.

БХХТ виконували відповідно до рекомендацій ATS (2002) [24], у проміжок часу з 10:00 до 15:00 в тихому внутрішньому коридорі довжиною 20 м. Протягом тесту постійно моніторували SpO₂ і частоту пульсу за допомогою bluetooth-під'єданого пульсоксиметра з реєстрацією показників кожні 30 секунд. На початку та наприкінці тесту учасникам вимірювали артеріальний тиск та оцінювали рівні

Таблиця 3

Лікування обстежених хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби

Показник	Хворі з COVID-19 і без ГХ (n=106)	Хворі з COVID-19 і ГХ (n=70)	p
COVID-специфічне лікування			
Киснева підтримка, n (%)	65 (61)	35 (50)	>0,05
Дексаметазон, n (%)	95 (90)	60 (86)	>0,05
Ремдесивір, n (%)	63 (59)	20 (29)	<0,001
Використання кардіологічних препаратів			
Інгібітори АПФ, n (%)	2 (2)	31 (44)	<0,001
Блокатори рецепторів АТ II типу, n (%)	0 (0)	11 (16)	<0,001
Дигідропіридинові БКК, n (%)	0 (0)	42 (60)	<0,001
Недигідропіридинові БКК, n (%)	0 (0)	0 (0)	>0,05
Діуретики, n (%)	0 (0)	44 (63)	<0,001
β-адреноблокатори, n (%)	9 (8)	11 (16)	>0,05
Блокатори If-каналів, n (%)	5 (5)	0 (0)	>0,05

ГХ – гіпертонічна хвороба; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АТ – ангіотензин; БКК – блокатори кальцієвих каналів.

задишки та втоми за модифікованою шкалою Борга (0–10 балів).

За результатами тесту оцінювали пройдену відстань (6ХХД) та її процентне відношення до індивідуальної належної відстані (6ХХД %; для розрахунку використовували рівняння Enright та співавторів [25]), приріст обох показників протягом періоду спостереження (відповідно Δ6ХХД та Δ6ХХД %), вихідну частоту серцевих скорочень (ЧССстарт; оцінювали після 2 хв у положенні стоячи на початку дистанції, чому передувало положення сидячи протягом принаймні 15 хв), абсолютні значення максимальної досягнутої ЧСС протягом тесту (ЧССмакс) та її процентне значення щодо індивідуального максимуму, яке розраховували як $ЧССмакс \% = 100 \% \times ЧССмакс / (208 - 0,7 \times Вік)$ [26], а також вихідні (SpO_2 старт), мінімальні (SpO_2 мін) та фінальні (SpO_2 фін) рівні сатурації капілярної крові киснем і показник пікової десатурації, яких розраховували як $SpO_2десат = SpO_2старт - SpO_2мін$.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням пакета програмного забезпечення StatSoft Statistica Version 12. Для всіх змінних описова статистика представлена як середнє арифметичне ± стандартне відхилення (SD) або медіана [міжквартильний діапазон] для нормального й асиметричного розподілу відповідно. Категоріальні змінні представлені як кількість (відсотки). Міжгрупові порівняння безперервних змінних проводили з використанням t-критерію для незалежних вибірок для нормально розподілених і U-критерію Манна – Вітні – для асиметрично роз-

поділених параметрів; критерій χ^2 використовували для порівняння бінарних і категоріальних змінних. Наявні відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Багатомірний лінійний регресійний аналіз проводили за допомогою прямого покрокового методу; для оцінки якості регресійних моделей використовували критерій R^2 , значущість залученого предиктора констатували за рівнем $p < 0,05$.

При створенні регресійних моделей на основі простих штучних нейронних мереж (SANN) для кожного набору предикторів проводили тренування 500 моделей за допомогою стратегії автоматизованого пошуку нейронної архітектури. Прогностичну точність отриманих моделей оцінювали за коефіцієнтом кореляції між фактичними та прогнозованими значеннями цільового параметра у підвбірках тренування, тестування та валідації, рандомно обраних у співвідношенні 70:15:15; для оцінки якості моделі використовували критерій R^2 , для оцінки потужності ефекту – критерій f^2 Коена; відтворюваність фінальної моделі була перевірена в ході 10-кратної крос-валідації з використанням альтернативного семплінгу спостережень.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведення 6ХХТ виявило зниження толерантності до фізичного навантаження в обох клінічних групах, проявом його були невисокі значення 6ХХД та досягнутого проценту від індивідуально прогнозованої дистанції (табл. 4). Усі учасники

Таблиця 4

Параметри тесту 6-хвилинної ходьби у хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби через 1 місяць після виписування зі стаціонару

Показник	Хворі з COVID-19 без ГХ	Хворі з COVID-19 і ГХ	p
Пройдена відстань:			
6ХХД (візит 1), м	418±75	378±57	0,001
6ХХД % (візит 1), %	69,5±13,6	67,4±10,5	>0,05
6ХХД (візит 2), м	478±68	440±52	0,002
6ХХД % (візит 2), %	81,9±15,7	81,6±9,9	>0,05
Приріст 6ХХД, м	68±43	72±43	>0,05
Приріст 6ХХД%, %	12,4±8,2	14,2±7,4	>0,05
Частота серцевих скорочень:			
ЧССстарт (візит 1) за 1 хв	80,4±11,9	85,6±12,5	0,018
ЧССмакс (візит 1) за 1 хв	108,3±15,0	104,3±13,4	>0,05
Приріст ЧСС (візит 1) за 1 хв	30,1±19,3	18,5±8,3	<0,001
ЧССмакс% (візит 1), %	62,1±8,2	59,4±14,1	>0,05
ЧССфін% (візит 1), %	59,3±8,3	59,8±7,9	>0,05
ЧССстарт (візит 2) за 1 хв	79,5±12,1	84,0±16,4	>0,05
ЧССмакс (візит 2) за 1 хв	110,5±13,8	109,1±14,1	>0,05
Приріст ЧСС (візит 2) за 1 хв	30,8±12,1	24,0±9,5	0,003
ЧССмакс% (візит 2), %	63,7±8,1	64,9±7,9	>0,05
ЧССфін% (візит 2), %	61,3±7,9	62,8±7,0	>0,05
Сатурація крові киснем:			
SpO ₂ старт (візит 1), %	97,6±6,3	96,6±3,7	>0,05
SpO ₂ мін (візит 1), %	94,7±4,0	93,5±4,0	0,087
SpO ₂ фін (візит 1), %	96,0±3,8	95,1±3,1	>0,05
SpO ₂ десат (візит 1), %	2,6±2,7	3,2±2,4	>0,05
SpO ₂ старт (візит 2), %	98,1±0,7	98,0±0,8	>0,05
SpO ₂ мін (візит 2), %	95,8±2,6	95,7±1,7	>0,05
SpO ₂ фін (візит 2), %	97,4±1,3	96,9±1,3	0,039
SpO ₂ десат (візит 2), %	2,3±2,4	2,4±1,7	>0,05
Артеріальний тиск на початку тесту:			
САТ (візит 1), мм рт. ст.	128,1±13,7	144,0±14,4	<0,001
ДАТ (візит 1), мм рт. ст.	80,4±7,7	89,3±13,0	<0,001
САТ (візит 2), мм рт. ст.	129,7±12,8	140,9±19,3	<0,001
ДАТ (візит 2), мм рт. ст.	79,4±10,0	85,9±11,1	0,002
Рівень симптомів наприкінці тесту:			
Задишка (візит 1), бали	2,9±1,9	3,6±2,1	>0,05
Втома (візит 1), бали	3,4±2,2	3,2±1,8	>0,05
Задишка (візит 2), бали	2,4±1,7	3,4±1,8	0,008
Втома (візит 2), бали	2,1±1,7	3,0±2,1	0,027

ГХ – гіпертонічна хвороба; 6ХХД – дистанція 6-хвилинної ходьби; 6ХХД% – досягнутий процент від належної дистанції; ЧССстарт – частота серцевих скорочень у положенні стоячи перед стартом тесту; ЧССмакс – максимальна досягнута частота серцевих скорочень; ЧССмакс% – досягнутий процент від індивідуального розрахункового максимуму частоти серцевих скорочень; ЧССфін% – аналогічний показник наприкінці тесту; SpO₂старт – сатурація капілярної крові киснем перед початком тесту; SpO₂мін – мінімальна сатурація капілярної крові киснем протягом тесту; SpO₂фін – сатурація капілярної крові киснем наприкінці тесту; SpO₂десат – максимальна досягнута десатурація; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

завершили тест; рівні SpO₂ залишалися > 90 %, але типово демонстрували початкове зниження, досягаючи мінімальних значень через 2:30 хвилини з подальшим частковим відновленням на тлі коригування початково обраного темпу ходьби.

Треба відзначити, що менші значення 6ХХД у пацієнтів із супутньою ГХ під час обох візитів були переважно пов'язані з різницею у віці, підтвер-

дженням цього була відсутність статистично значущої розбіжності показників досягнутого проценту від належної дистанції. Сатурація капілярної крові киснем у гіпертензивній когорті мала тенденцію до незначущого зниження протягом усього тесту під час першого візиту, що майже повністю згладжувалася при повторній оцінці через 1 місяць. Суб'єктивний рівень симптоматики наприкінці

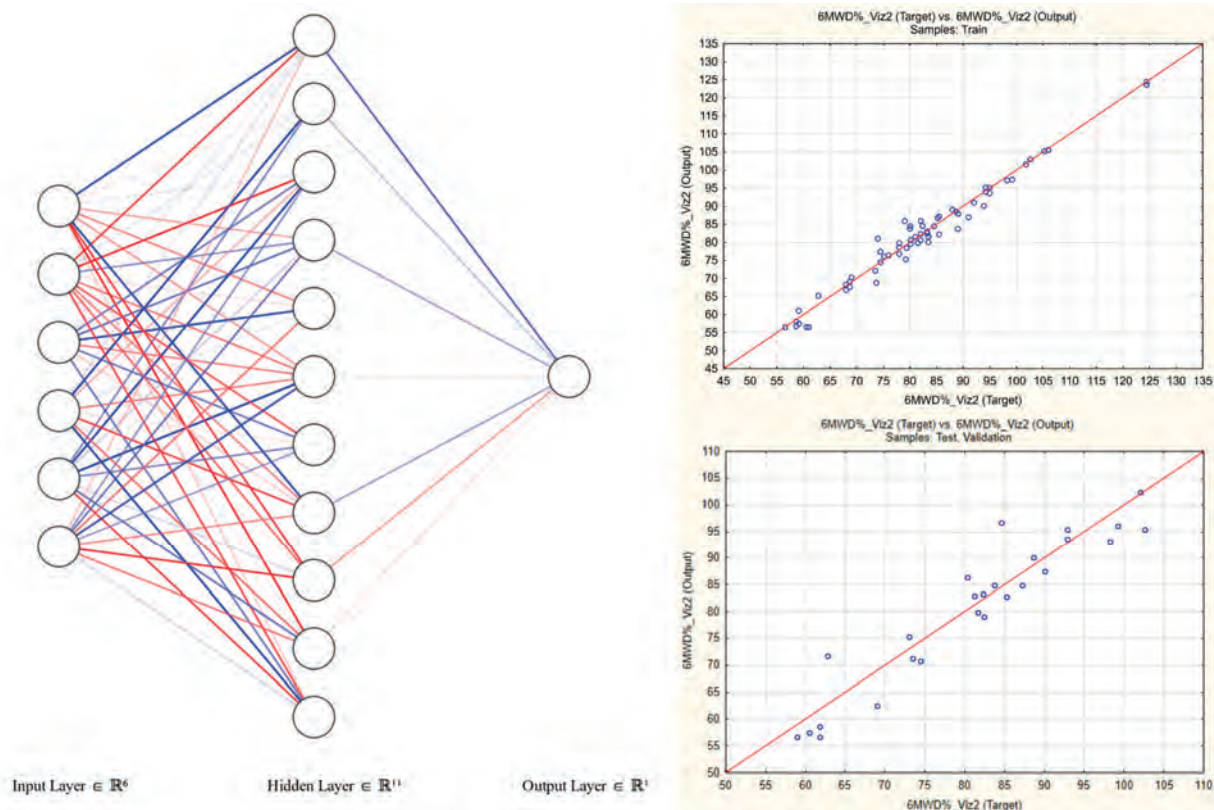


Рисунок. Регресійна модель для прогнозування досягнутого процента від належної дистанції 6-хвилинної ходьби через 1 місяць природного відновлення після госпіталізації з приводу COVID-19. Ліва панель – використана архітектура нейронної мережі (6–11–1, один прихований шар).

тесту в перший візит був зіставний в обох групах, у другий же учасники без ГХ демонстрували меншу вираженість задишки та втоми, тоді як у гіпертензивній когорті не виявляли позитивних змін протягом терміну спостереження.

Приріст ЧСС у ході 6ХХТ під час першого візиту був значно меншим у групі хворих із ГХ за рахунок як вищих вихідних значень, так і дещо нижчої максимально досягнутої ЧСС. Слід зауважити, що описана залежність не пояснювалася повністю різницею в наявному з огляду на вік хронотропному резерві – процент його використання становив у гіпертензивній когорті (21,3±9,6) і (29,2±11,4) % в групі хворих без ГХ, $p < 0,001$. Під час другого візиту означену залежність спостерігали у вигляді залишкових проявів із використанням розрахункового хронотропного резерву (28,1±10,1) і (33,4±12,4) % відповідно, $p = 0,029$.

Багатомірний лінійний регресійний аналіз дав змогу створити модель прогнозування досягнутого процента від розрахункової належної дистанції в 6ХХТ, що проводився через 1 місяць природного відновлення після виписування зі стаціонару.

Наведена нижче модель пояснювала 58,7 % варіабельності в оцінюваному параметрі:

$$6\text{ХХД}\% (\text{візит } 2) = 1,871 + 0,641 \times \text{Вік} - 0,415 \times \text{Зріст} + 5,341 \times \text{Рем} - 0,334 \times \text{САТ} + 0,42 \times \text{ДАТ} - 0,25 \times \text{Нб} + 0,235 \times \text{ЧСС} + 1,45 \times \text{SpO}_2,$$

де: 6ХХД% – досягнутий процент від належної дистанції в тесті 6-хвилинної ходьби (%), Вік – вік (років), Зріст – зріст (см), Рем – використання в схемі лікування ремдесивіру (Так = 1, Ні = 0), САТ – систолічний артеріальний тиск перед випискою (мм рт. ст.), ДАТ – діастолічний артеріальний тиск перед випискою (мм рт. ст.), Нб – рівень гемоглобіну крові перед виписуванням (г/л), ЧСС – частота серцевих скорочень перед виписуванням (за 1 хв), SpO₂ – сатурація капілярної крові киснем перед виписуванням.

З метою подальшого підвищення точності прогнозування 6ХХД% у другий візит як інтегральний показник спонтанного відновлення фізичного функціонального стану в ранній період після виписування зі стаціонару був застосований метод побудови регресійних моделей на основі автоматизованого пошуку штучних нейронних мереж.

Первинно за входні дані були взяті всі незалежні предиктори, що були раніше виявлені в процесі багатовимірного регресійного лінійного аналізу. Надалі для спрощення архітектури моделі та зниження ризику оверфітінгу був використаний метод покрокового вилучення предикторів, що мають найнижчу вагу при аналізі глобальної чутливості поточної версії. Остаточна модель базувалася на використанні штучної нейронної мережі з архітектурою 6–11–1 та використовувала як предиктори універсально доступні клініко-анамнестичні параметри – це в порядку зниження значущості вік, зріст, використання в схемі лікування ремдесивіру, SAT і ДАТ. Модель мала похибку навчання 0,127 і характеризувалася близьким до функціонального зв'язком між розрахованими та фактичними значеннями БХХД% під час другого візиту в рандомно обраних підвбірках тренування ($R^2 = 0,973$) та тестування/валідації ($R^2 = 0,904$) (рисунк; детальна інформація щодо архітектури використаної штучної нейронної мережі та протокол валідації моделі доступні за запитом до автора). Модель була відтворювана в 10-кратній крос-перевірці з використанням альтернативного семплінгу загальної популяції дослідження, підтверджуючи валідність використаних предикторів. Співвідношення кількості спостережень до кількості предикторів становило 14:1, відповідаючи статистичним вимогам для проектів машинного навчання [27], що разом із відсутністю значущої деградації коригованого R^2 порівняно з наївним коефіцієнтом (0,897 проти 0,904) свідчило про адекватний для фактичного статистичного ефекту моделі і кількості предикторів розмір тренувальної вибірки.

Права панель – графік залежності між прогнозованими та фактичними результатами (вгорі – вибірка тренування, внизу – тестування/валідації; коригований $R^2 = 0,897$, $f^2 = 9,42$).

ОБГОВОРЕННЯ

Більшість досліджень, присвячених проблемі довготривалого COVID, використовували як міру фізичних наслідків самооцінку вираженості персистентних симптомів, що нерозривно пов'язано з підвищеною суб'єктивною варіабельністю [28]. Під час пошуку в PubMed ми не ідентифікували більш ранніх досліджень, що фокусувалися б на оцінці впливу ГХ та рівня артеріального тиску на динаміку відновлення толерантності до фізичного

навантаження після гострої фази COVID-19, а також на прогнозуванні динаміки об'єктивних параметрів фізичної працездатності, найбільш простим і універсально доступним з яких є БХХТ. Водночас актуальність проблеми об'єктивізації тяжкості проявів постковідного синдрому підтверджується паралельними дослідженнями у цьому напрямку, прикладом чого може бути робота одного з провідних колективів у цій галузі під керівництвом T. Sonnweber та співавторів [29], присвячена прогнозуванню динаміки радіологічного відновлення.

У цій статті наведені результати 1-місячного спостереження за динамікою природного відновлення толерантності до фізичного навантаження після госпіталізації з приводу COVID-19 залежно від наявності ГХ за допомогою розширеного протоколу БХХТ.

Основним результатом під час першого візиту було значне зниження БХХД ((396 ± 71) м або $(68,7 \pm 12,4)$ % порівняно з індивідуально прогнозованими значеннями), при цьому менша абсолютна пройдена відстань у хворих із ГХ була пов'язана зі старшим віком та вищим ІМТ, процентний же показник вірогідно не відрізнявся між групами; означена залежність зберігалася також при повторній оцінці через 1 місяць. Деяко нижчий рівень сатурації крові киснем у гіпертензивній когорті під час вихідного тесту зіставлявся з групою порівняння до часу другого візиту. Вираженість задишки та втоми після завершення тесту під час першого тесту була зіставна між групами, при повторній же оцінці хворі без супутньої ГХ відзначали значно нижчий рівень симптомів, водночас у пацієнтів гіпертензивної когорти не було позитивної динаміки за період спостереження. Останній факт, імовірно за все, пояснювався впливом пов'язаних із ГХ структурно-функціональних змін серця та частого супутнього ожиріння, які набували обмежувально-го значення після (часткової) резолюції COVID-асоційованих механізмів.

Заслужували на особливу увагу показники динаміки ЧСС під час обох тестів: пацієнти гіпертензивної групи мали вищу ЧСС спокою та значущо нижчий приріст у ході тесту, підтвердженням чого також був нижчий показник утилізації хронотропного резерву порівняно з хворими без ГХ. Означена залежність була менш виражена, проте зберігалася під час повторної оцінки через 1 місяць відновлення. У цьому контексті треба зауважити, що частота призначення препаратів із негативним хронотропним ефектом була зіставною в обох гру-

пах дослідження та не мала суттєво вплинути на отримані результати.

Природа типових фізично обмежувальних симптомів постковідного стану (зокрема задишка і втомлюваність) на сьогодні залишається не до кінця зрозумілою. Незважаючи на низку свідочств про можливу роль зниження життєвої ємності та дифузійної здатності легень [28, 30], субклінічної кардіальної дисфункції [31, 32] та фізичної декондиції внаслідок тривалої госпіталізації [6, 33], в багатьох випадках тяжкість симптомів не повністю пояснюється наявними змінами. Одна з гіпотез розглядає порушення автономної регуляції серцевого ритму (проявами якої є неадекватна синусова тахікардія і так звана «хронотропна некомпетентність», тобто неможливість забезпечити адекватний приріст ЧСС на тлі навантаження) як головну комплементарну ланку в патогенезі обмеження фізичної працездатності при синдромі довготривалого COVID [34, 35]. Цю концепцію підтверджують дані нашого дослідження, в якому ми спостерігали тенденцію до підвищення ЧСС спокою та її малий приріст в ході тесту з досягненням під час повторних візитів низьких максимальних значень ($61,1 \pm 8,1$) % та ($64,3 \pm 8,2$) % від розрахункового індивідуального максимуму (нагадаємо, що бХХТ належить до субмаксимальних навантажувальних проб [24], що, навіть з огляду на перенесений період зниженої мобільності та декондиції, давало змогу очікувати значення в межах 70–85 %).

Можливість прогнозування динаміки природного відновлення після госпіталізації з приводу інфекції SARS-CoV-2 може бути цінною у відборі кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації. Наявні потужності профільних закладів, що створювалися з розрахунку на сталу захворюваність на неепідемічні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання, з очевидних причин нездатні надати допомогу всім реконвалесцентам після важкого перебігу COVID-19. За таких умов прогнозований процент від належної бХХД, що, як очікується, буде досягнутий протягом першого місяця природного відновлення, може бути врахований при визначенні індивідуальної потреби участі в програмі. У роботі наведено інструменти, що можуть бути використані для розрахунку очікуваного значення цього параметра. Найвищою прогностичною точністю при цьому мала модель

регресії, що базується на методі машинного навчання та використовує для ввідних даних доступні клініко-анамнестичні параметри, а саме вік, зріст, використання під час лікування ремдесивіру та значення артеріального тиску на момент виписки. Запропонована модель може бути використана як готовий інструмент після зовнішньої валідації на локальній когорті госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 або як концепція для розробки подібних моделей, що враховуватимуть вплив особливостей локальної популяції та переважних на поточний момент варіантів SARS-CoV-2.

ВИСНОВКИ

Наявність гіпертонічної хвороби в госпіталізованих хворих на COVID-19 не впливала на толерантність до фізичного навантаження за показником досягнутого процента від належної пройденої відстані в тесті 6-хвилинної ходьби, що характеризувався значним зниженням на момент виписування зі стаціонару та неповним відновленням протягом 1 місяця спостереження; до того ж гіпертонічна хвороба асоціювалася з більш вираженими порушеннями автономної регуляції серцевого ритму порівняно з нормотензивними учасниками. Запропонована регресійна модель на основі штучної нейронної мережі дає змогу з високою точністю прогнозувати результати тесту 6-хвилинної ходьби через 1 місяць після виписування зі стаціонару, що може бути використано під час відбору кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації.

Обмеження

Одноцентрове дослідження з можливим впливом ефектів центру; потенційне джерело упередженості відбору в дизайні дослідження: вилучення хворих із важкими супутніми захворюваннями, більша імовірність відмови від участі серед пацієнтів із тяжчим перебігом COVID-19 внаслідок небажання виконувати тест 6-хвилинної ходьби або персистентної залежності від суплементції кисню на момент виписування зі стаціонару; низький рівень вакцинації населення та інші типові штами вірусу SARS-CoV-2 на момент проведення дослідження.

Література

1. Covid-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399:1513-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3).
2. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, Lim PB, McNarry M, Morten K, O'Sullivan O, Pretorius E, Raman B, Soteropoulos DS, Taquet M, Hall CN. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023;108:12-27. <https://doi.org/10.1113/EP090802>.
3. Delardas O, Kechagias KS, Pontikos PN, Giannos P. Socio-Economic Impacts and Challenges of the Coronavirus Pandemic (COVID-19): An Updated Review. *Sustainability*. 2022;14. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/su14159699>.
4. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Martins PDC, Ferdinandy P, Fontana M, Giraio H, Gneccchi M, Gollmann-Tepekuly C, Kleinbongard P, Krieg T, Madonna R, Paillard M, Pantazis A, Perrino C, Pesce M, Schiattarella GG, Sluijter JPG, Steffens S, Tschöpe C, Van Linthout S, Davidson SM. Long COVID and the cardiovascular system – elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. 2022. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
6. Zheng B, Daines L, Han Q, Hurst JR, Pfeffer P, Shankar-Hari M, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0071-2022>.
7. Ferioli M, Prediletto I, Bensai S, Betti S, Daniele F, Di Scioscio V, Modolon C, Rimondi MR, De Molo C, Serra C, Nava S, Fasano L. Spontaneous Evolution of COVID-19 Lung Sequelae: Results from a Double-Step Follow-Up. *Respiration*. 2022;101:381-93. <https://doi.org/10.1159/000521316>.
8. Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, Prata TA, Andrade BH, Oliveira JDGF, Batista AP, Machado-Coelho GLL, Augusto VM, Marinho CC. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Braz J Infect Dis*. 2022;26:102352. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102352>.
9. Raman B, Bluemke DA, Luscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43:1157-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>.
10. Dotan Y, Weiner E, Zucker-Toledano M, Solomonov A, Fuchs E, Dawood H, Mor E, Hanna M, Naser-Aldeen R, Bentur L, Bar-Yoseph R. Functional Capacity in Patients Who Recovered from Mild COVID-19 with Exertional Dyspnea. *J Pers Med*. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/jpm12060874>.
11. Cordani C, Lazzarini SG, Zampogna E, Del Furia MJ, Arienti C, Negri S, Kiekens C. Dyspnea: a map of Cochrane evidence relevant to rehabilitation for people with post COVID-19 condition. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022;58:864-9. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07805-4>.
12. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, Facciolo NC, Besutti G, Iori M, Salvarani C, Costi S; Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>.
13. Reinert G, Müller D, Wagner P, Martínez-Pozas O, Cuenca-Záldivar JN, Fernández-Carnero J, Sánchez Romero EA, Corbellini C. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032>.
14. Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837420. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837420>.
15. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, Lee AL, Camillo CA, Troosters T, Spruit MA, Carlin BW, Wanger J, Pepin V, Saey D, Pitta F, Kaminsky DA, McCormack MC, MacIntyre N, Culver BH, Scirba FC, Revill SM, Delafosse V, Holland AE. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1447-78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>.
16. Carvalho EE, Costa DC, Crescencio JC, Santi GL, Papa V, Marques F, Schmidt A, Marin-Neto JA, Simxes MV, Gallo Junior L. Heart failure: comparison between six-minute walk test and cardiopulmonary test. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:59-64. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000056>.
17. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. *Pulmonology*. 2021;27:518-28. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.005>.
18. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35:4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
19. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;127:104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
20. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, Kawasaki B, Yousey-Hindes K, Niccolai L, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Monroe ML, Ryan P, Henderson J, Kim S, Como-Sabetti K, Lynfield R, Sosin D, Torres S, Muse A, Bennett NM, Billing L, Sutton M, West N, Schaffner W, Talbot HK, Aquino C, George A, Budd A, Brammer L, Langley G, Hall AJ, Fry A. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458-64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.
21. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL,

- Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefejele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
22. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
23. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296:E72-E78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
24. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
25. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.
26. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:153-6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).
27. Baeza-Delgado C, Cerdá Alberich L, Carot-Sierra JM, Veiga-Canuto D, Martínez de Las Heras B, Raza B, Martí-Bonmatí L. A practical solution to estimate the sample size required for clinical prediction models generated from observational research on data. *Eur Radiol Exp*. 2022;6:22. <https://doi.org/10.1186/s41747-022-00276-y>.
28. Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:702635. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>.
29. Sonnweber T, Tymoszuk P, Sahanic S, Boehm A, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Nairz M, Grubwieser P, Kurz K, Koppelstätter S, Aichner M, Puchner B, Egger A, Hoermann G, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Tancevski I, Löffler-Ragg J. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: A longitudinal observational prospective multicenter trial. *Elife*. 2022;11. <https://doi.org/10.7554/eLife.72500>.
30. Guo T, Jiang F, Liu Y, Zhao Y, Li Y, Wang Y. Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Meta-Analysis. *Front Mol Biosci*. 2021;8:750558. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.750558>.
31. Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, Grenne B, Dalen H, Einvik G, Stavem K, Follestad T, Josefsen T, Omland T, Jensen T. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>.
32. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, Kurz K, Koppelstätter S, Haschka D, Petzer V, Boehm A, Aichner M, Tymoszuk P, Lener D, Theurl M, Lorbach-Köhler A, Tancevski A, Schapfl A, Schaber M, Hilbe R, Nairz M, Puchner B, Hüttenberger D, Tschurtschenthaler C, Aßhoff M, Peer A, Hartig F, Bellmann R, Joannidis M, Gollmann-Tepekuly C, Holfeld J, Feuchtner G, Egger A, Hoermann G, Schroll A, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Kirchmair R, Helbok R, Prosch H, Rieder D, Trajanoski Z, Kronenberg F, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Löffler-Ragg J, Tancevski I. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>.
33. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duiniveldt AJF, Feltkamp MCW, Groeneveld GH, Hinnen SCH, Janssen VR, Lijfering WM, Omara S, Postmus PE, Ramai SRS, Rius-Ottenheim N, Schaliq MJ, Schiemanck SK, Smid L, Stöger JL, Visser LG, de Vries JJC, Wijngaarden MA, Geelhoed JJM, Roukens AHE. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *E Clin Med*. 2021;32:100731. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100731>.
34. Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, Sapir O, Granot Y, Hochstadt A, Friedman S, Laufer-Perl M, Banai S, Topilsky Y. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:1273-84 e1279. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2021.08.022>.
35. Ladlow P, O'Sullivan O, Houston A, Barker-Davies R, May S, Mills D, Dewson D, Chamley R, Naylor J, Mulae J, Bennett AN, Nicol ED, Holdsworth DA. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm*. 2022;19:613-20. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.005>.

Physical functional recovery in the early period after hospitalization for COVID-19: impact of hypertension and outcome prediction model

O.V. Honchar

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the influence of hypertension (HT) on the dynamics of natural recovery of physical functional status in the early period after hospitalization for COVID-19 and to develop a model for predicting recovery results at 1 month after discharge.

Materials and methods. 221 hospitalized patients with COVID-19 (age 53.4 ± 13.6 years, 53 % women) were included in the study, 176 of whom underwent the 6-minute walk test (6MWT) using an extended protocol within 1-2 days before discharge. A repeat visit to assess the dynamics of natural recovery was performed at 1 month after discharge.

Results and discussion. Pre-discharge 6-minute walk distance was 378 ± 57 m in patients with HT and 418 ± 75 m without it, $p=0.001$, during the second visit – 440 ± 52 versus 478 ± 68 , $p=0.002$; the achieved percentage of the individually predicted distance was 67.4 ± 10.5 vs. 69.5 ± 13.6 % and 81.6 ± 9.9 vs. 81.9 ± 15.7 %, respectively, $p>0.05$ for both visits. The increase in heart rate during the test at visit 1 was 18.5 ± 8.3 versus 30.1 ± 19.3 bpm, $p<0.001$, the percentage of chronotropic reserve utilization was 21.3 ± 9.6 % versus 29.2 ± 11.4 %, $p<0.001$. During the second visit, residual manifestations of this trend were observed, with an increase in HR by 24.0 ± 9.5 vs. 30.8 ± 12.1 , $p=0.003$ and the use of chronotropic reserve of 28.1 ± 10.1 % vs. 33.4 ± 12.4 %, respectively, $p=0.029$. The developed multivariate linear regression model explained 59 % of the variability in the achieved percentage of the individually predicted 6-minute walk distance at 1 month after discharge. The use of machine learning allowed to create an artificial neural network based regression model that used age, height, use of remdesivir in treatment, and SBP and DBP values at the time of discharge as predictors, and explained 90 % of observed variability.

Conclusions. Hospitalized patients with COVID-19 were characterized by a decrease in the general physical functional status as assessed by 6MWT at the time of discharge and incomplete recovery after 1 month. Presence of hypertension was associated with more pronounced disturbances of the autonomic regulation of heart rate, but did not affect the reached percentage of the distance walked. The proposed artificial neural network based regression model allows for a high accuracy prediction of the 6MWT results at 1 month after discharge, which can be used in the selection of candidates for cardiopulmonary rehabilitation programs.

Key words: COVID-19, hospitalization, post-COVID-19 syndrome, physical performance, recovery of function, 6-minute walk test, prognosis, machine learning.

УДК 616.12-008.331.1:611.127+611.13
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.7178>

Реєстр PULSE-COR: взаємозв'язок між еластичністю лівого шлуночка та жорсткістю артерій у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією

О.О. Торбас, С.О. Прогонов, Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко

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

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок між збільшенням жорсткості артерій та зниженням еластичності лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

Матеріали і методи. Одноцентровий реєстр PULSE-COR був створений у 2011 році й досі перебуває в активному стані. У нашій вибірці було 779 учасників з АГ. Під час підсумкового аналізу було виявлено когорту пацієнтів ($n=283$) з есенціальною АГ без істотних супутніх захворювань, до якої увійшли 320 пацієнтів, яким зробили всі потрібні діагностичні процедури. Інструментом вибору для вимірювання каротидно-стегнової швидкості пульсової хвилі (cfPWV) був пристрій SphygmoCor (AtCor, Австралія). Ми також використовували пристрій VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Японія) для вимірювання кардіо-гомільково-судинного (CAVI) і гомільково-плечового (ABI) індексів. Ультразвукова діагностика складалася з ультразвукового дослідження судин та вимірювання товщини інтима-медіа (TIM). Для оцінки діастолічної функції ЛШ дотримувалися рекомендацій ASE 2016 р., а для ехокардіографії – стандартизованого протоколу ASE. Стандартизовану формулу використовували для оцінки шлуночково-артеріальної муфти (VAC), яка також містила оцінку кінцевої систолічної еластичності ЛШ (Ees) і артеріальної еластичності (Ea). Було проведено кореляційний аналіз Спірмена для визначення асоціацій.

Результати та обговорення. Когорту становили пацієнти з АГ, 51 % чоловіків; середній вік становив $(53,6 \pm 2,0)$ року. Середній офісний артеріальний тиск (АТ) систолічний (САТ) становив $(159,8 \pm 4,5)$ мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – $(97,9 \pm 2,6)$ мм рт. ст., пульсовий (ПАТ) – $(62,0 \pm 3,5)$ мм рт. ст., середня частота серцевих скорочень (ЧСС) – $(76,6 \pm 2,2)$ за 1 хв. Лівий, і правий CAVI ($R=0,698$; $p=0,012$ і $R=0,683$; $p=0,014$) продемонстрували сильну кореляцію з VAC, E/A і E/e' – з ABI ($R=0,716$; $p=0,006$ і $R=0,764$; $p=0,002$ відповідно). Показник cfPWV був пов'язаний з майже такими ж параметрами ($R=0,248$; $p=0,001$ для кореляції з TIM, $R=0,382$; $p=0,01$; для кореляції з рівнем ліпопротеїнів низької щільності). Показник Ea суттєво асоціювався із величиною TIM ($R=0,491$; $p=0,24$), рівнями загального холестерину ($R=0,499$; $p=0,07$) і ліпопротеїнів низької щільності ($R=0,687$; $p=0,001$). Показник Ees суттєво корелював із кінцевим діастолічним об'ємом ($R=0,644$; $p=0,001$), рівнем лімфоцитів крові ($R=-0,678$; $p=0,001$), показником E/A ($R=0,159$; $p=0,007$) та співвідношенням E/e' ($R=-0,130$; $p=0,029$).

Висновки. Виявлено суттєву кореляцію між валідованими вимірюваннями артеріальної жорсткості та неінвазивними параметрами оцінки жорсткості ЛШ (VAC). Показник VAC також був пов'язаний з параметрами діастолічної функції ЛШ.

Ключові слова: артеріальна жорсткість, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, жорсткість лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія.

Торбас Олена Олександрівна, к. мед. н., наук. співр. відділу вторинних і легеневої гіпертензій
<https://orcid.org/0000-0001-8672-7494>
E-mail: olenatorbas@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 25 грудня 2023 року

Torbos Olena, PhD, Researcher of department of secondary and pulmonary hypertension
<https://orcid.org/0000-0001-8672-7494>
E-mail: olenatorbas@gmail.com

Received 25.12.2023

У хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) діастолічна дисфункція (ДД) лівого шлуночка (ЛШ) є загальновідомим фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ). Нещодавно саме СНзбФВ стала актуальною науковою проблемою і залишається викликом рутинної клінічної практики. На цю патологію припадає майже 50 % усіх госпіталізацій через СН. До того ж для неї характерний цілком доступний для порівняння із СН зі зниженою ФВ (СНзнФВ) рівень смертності [1]. Основна проблема, яка відрізняє СНзбФВ від СНзнФВ, полягає в тому, що цей стан не має чітко встановлених клінічних протоколів лікування. Ба більше, навіть патологічні шляхи, які можуть призвести до ДД ЛШ, а потім до прогресування СНзбФВ, досі залишаються неясними. За останні десятиліття ми отримали кілька різних протоколів, алгоритмів і консенсус, основна ідея яких полягала в тому, щоб полегшити діагностичний шлях для клініцистів-практиків [2]. Перелічені документи мають різні критерії та діагностичні підходи, але вони також вказують на головну ідею – СНзбФВ має різні фенотипи та різну етіологію.

Однак, згідно із численними дослідженнями та спостереженнями, АГ залишається основним фактором ризику СНзбФВ. Гіпертонічне серце характеризується не тільки гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), а й формуванням ДД ЛШ при тривалому збереженні систолічної функції в нормі. ДД ЛШ – один з основних патологічних механізмів прогресування СН незалежно від рівня ФВ ЛШ [3–5]. Тому ДД ЛШ є перспективною мішенню для медикаментозного лікування. На жаль, більшість антигіпертензивних препаратів виявилися неефективними ні щодо ДД ЛШ, ні в лікуванні діастолічної СН [6]. Це означає, що ми насправді не розуміємо загального патогенезу формування та прогресування ДД ЛШ.

Довгий час вважалося, що ДД ЛШ є результатом ГЛШ. Проте численні дослідження показали, що всі антигіпертензивні препарати, обрані для регресії ГЛШ, не були ефективними в покращанні діастолічної функції ЛШ [6]. Це свідчить про те, що проблема ДД ЛШ лежить поза стандартним розумінням про ДД ЛШ як результат констриктивної ГЛШ, яка характеризується нижчими резервуарними властивостями камери ЛШ. Рекомендації Американського товариства ехокардіографії (ASE) 2016 р. щодо оцінки ДД ЛШ були одними з перших клінічних протоколів, які проголосили фіброз ЛШ серед основних причин ДД ЛШ [7]. Крім того,

нещодавні дослідження показали, що фіброз ЛШ також асоціюється з несприятливим прогнозом [8].

Ось чому оцінка фіброзу ЛШ або принаймні жорсткості ЛШ неінвазивним шляхом була б дуже цікавою не лише для науковців, а й у рутинній клінічній практиці. На жаль, перевіреного інструменту для клінічної оцінки цього процесу немає. Отже, ми використали один із найпопулярніших, хоч і не затверджених клінічними протоколами як частину рутинної практики, методів – метод шлуночково-артеріальної муфти (в англійській літературі VAC – ventricle-arterial coupling) за трансторакальною ехокардіографією. Ми також вирішили оцінити кожен із компонентів VAC окремо, щоб вивчити його діагностичну цінність. Ми припустили, що жорсткість ЛШ і жорсткість артерій у пацієнтів з АГ мають однакові механізми, тому метою цього аналізу було порівняти параметри VAC і параметри артеріальної жорсткості, для яких у нас наразі є валідовані методи діагностики.

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок між збільшенням жорсткості артерій та зниженням еластичності лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Щоб відповісти на основні поставлені запитання, ми використали дані нашого реєстру PULSE-COR. PULSE-COR – це одноцентровий реєстр, який розпочав відбір учасників у 2011 р. й досі продовжує працювати, наразі вже десять років. Основна ідея створення такого реєстру полягала в тому, щоб оцінити взаємозв'язок формування ураження серця та великих артерій як органів-мішеней при АГ та визначити їхню прогностичну роль у формуванні СНзбФВ у майбутньому тих, хто направлений до ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Під час аналізу даних реєстру ми приділили більше уваги маркерам ураження серця та артерій унаслідок АГ. Встановлена шляхом повторних вимірювань під час госпіталізації або амбулаторного моніторингу АТ АГ була обов'язковим критерієм для залучення пацієнта у реєстр, тоді як АГ «білого халата» та високоваріабельна нормотензія були суворими критеріями вилучення.

У дослідження було залучено 779 пацієнтів з АГ. Проте не всі з них мали достатньо даних для обчислення VAC. Тому ми виділили когорту паці-

Таблиця

Загальна характеристика пацієнтів (n=283)

Показник	M±m
Вік, років	53,6±2,0
ІМТ, кг/м ²	29,8±1,0
САТ, мм рт. ст.	159,8±4,5
ДАТ, мм рт. ст.	97,9±2,6
ПАТ, мм рт. ст.	62,0±3,5
ЧСС за 1 хв	76,6±2,2
Тривалість АГ, міс	29,2±2,1
Е/А	0,72±0,11
Е/е'	11,5±0,9
Dt, мс	253±1,4
IVRT, мс	110,0±0,9
ІММЛШ (ASE), г/м ²	93,5±0,9
ФВ ЛШ, %	59,4±0,9
VAC, мм рт. ст./мл/м ²	1,48±0,56
Ea, мм рт. ст./мл/м ²	0,69±0,86
Ees, мм рт. ст./мл/м ²	1,40±0,89
ТІМ справа, мм	1,01±0,57
ТІМ зліва, мм	1,03±0,57
CAVI справа	9,24±1,04
CAVI зліва	9,21±1,04
ABI справа	1,03±0,89
ABI зліва	1,06±0,87
cfPWV, м/с	11,3±0,9
Глюкоза, ммоль/л	6,05±0,69
Загальний холестерин, ммоль/л	6,37±0,58

ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; Dt – час уповільнення, це інтервал часу від піку хвилі Е до її прогнозованої базової лінії; IVRT – час ізвольюмичної релаксації; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; VAC (ventricular-arterial coupling) – шлуночково-артеріальної муфти; Ea (arterial elastance) – артеріальна еластичність; Ees (end-systolic elastance) – кінцева систолічна еластичність ЛШ; ТІМ – товщина інтима-медіа; CAVI (cardio ankle vascular index) – серцево-гомільковий індекс; ABI (ankle-brachial index) – гомільково-плечовий індекс; cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity) – каротидно-стегнова швидкість пульсової хвилі.

ентів (n=283) з есенціальною АГ і без суттєвих супутніх захворювань з групи остаточного аналізу, яка охоплювала 320 пацієнтів, яким провели всі потрібні діагностичні процедури. У нас не було

жодних повторних візитів для цього аналізу; дані були зібрані під час скринінгу.

Для оцінки еластичності артерій ми використовували стандартне для галузі та виконане верифікованим обладнанням дослідження оцінки швидкості пульсової хвилі, запропоноване рекомендаціями ESC/ESH для вимірювання артеріальної жорсткості та прогностичних змінних [9]. Саме тому каротидно-стегнову швидкість пульсової хвилі (cfPWV – carotid-femoral pulse wave velocity) вимірювали за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Австралія). Також визначали серцево-гомільковий (CAVI – Cardio-ankle vascular index) та гомільково-плечовий (ABI – ankle-brachial index) індекси – інші маркери ураження артерій при АГ (VaSera 1500, Fukuda Denshi, Japan) [17]. Усі ці методи були оцінені та підтверджені в численних клінічних випробуваннях і спостереженнях, і їхнє клінічне використання було підтримане експертами. Ультразвукові методи діагностики включали ультразвукове дослідження судин з вимірюванням товщини інтима – медіа (ТІМ).

Щоб оцінити жорсткість ЛШ неінвазивно, ми вирішили використати ультразвукові методи. Протокол рутинної ехокардіографії містив оцінку індексу маси ЛШ і оцінку систолічної та діастолічної функції ЛШ відповідно до рекомендацій ESC/ESH 2018 р. [9]. ДД ЛШ оцінювали згідно з рекомендаціями ASE 2016 р. [7]. Ми також розраховували показник VAC за методом, запропонованим С.Н. Chen та співавторами [10]. Ми також вивчали кожен компонент VAC окремо – кінцеву систолічну еластичність ЛШ (Ees) та артеріальну еластичність (Ea). Кожна змінна була відображена як частка у відсотках або як середнє значення та стандартне відхилення (SD). Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного пакета для соціальних наук (IBM SPSS Statistics, версія 22.0, SPSS Inc, Армонк, Нью-Йорк, США). Для того щоб порівняти середні значення використовували односторонній тест ANOVA. Для пошуку асоціацій між показниками застосовували кореляційний аналіз Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ

Усі початкові характеристики залучених пацієнтів наведені в таблиці. Згідно з поданими в ній даними, це була відносно молода популяція – середній вік становив приблизно 54 роки, 51 % чоловіків і 49 % жінок. Ці хворі з діагностованою

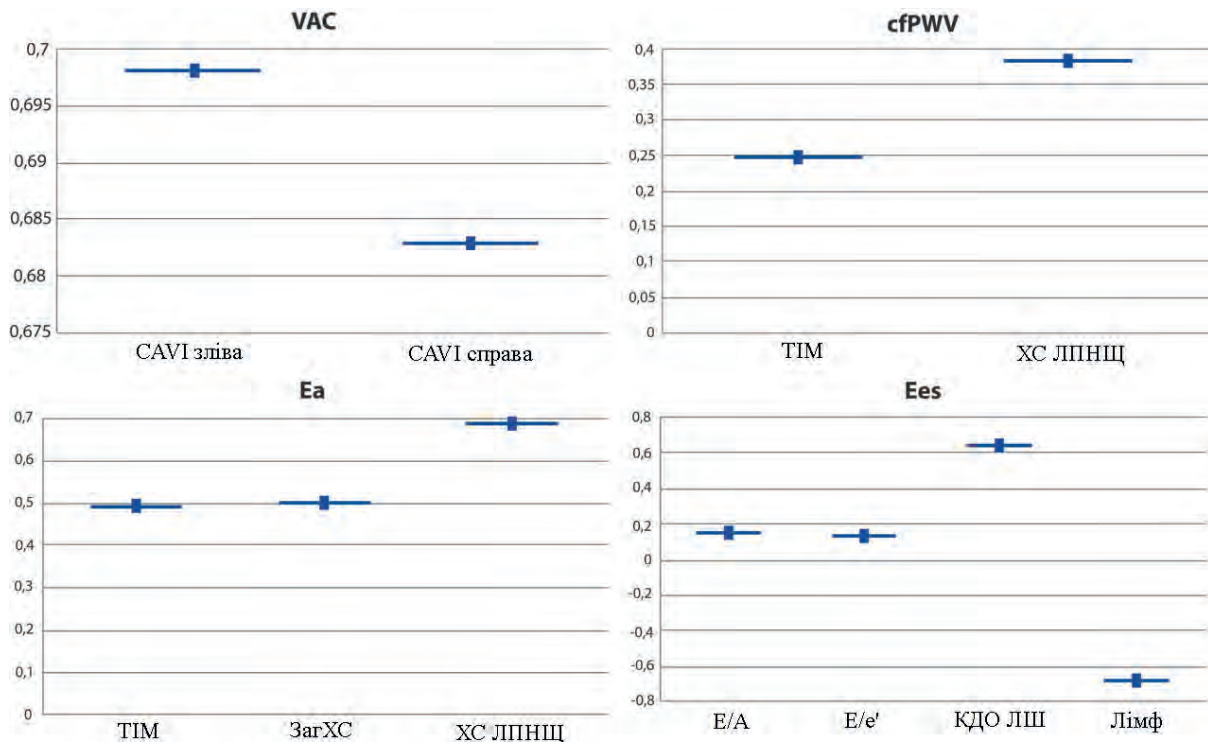


Рисунок. Кореляційна діаграма. ІМТ – індекс маси тіла; VAC – ventricular-arterial coupling; Ea – arterial elastance; Ees – end-systolic elastance; TIM – товщина інтима–медія; CAVI – cardio ankle vascular index; cfPWV – carotid-femoral pulse wave velocity; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ЗагХС – загальний холестерин; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об’єм лівого шлуночка; Лімф – рівень лімфоцитів у крові.

АГ без суттєвої супутньої патології були з надмірною масою тіла (середній індекс маси тіла 29,8 кг/м²). Вони також мали вищий офісний рівень АТ під час першого візиту – середній систолічний артеріальний тиск (САТ) становив 160 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – 98 мм рт. ст., пульсовий АТ (ПАТ) – 62 мм рт. ст. Середня частота серцевих скорочень (ЧСС) становила 77 за 1 хв, тому справедливо сказати, що в наших пацієнтів не було явних ознак симпатичного овердрайву.

Після проведення всіх необхідних діагностичних процедур ми виявили, що спостережувані пацієнти мають ознаки ДД ЛШ (зниження співвідношення E/A, подовжений інтервал DT, порушення процесу релаксації ЛШ, визначеного за IVRT) та нормальну систолічну функцію, визначену за методикою визначення ФВ за Сімпсоном (майже 60 %). Ми були здивовані тим фактом, що ця популяція мала відносно низький індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), що не відповідало ступеню ДД ЛШ. Це можна пояснити відносно короткою тривалістю АГ, якої було недостатньо для розвитку

ГЛШ. Однак цього було достатньо для порушення релаксації ЛШ і зміни жорсткості цієї камери серця, а також для погіршення артеріальної жорсткості, визначеної за допомогою показників PWV і CAVI (PWV понад 10 м/с і CAVI понад 9).

На рисунку відображено результати кореляційного аналізу. Після оцінки кожного зв’язку, який ми змогли знайти між показниками жорсткості ЛШ і артеріальною жорсткістю, було виявлено, що показник VAC суттєво корелює із величиною CAVI зліва та справа ($R=0,698$; $p=0,012$ і $R=0,683$; $p=0,014$, відповідно). Обидва показники E/A та E/e’ показали суттєву позитивну кореляцію з величиною АБІ ($R=0,716$; $p=0,006$ і $R=0,764$; $p=0,002$, відповідно). Показник cfPWV асоціювався з майже такими ж факторами ($R=0,248$; $p=0,001$ для кореляції з TIM, $R=0,382$; $p=0,01$ для кореляції з холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ)). Показник Ea мав суттєвий зв’язок із TIM ($R=0,491$; $p=0,24$), рівнями загального холестерину в сироватці крові ($R=0,499$; $p=0,07$) і ХС ЛПНЩ ($R=0,687$; $p=0,001$). Показник Ees мав статистично

значущу кореляцію з рівнем лімфоцитів крові ($R=-0,678$; $p=0,001$), величиною кінцеводіастичного об'єму ($R=0,644$; $p<0,001$), а також параметрами E/A ($R=0,159$; $p=0,007$) та E/e ($R=0,130$; $p=0,029$). Жодні додаткові обчислення не виявили жодних вартих уваги зв'язків.

ОБГОВОРЕННЯ

АГ залишається одним із найвиразніших факторів ризику ДД ЛШ і СНзбФВ у майбутньому. Наш аналіз показав, що пацієнти, в яких АГ не була довготривалою, мають значно виражені ознаки ДД ЛШ. Тому рутинний протокол ехокардіографії в цієї категорії осіб має містити ретельний аналіз ДД ЛШ, навіть якщо ми не виявили жодних інших ознак ГЛШ або порушення систолічної функції. Було також відзначено, що в досліджених пацієнтів ІММЛШ був досить низьким – це підтверджує нашу гіпотезу про те, що порушення ДД ЛШ не завжди корелює зі ступенем ГЛШ.

Нам вдалося продемонструвати збільшення величин артеріальної жорсткості (за показниками PWV і $CAVI$) і величин жорсткості камери ЛШ, виміряної за допомогою параметра VAC у цій популяції. Важливо підкреслити, що ці пацієнти мали підвищений ІМТ, що також могло вплинути на результати. З іншого боку, ожиріння є одним з основних факторів ризику АГ та СНзбФВ, тому ми можемо вважати, що наші пацієнти репрезентують реальну клінічну практику. Такі пацієнти є групою ризику щодо розвитку СНзбФВ у майбутньому, тому режим медикаментозного лікування для них має бути більш інтенсивним із застосуванням комбінацій антигіпертензивних препаратів, з регулярними відвідуваннями лікаря та суворим контролем АТ.

Наша основна гіпотеза базувалася на тому, що камери серця й артерії мають майже однакову будову з точки зору гістологічного розвитку. Крім того, на ранніх стадіях ембріогенезу серце розвивається ідентично із судинами і має схожу до судин структуру стінок, однак воно набуває характерних для дорослого віку морфологічних ознак в останні періоди внутрішньоутробного розвитку. Отже, за наявності АГ серце страждає від майже такого ж навантаження, як і артерії. Тому, на нашу думку, патологічні процеси в структурі стінки ЛШ і артеріальної стінки мають відбуватися одночасно і розвиватися в одному напрямку. Те саме стосується і процесів посилення жорсткості стінок судин.

Перші згадки в літературі про клінічне впровадження параметра VAC з'явилися наприкінці 90-х років минулого століття, коли були запропоновані перші методи його неінвазивної оцінки [11]. Ця методика з'явилася як логічне продовження бурхливого розвитку методів доплерографії, які активно впроваджувалися та вивчалися у 80–90-х рр. минулого століття [12, 13]. Саме тоді було описано порушення фізіологічної гемодинаміки в серці та діастиолічну дисфункцію шлуночків за допомогою безперервної та імпульсно-хвильової доплерографії [14]. Невдовзі стало очевидно, що еластичність камери серця, а також стан артерій відіграють провідну роль у прогресуванні таких процесів, а отже, повинна існувати методика, яка дала б змогу досліджувати ці механізми. Проте на той час через відсутність достатньої кількості функцій і діагностичної потужності наявних на той час приладів інтерес до дослідження показника VAC досить швидко згас. Зараз, коли назбиралися сучасні дані щодо розвитку та прогресування дисфункції камер серця, стали доступними методи інвазивного дослідження центральної гемодинаміки, з'явилися апарати для неінвазивної оцінки жорсткості артерій та методи візуалізації серця з можливістю оцінки ступеня фіброзу міокарда, діагностичні методики для оцінки параметра VAC та еластичності знову стали актуальними і навіть, за словами провідних фахівців, переживають свій «ренесанс» [15]. Для показника VAC було показано його діагностичне значення при захворюваннях клапанів [16, 18], прогресуванні СН [19], погіршенні прогнозу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця [20, 21] та інших.

Наш аналіз показав, що параметр VAC можна використовувати у рутинних діагностичних дослідженнях з метою забезпечення більш ретельної оцінки ураження органів-мішеней і передбачити ризик СНзбФВ у майбутньому. В нашому аналізі величини VAC мали суттєву асоціацію із величинами показника $CAVI$, який є маркером артеріальної жорсткості, що не залежить від рівня АТ на момент процедури вимірювання. Найбільш об'єктивним маркером стану артерій ми вважали саме параметр $CAVI$. Тому ця кореляція демонструє, що жорсткість камери ЛШ пов'язана з артеріальною жорсткістю, і отже, можна припустити, що обидва ці процеси відбуваються одночасно.

Подальший детальний аналіз компонентів VAC також показав дуже важливі результати. Ми виявили, що ехокардіографічна еластичність артерій була суттєво пов'язана з еластичними власти-

востями артерій (PWV). Крім того, це було пов'язано з усіма факторами, які традиційно сприяють погіршанню жорсткості артерій (ІМТ, загальний холестерин і ХС ЛПНЩ). Подані відомості засвідчують те, що ехокардіографічний маркер Ea та показник PWV репрезентують практично подібні патологічні процеси. Обидва вказаних фактори демонструють жорсткість магістральних артерій – як-от аорти за ехокардіографічним Ea та каротидно-феморальної ділянки за cfPWV. Це також означає, що ці параметри можуть підтвердити діагностичну цінність один одного та продемонструвати ступінь ураження великих артерій при АГ. Водночас показник Ees, більш динамічна величина, асоціювався з параметрами діастолічної функції (E/A та E/e'). Цей маркер можна використовувати для кращого розуміння ремоделювання та порушення ДД ЛШ, особливо у випадках, коли інші традиційні ехокардіографічні параметри не можуть пояснити її етіологію. Подані асоціації демонструють, які параметри VAC є найбільш відповідальними за прогресування ДД ЛШ. Крім того, асоціації, виявлені між Ea та Ees, демонструють, як параметр VAC об'єднує артеріальну жорсткість і ДД ЛШ. Тому ми вважаємо цей параметр дуже важливим інструментом в неінвазивній діагностиці жорсткості ЛШ. У майбутньому це може розширити наші знання про формування СНзБФВ, щоб дати змогу нам впливати на цей процес.

Обмеження дослідження

По-перше, ми не мали можливості порівняти результати неінвазивної оцінки жорсткості ЛШ з результатами інвазивної діагностики. По-друге, ми оцінювали лише кореляції між факторами, які нас цікавили, і не шукали незалежних асоціацій. По-третє, ми не мали можливості зробити гістохімічні тести чи специфічне дослідження крові, щоб порівняти параметри неінвазивної жорсткості з конкретними маркерами. Але ми все ще віримо, що ця частина нашого аналізу реєстру є важливою основою для подальшої наукової оцінки, тому і сподіваємося, що зможемо завершити нашу роботу з новими цікавими результатами. Обмеженнями нашого дослідження також були його характер одноцентрового спостереження та відсутність визначення впливу медикаментозної терапії на

досліджувані параметри. Крім того, для підтвердження отриманих даних, ймовірно, потрібні більш масштабні рандомізовані дослідження.

ВИСНОВКИ

Більшість залучених у дослідження пацієнтів мали ознаки діастолічної дисфункції лівого шлуночка, тоді як їхній індекс маси міокарда лівого шлуночка був відносно низьким. У нашому аналізі ми виявили, що жорсткість лівого шлуночка, виміряна за допомогою показника шлуночково-артеріальної муфти VAC (ventricular-arterial coupling), була значною мірою пов'язана із серцево-гомільковим індексом CAVI (cardio-ankle vascular index), що репрезентує вимірювання артеріальної жорсткості незалежно від рівня артеріального тиску. Ми не виявили суттєвої кореляції серцево-гомількового індексу CAVI з будь-яким компонентом VAC, зокрема артеріальною еластичністю Ea або кінцевою систолічною еластичністю лівого шлуночка Ees, можливо, через невелику кількість залучених в аналіз пацієнтів. Однак ехокардіографічна артеріальна еластичність, виміряна за допомогою показника Ea, була пов'язана із залежним від рівня артеріального тиску показником жорсткості артерій, що визначався за допомогою величини каротидно-стегнової швидкості пульсової хвилі (cfPWV), оскільки обидва фактори можуть вказувати на погіршення жорсткості магістральних артерій. Ми також виявили, що показник кінцевої систолічної еластичності лівого шлуночка Ees асоціювався із параметрами діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Отже, параметр VAC є дуже хорошим інструментом для неінвазивної оцінки жорсткості лівого шлуночка, оскільки це може бути результатом різних гемодинамічних змін, відображених наведеними асоціаціями.

Фінансування

Проект було підтримано Національною академією медичних наук України та виконано на базі відділу вторинних і легеневих гіпертензій «Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска»» НАМН України.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: протокол дослідження, написання статті – О.Т., Ю.С., Г.Р.; збір даних – О.Т., С.П.; статистичне опрацювання результатів – О.Т.

Література

1. Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 1;96(9):582-8.
2. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598-617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>.
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>.
4. Paulus WJ. H2FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):871-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711>.
5. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, Flachskampf FA, Galderisi M, Gerber BL, Gimelli A, Klein AL, Knuuti J, Lancellotti P, Mascherbauer J, Milicic D, Seferovic P, Solomon S, Edvardsen T, Popescu BA; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 24;23(2):e34-e61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>.
6. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051530>.
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
8. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30;21(4):531-40. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154>.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
10. Chen CH, Fetcs B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:2028-34. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01651-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01651-5).
11. Little WC, Cheng CP. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1991;261(1 Pt 2):H70-H76. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.261.1.H70>.
12. Chambers JB, Monaghan MJ, Jackson G. Echocardiography [published correction appears in *BMJ* 1988 Nov 5;297(6657):1148]. *BMJ*. 1988;297(6656):1071-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6656.1071>.
13. Lacolley PJ, Pannier BM, Levy BI, Safar ME. Non-invasive study of cardiac performance using Doppler ultrasound in patients with hypertension. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl 1:62-6. https://doi.org/10.1093/eurheartj/11.suppl_i.62.
14. DeMaria AN, Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(5):1106-7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80314-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80314-5).
15. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, De Carlo M, Delgado V, Lancellotti P, Lekakis J, Mohty D, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Rizzoni D, Ruschitzka F, Seferovic P, Stabile E, Tousoulis D, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vlastos D, Xaplanteris P, Zimlichman R, Metra M. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):402-24. <https://doi.org/10.1002/ehf.1436>.
16. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJ, Bax JJ, Kroff LJ, de Roos A. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1660-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.044>.
17. Shirai K, Utino J, Saiki A, Endo K, Ohira M, Nagayama D, Tatsuno I, Shimizu K, Takahashi M, Takahara A. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev*. 2013 Feb;9(1):66-75. <https://doi.org/10.2174/1573402111309010010>.
18. Starling MR. Left ventricular pump efficiency in long-term mitral regurgitation assessed by means of left ventricular-arterial coupling relations. *Am Heart J*. 1994;127:1324-35. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90052-3).
19. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int*. 2013;2013:235194. <https://doi.org/10.1155/2013/235194>.
20. Wohlfahrt P, Melenovsky V, Redfield MM, Olson TP, Lin G, Abdelmoneim SS, Hametner B, Wassertheurer S, Borlaug

BA. Aortic waveform analysis to individualize treatment in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003516. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003516>.

21. Zanon F, Aggio S, Baracca E, Pastore G, Corbucci G, Boaretto G, Braggion G, Piergentili C, Rigatelli G, Roncon L.

Ventricular-arterial coupling in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy: may we predict the long-term clinical response? *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:106-11. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jen184>.

PULSE-COR REGISTRY: relationship between left ventricular elasticity and arterial stiffness in patients with essential hypertension

O.O. Torbas, S.O. Prohonov, Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

For a long time, the problem of the formation of diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) in patients with arterial hypertension (AH) remained insufficiently studied. It was demonstrated that the formation of LV DD is largely related to the increase in stiffness of this heart chamber. We decided to evaluate the extent to which increased LV stiffness, determined noninvasively by echocardiography, is associated with LV diastolic dysfunction and determine the relationship of this method with arterial stiffness indicators for which validated methods have been developed.

Materials and methods. A one-center registry called PULSE-COR was established in 2011 and is still in operation. There were 779 AH participants in our sample. A distinct cohort of patients ($n=283$) with essential AH and no substantial comorbidities were found from the final analysis, which comprised 320 patients who had undergone all requisite diagnostic procedures. Our tool of choice for measuring carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was the SphygmoCor device (AtCor, Australia). We also used the VaSera 1500 device (Fukuda Denshi, Japan) to measure cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI). Vascular ultrasound and intima-media thickness measurement (IMT) were included in the ultrasound diagnosis. The ASE 2016 recommendations were followed for the evaluation of diastolic LV function, and the standardized ASE protocol was followed for echocardiography. A standardized formula was used to assess the ventriculo-arterial coupling (VAC) which also included LV end-systolic elastance (E_{es}) and arterial elastance (E_a) evaluation. We conducted Spearman correlation analysis to identify relationships.

Results and discussion. Our cohort were patients with AH, 51 % males; the mean age was 53.6 ± 2.0 years. Mean office blood pressure (BP) was 159.8 ± 4.5 mm Hg for systolic (SBP), 97.9 ± 2.6 mm Hg for diastolic (DBP), 62.0 ± 3.5 mm Hg for pulse blood (PBP) BP, and 76.6 ± 2.2 bits per minute was the mean heart rate (HR). Both the left and right CAVI ($R=0.698$; $p=0.012$ and $R=0.683$; $p=0.014$) showed a strong correlation with VAC. Both E/A and E/e showed a substantial correlation with ABI ($R=0.716$; $p=0.006$ and $R=0.764$; $p=0.002$, respectively). cfPWV was linked with nearly the same parameters ($R=0.248$; $p=0.001$ for correlation with IMT, $R=0.382$; $p=0.01$ for correlation with low-density lipoproteins). E_a was substantially associated with IMT ($R=0.491$; $p=0.24$), total cholesterol ($R=0.499$; $p=0.07$), and low-density lipoproteins ($R=0.687$; $p=0.001$). E_{es} was substantially correlated with end diastolic volume ($R=0.644$; $p=0.001$), blood lymphocytes ($R=-0.678$; $p=0.001$), E/A ($R=0.159$; $p=0.007$), and E/e' ($R=-0.130$; $p=0.029$).

Conclusions. We have found a substantial correlation between validated arterial stiffness measurements and non-invasive LV stiffness evaluation parameters (VAC). VAC also was associated with LV diastolic function parameters.

Key words: arterial stiffness, LV diastolic dysfunction, LV stiffness, arterial hypertension

УДК 616.12-008.331.1-61:616-036.86/-089.17
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.7989>

Предиктори серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією за даними тривалого спостереження

О.О. Матова¹, Л.А. Міщенко¹, Т.В. Талаєва¹, О.Б. Кучменко²

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Мета роботи – вивчити частоту серцево-судинних (СС) і ниркових ускладнень та встановити предиктори їхнього розвитку в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) за даними тривалого спостереження.

Матеріали і методи. Частоту розвитку СС і ниркових подій вивчено у 240 пацієнтів з істиною РАГ. Тривалість спостереження становила ($5,1 \pm 0,1$) року. До групи порівняння увійшли 228 пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією (КАГ), в яких цільовий рівень артеріального тиску (АТ) було досягнуто після застосування трикомпонентної антигіпертензивної терапії. Як СС кінцеві точки реєстрували інсульт/транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда, СС смерть, ревазуляризацію міокарда, фібриляцію передсердь, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності, захворювання артерій нижніх кінцівок. Нирковими подіями були зниження швидкості клубочкової фільтрації $\geq 40\%$ або потреба в гемодіалізі. Усі перераховані кінцеві точки сформували комбіновану первинну кінцеву точку (ПКТ). Реєстрували також нові випадки цукрового діабету 2-го типу.

Результати та обговорення. На тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії та суттєвого зниження рівня АТ (досягнення контрольованого офісного АТ у 49,6 % осіб, офісного та добового АТ – у 34,2 % осіб) у пацієнтів із РАГ зберігався вищий ризик розвитку серцево-судинних та ниркових подій порівняно з пацієнтами з КАГ. Встановлено, що частота виникнення комбінованої ПКТ при резистентному перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) була в чотири рази вища, ніж у групі пацієнтів з КАГ – відповідно 30,0 % (72/240) і 7,0 % (16/228) ($p=0,001$). Частота розвитку нових випадків цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з РАГ перевищувала відповідний показник у пацієнтів із КАГ у 3,7 рази ($p=0,03$).

Висновки. Незалежними предикторами ризику виникнення серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів із РАГ були вихідні показники циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів, якщо їхня концентрація в крові становила ≤ 1818 клітин/мл (відношення шансів (ВШ) 0,41; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,21–0,79; $p=0,007$), вміст цитруліну в крові понад 68 мкмоль/л (ВШ 1,13; 95 % ДІ (1,07–1,20); $p<0,001$); вихідний середньодобовий систолічний АТ > 163 мм рт. ст. (ВШ 1,10; 95 % ДІ (1,03–1,18); $p=0,008$).

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, предиктори, серцево-судинні ускладнення, ниркові ускладнення, циркулюючі клітини-попередники ендотеліоцитів, цитрулін.

Матова Олена Олександрівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України»
ORCID: 0000-0002-1600-1687
E-mail: olenamatova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 січня 2024 року

Matova Olena, MD, PhD, senior scientific associate of the department of arterial hypertension and comorbid pathology, NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» NAMS of Ukraine
ORCID: 0000-0002-1600-1687
E-mail: olenamatova@ukr.net

Received 24.01.2024

Артеріальну гіпертензію (АГ) віднесено до найпоширеніших хронічних захворювань, вона є основним фактором ризику інвалідності, передчасної смерті та вражає понад 1 мільярд дорослих у світі [1, 2]. Резистентна АГ (РАГ) – це особливо тяжкий фенотип АГ, який асоціюється зі значно вищим ризиком ураження органів-мішеней, розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН) та передчасних серцево-судинних (СС) подій [3]. Такі клінічні особливості, як високий артеріальний тиск (АТ) на момент діагностики АГ, дуже високий (> 20 %) загальний 10-річний серцево-судинний ризик, ураження органів-мішеней, що прогресує, атеросклеротичні СС захворювання, ожиріння, надмірне споживання алкоголю та солі, літній вік, чоловіча стать, чорношкіре африканське походження, а також низький дохід і депресія асоціюються з резистентністю до антигіпертензивного лікування. Поширеність РАГ варіює залежно від низки факторів – клінічного середовища (загальна популяція, третинний спеціалізований референтний центр, клінічне випробування), оптимального вибору доз антигіпертензивних препаратів, ідентифікації пацієнтів з низькою прихильністю до лікування, методу вимірювання АТ та обраного рівня цільового АТ (< 130/80 мм рт. ст. або < 140/90 мм рт. ст.). У загальній популяції гіпертензивних пацієнтів РАГ діагностують у 10–15 %, натомість у метааналізах, обсерваційних і рандомізованих дослідженнях, опитуваннях і реєстрах цей відсоток значно вищий і сягає близько 37 % [4–6]. Така різниця зумовлена як контингентом досліджуваних, так і факторами, які впливають на точність діагностики істинної РАГ. З огляду на поширеність та ускладнений перебіг РАГ, вивчення потенціалу її сучасних принципів лікування у покращанні довгострокового СС, ниркового прогнозу та визначення предикторів розвитку ускладнень є актуальним з медико-соціальної точки зору.

Мета роботи – вивчити частоту серцево-судинних і ниркових ускладнень та визначити предиктори їхнього розвитку в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією за даними тривалого спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Частоту розвитку СС і ниркових подій було вивчено у 240 пацієнтів з істинною РАГ. Загальна тривалість спостереження становила ($5,1 \pm 0,1$) року. На першому етапі тривалістю ($3,6 \pm 0,1$) року

пацієнти лікувалися у спеціалізованому експертному центрі РАГ. Надалі, впродовж ($1,6 \pm 0,2$) року, лікування здійснювалося під наглядом лікарів первинної ланки відповідно до рекомендацій, наданих у спеціалізованому центрі. Візит завершення дослідження з оцінкою кінцевих точок (СС та ниркові ускладнення) було проведено у 188 (78,3 %) пацієнтів у клініці центру; у 52 (21,7 %) осіб під час телефонного контакту. Опитування містило реєстрацію СС та ниркових ускладнень, оцінку рівня АТ за даними домашнього моніторингування, характеристики антигіпертензивної, статинно- та антитромботичної терапії. Під час візиту в клініці додатково до опитування вимірювали офісний АТ, проводили біохімічне дослідження крові з визначенням калію, натрію, креатиніну, глюкози, HbA1c за показаннями.

До групи порівняння увійшли 228 пацієнтів із контрольованою АГ (КАГ), в яких на етапі залучення в дослідження при застосуванні трикомпонентної антигіпертензивної терапії (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоніст кальцію та діуретик в оптимальних дозах у вигляді фіксованої комбінації) було досягнуто цільового рівня АТ. За пацієнтами з КАГ після досягнення ефективного контролю АТ спостерігались лікарі первинної ланки протягом 5 років. Візит завершення дослідження з реєстрацією СС і ниркових ускладнень у клініці проведено у 75 % ($n=171$) пацієнтів з КАГ, телефонне опитування – у 25 % ($n=57$).

Як СС кінцеві точки реєстрували інсульт/транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда (ІМ), СС смерть, ревазуляризацію міокарда, фібриляцію передсердь (ФП), госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН), захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Нирковими подіями були зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 40 % або потреба в гемодіалізі. Усі перераховані кінцеві точки сформували комбіновану первинну кінцеву точку (ПКТ).

Крім того, реєстрували нові випадки цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

В аналіз даних при первинному обстеженні не залучали пацієнтів із вторинною АГ, наявністю перенесених менш як за 6 міс ІМ, ревазуляризації, мозкового інсульту, клінічних проявів застійної СН, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого ЦД 2-го типу ($HbA1c \geq 8$ %).

На етапі залучення в дослідження всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, яке пацієнтам з РАГ надалі здійснювали через 12, 24 і 36 місяців спостереження. Рівень електролітів у крові (калій, натрій) та концентрацію креатиніну контролювали частіше – через місяць після ініціації лікування, кожні 3 місяці на тлі циклічної зміни четвертого компонента лікування та кожні 6 місяців в подальшому. Для лікування РАГ додатково до трикомпонентної антигіпертензивної терапії по черзі додавали четвертий антигіпертензивний препарат (спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволол), кожен з яких застосовували протягом 3 місяців. Після закінчення циклу чотирикомпонентної терапії пацієнтам призначали найбільш ефективний четвертий препарат. Зокрема, для 56,1 % осіб це були антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, для 14,6 % – небіволол, для 2,5 % – моксонідин. Більш ніж третині (35,2 %) пацієнтів для покращання контролю АТ було додано п'ятий антигіпертензивний препарат.

Оцінка офісного та добового амбулаторного АТ проводили під час візиту залучення на тлі попередньої терапії, надалі – на фоні призначеного лікування. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ в присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад OMRON 705-IT [7]. Добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ) здійснювали за допомогою апарату АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6 до 22 год) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22 до 6 год) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали < 140/90 мм рт. ст., за даними ДМАТ: для середньодобового АТ < 130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ < 135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ < 120/70 мм рт. ст. [7].

Усім пацієнтам проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) за стандартним протоколом на початку дослідження і наприкінці – через три роки. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи [8], визначали індекс ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ІММЛШs), а також як відношення ММЛШ до зросту пацієнта в степені 2,7 (М^{2,7}) (ІММЛШh). Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували, якщо ІММЛШs становив понад 115 і 95 г/м² (або ІММЛШh – понад 50 кг/м^{2,7} і 47 кг/м^{2,7}) відповідно в чоловіків і жінок [8]; концен-

тричний характер змін лівого шлуночка (ЛШ), якщо відносна товщина стінок становила $\geq 0,43$ [8]. Фракцію викиду (ФВ) розраховували за загальноприйнятою формулою.

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну), а також рівень екскреції альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) виконували за допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). На аналізаторі електролітів біологічних рідин організму «Easy Lyte Plus Na, K, Cl» досліджували рівень калію (K) і натрію (Na) в крові. Вміст цитруліну визначали спектрофотометричним методом [9].

Функцію нирок оцінювали за ШКФ розрахунковим методом за формулою СКD-EPI.

Вміст циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) у периферійній крові (фенотип CD45+/CD34+) визначали методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва Beckman Coulter Inc. Отримані дані були представлені в абсолютних величинах – кількості клітин на 1 мл крові.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та проценти. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Вітні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном з побудовою таблиць спряженості. Для визначення предикторів застосовували покроковий регресійний аналіз, а також логістичну регресію. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

На момент первинного обстеження пацієнти досліджуваних груп не відрізнялись за віком, статтю, частотою куріння і високого споживання солі (табл. 1).

При первинному обстеженні в пацієнтів з РАГ частіше спостерігали перенесені цереброваскулярні події, ІХС і ХХН, супутній ЦД 2-го типу. Частка осіб з ожирінням у групі РАГ була дещо більшою,

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів із контрольованою і резистентною артеріальною гіпертензією

Показник	Пацієнти з КАГ (n=228)	Пацієнти з РАГ (n=240)	p
Вік, роки	49,8±1,1	52,4±1,2	0,28
Чоловіки, %	62,3	60,4	0,16
Тривалість АГ, роки	10,3±0,7	12,8±0,9	0,03
Статус активного курця, %	25,9	24,2	0,19
Високий рівень споживання солі, %	21,1	18,3	0,14
Ожиріння, %	67,5	79,6	0,07
ІМТ, кг/м ²	31,3±0,7	32,8±0,9	>0,05
ЦД 2-го типу, %	7,5	23,3	0,001
ІХС, %	7,9	20,4	0,003
Інсульт / ТІА, %	3,9	15,4	0,02
ХХН, %	3,9	22,5	0,001
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,6±1,5	173,5±1,7	0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,3±1,1	95,9±1,4	>0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	152,2±1,1	166,7±1,2	0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	90,3±0,9	93,9±1,3	>0,05
ІММЛШs, г/м ²	109,7±3,0	140,2±4,5	0,001
ІММЛШh, г/м ^{2,7}	52,4±1,6	68,4±2,3	0,001
ФВ, %	64,1±0,7	63,1±0,7	0,297
Креатинін, мкмоль/л	85,2±2,0	94,5±3,6	0,04
ШКФ, мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ⁻²	83,5±2,1	75,6±2,6	0,02
ЕАС, мг/24 год	20,4±3,2	43,5±3,9	0,001
Цитрулін, мкмоль/л	62,4±1,3	73,7±1,7	0,007
КПЕ, клітин/мл	3969,5±144,6	3659,8±133,3	0,057

Категорійні показники наведено як частка, кількісні – у вигляді ($M \pm m$). КАГ – контрольована артеріальна гіпертензія; РАГ – резистентна артеріальна гіпертензія; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ЦД – цукровий діабет; ІХС – ішемічна хвороба серця; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ХХН – хронічна хвороба нирок; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІММЛШs – відношення маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла; ІММЛШh – відношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту пацієнта в степені 2,7 ($m^{2,7}$); ФВ – фракція викиду; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЕАС – екскреція альбуміну в добовому зразку сечі; КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів.

ніж у групі КАГ, проте ця різниця не досягла статистичної значущості.

Пацієнти з РАГ мали вищі ($p < 0,001$), ніж пацієнти з КАГ, значення САТ за результатами офісного вимірювання та 24-годинного моніторингу АТ (див. табл. 1).

Як наслідок тривалої АГ у всіх обстежених пацієнтів на початку дослідження були виявлені ознаки ремоделювання ЛШ виключно концентричного характеру. Концентрична ГЛШ встанов-

лена у 95,0 % пацієнтів з РАГ та у 56,1 % пацієнтів із КАГ ($p < 0,05$), в решти пацієнтів спостерігали концентричне ремоделювання ЛШ. Показники ІММЛШs, ІММЛШh були значно більшими в групі РАГ на тлі зіставної збереженої ФВ в обох групах (див. табл. 1).

Показники, що характеризують функціональний стан нирок, між групами РАГ і КАГ також відрізнялися. Гірші показники спостерігали в пацієнтів з РАГ. Так, ШКФ була статистично значущо

Таблиця 2

Серцево-судинні, ниркові та метаболічні ускладнення у пацієнтів із КАГ та РАГ

Показник	Пацієнти з КАГ (n=228)	Пацієнти з РАГ (n=240)
ІМ, реваскуляризація, % (n)	1,8 (4)	2,5 (6)
Інсульт/ТІА, % (n)	1,8 (4)	6,7 (16)
СС смерть, % (n)	1,8 (4)	3,3 (8)
ФП, % (n)	0	6,7 (16)
ЗАНК, % (n)	0	4,2 (10)
Госпіталізація із СН, % (n)	1,8 (4)	2,5 (6)
Зниження ШКФ, гемодіаліз, % (n)	0	4,2 (10)
Нові випадки ЦД 2-го типу, % (n)	0,9 (2)	3,3 (8)

КАГ – контрольована артеріальна гіпертензія; РАГ – резистентна артеріальна гіпертензія; ІМ – інфаркт міокарда; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ФП – фібриляція передсердь; ЗАНК – захворювання артерій нижніх кінцівок; СН – серцева недостатність; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЦД – цукровий діабет.

меншою, ніж у групі КАГ – відповідно ($75,6 \pm 2,6$) і ($83,5 \pm 2,1$) $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ ($p=0,02$). Добова ЕАС у пацієнтів з РАГ більше ніж удвічі перевищувала таку в пацієнтів із КАГ ($p=0,001$) – відповідно ($43,5 \pm 3,9$) і ($20,4 \pm 3,2$) мг/добу . Концентрація в крові цитруліну, який розглядають як маркер ураження нирок, з одного боку, і як ознаку активації індукцибельної NO синтази [11], з іншого боку, перевищувало такий ($p < 0,05$) у практично здорових осіб ($56,0 \pm 6,1$) мкмоль/л [12] на 31,6 % в групі РАГ і на 11,4 % в групі КАГ ($p < 0,05$ в обох випадках) (див. табл. 1). У пацієнтів з РАГ його рівень був на 18,1 % вищим, ніж у пацієнтів із КАГ ($p=0,007$), що також свідчить про тяжкість захворювання в пацієнтів групи РАГ.

Встановлено, що вміст циркулюючих КПЕ у крові при первинному обстеженні в пацієнтів з РАГ був дещо меншим, ніж у групі КАГ, але різниця не досягла статистичної значущості – відповідно ($3659,8 \pm 133,3$) та ($3969,5 \pm 144,6$) клітин/мл ($p=0,057$). Циркулюючі КПЕ беруть участь у процесах васкулогенезу, відносно зниження їхньої кількості призводить до порушення відновлення цілісності ендотелію, що є одним із основних факторів розвитку та прогресування СС захворювань.

Отже, вже на початку обстеження пацієнти з РАГ мали вищу частоту ускладнень і коморбідностей, більш виражену тяжкість ураження органів-мішеней, що спостерігалось на тлі значно вищого рівня САТ.

Частоту виникнення СС ускладнень та смерті за п'ятирічний період спостереження проаналізували в пацієнтів в групах РАГ і КАГ (табл. 2).

Незалежно від типу події, яка відбулася протягом п'яти років, частота ускладнень у пацієнтів з РАГ була значно вищою, ніж у пацієнтів з КАГ. Кількість випадків первинної кінцевої точки (ПКТ), що включала ІМ/реваскуляризацію міокарда, інсульт/ТІА, ФП, ЗАНК, госпіталізацію з приводу СН, СС смерть, значне зниження ШКФ (≥ 40 %) та потребу в гемодіалізі, більш ніж в чотири рази перевищувала відповідне значення в групі пацієнтів з КАГ, склавши, відповідно, 30,0 % (72/240) проти 7,0 % (16/228) ($p=0,001$). Крім того, частота нових випадків ЦД 2-го типу була вищою у пацієнтів з РАГ порівняно з групою КАГ ($p=0,03$) (див. табл. 2).

Виникнення СС і ниркових ускладнень спостерігали на тлі значного покращання контролю АТ. Так, на етапі трьох ($3,6 \pm 0,1$) року лікування досягнення цільового рівня офісного АТ спостерігали у 49,6 %, а за даними поєднаного аналізу офісного АТ та показників ДМАТ – у 34,2 % пацієнтів з РАГ. У інших 65,7 % пацієнтів з РАГ АТ теж суттєво знизився, хоча й залишався вищим за цільові рівні. За даними домашнього вимірювання АТ через п'ять років значення САТ/ДАТ між групами РАГ і КАГ суттєво не відрізнявся (відповідно ($141,1 \pm 1,2$)/($85,8 \pm 0,9$) мм рт. ст. і ($137,8 \pm 1,3$)/($87,5 \pm 1,2$) мм рт. ст. , $p > 0,05$).

Тобто в пацієнтів з РАГ навіть на тлі суттєвого покращання контролю АТ зберігався вищий ризик СС і ниркових подій порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає.

Для визначення факторів, що мають прогностичне значення у розвитку ПКТ у пацієнтів з РАГ

Таблиця 3

Предиктори розвитку первинної кінцевої точки в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією протягом тривалого спостереження за даними трифакторної моделі логістичної регресії

Показник	Коефіцієнт $b \pm m$	p	ВШ (95 % ДІ)
КПЕ, мл	-0,89±0,33	0,007	0,41 (0,21–0,79)
Цитрулін, мкмоль/л	0,12±0,03	<0,001	1,13 (1,07–1,20)
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	0,099±0,035	0,004	1,10 (1,03–1,18)

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; САТ – систолічний артеріальний тиск; КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів.

на першому кроці створено однофакторні моделі логістичної регресії. Незалежними змінними вважали всі показники, що оцінювалися під час первинного обстеження: антропометричні (індекс маси тіла, обвід талії), анамнестичні (тривалість АГ, наявність коморбідностей та супутніх захворювань), клінічні (рівень офісного та амбулаторного АТ, частота пульсу), структурно-функціональні показники серця (розмір лівого передсердя, товщина стінок ЛШ, індекси ММЛШ, ФВ) і нирок (ШКФ, альбумінурія), лабораторні (глюкоза, глікований гемоглобін, сечова кислота, цитрулін, показники ліпідного спектра крові, С-реактивний протеїн, фібриноген, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α , концентрація в крові циркулюючих КПЕ). Однофакторний логістичний аналіз також включав досягнуті показники АТ за даними ДМАТ через три місяці прийому трикомпонентної антигіпертензивної терапії та через три роки лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії, а також лабораторні дані, досягнення цільового АТ та регресу ГЛШ і показник ІММЛШ на етапі трьох років спостереження.

Другий крок аналізу передбачав створення багатофакторної моделі логістичної регресії з метою визначення незалежних чинників розвитку ПКТ впродовж п'ятирічного спостереження. Методом покрокового залучення/вилучення показників було відібрано три показники, що найбільше впливали на прогноз пацієнтів з РАГ (табл. 3). Використовували стандартизовані показники. Високу якість трифакторної моделі підтверджує значення площі під кривою AUC 0,937 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,87–0,98) (рис. 1).

Результати аналізу свідчать про наявність тісного, незалежного від інших факторів, зв'язку між ризиком розвитку ПКТ та кількістю циркулюючих КПЕ, рівнем цитруліну та середньодобового САТ на етапі візиту залучення в дослідження. Виявлено, що зниження відносного ризику розвитку комбінованої ПКТ спостерігають при збільшенні кіль-

кості КПЕ на кожен 1 мл (ВШ 0,41; 95 % ДІ (0,21–0,79); $p=0,007$), натомість зростання ризику ПКТ – при збільшенні вмісту цитруліну у крові на кожен 1 мкмоль/л (ВШ 1,13; 95 % ДІ (1,07–1,20); $p<0,001$) та при підвищенні середньодобового САТ на кожен 1 мм рт. ст. (ВШ 1,10; 95 % ДІ (1,03–1,18); $p=0,008$).

Трифакторна модель прогнозування ризику розвитку ПКТ через п'ять років можна описати рівнянням:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -0.89 * X1 + 0.12 * X2 + 0.099 * X3 - 25.1, \text{ де}$$

Y – імовірність виникнення ПКТ,

X1 – рівень КПЕ (клітин/мл),

X2 – рівень цитруліну (мкмоль/л),

X3 – рівень середньодобового САТ (мм рт. ст.).

Розвиток комбінованої ПКТ є прогнозованим при значенні $Y > 0,0992$; якщо значення Y менше, то прогноз щодо розвитку СС і ниркових ускладнень сприятливий.

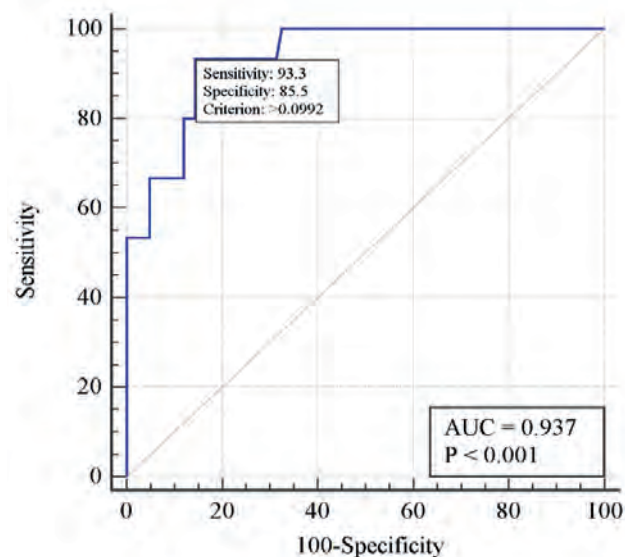


Рис. 1. ROC-крива трифакторної моделі прогнозування ризику розвитку первинної кінцевої точки.

Прогноз пацієнта з РАГ також може бути обчислений за індексом, який визначається за сумою балів:

1) якщо у крові рівень циркулюючих КПЕ ≤ 1818 клітин/мл – 1 бал, інакше – 0 балів;

2) якщо рівень цитруліну в крові > 68 мкмоль/л – 1 бал, інакше – 0 балів;

3) якщо середньодобовий САТ > 163 мм рт. ст. – 1 бал, інакше – 0 балів.

Значення індексу > 2 балів свідчить про несприятливий п'ятирічний прогноз щодо розвитку комбінованої ПКТ. Якість спрощеної прогностичної моделі адекватна, площа під кривою AUC 0,881 (95 % ДІ 0,82–0,91). Граничні значення показників, що використовуються у спрощеній моделі, були отримані шляхом побудови ROC-кривих (рис. 2).

З огляду на отримані дані було проаналізовано динаміку визначених предикторів ризику комбінованої ПКТ протягом першого трирічного етапу дослідження, коли пацієнти з РАГ лікувалися у спеціалізованому центрі РАГ. На тлі лікування зареєстровано позитивну динаміку всіх трьох показників: зниження середньодобового САТ на 16,8 % ($p=0,0001$), рівня цитруліну на 13,1 % ($p=0,0001$) та збільшення кількості циркулюючих у крові КПЕ на 22,7 % ($p=0,004$) порівняно з вихідними значеннями (табл. 4). За даними однофакторного аналізу виявлено, що шанси на покращання прогнозу життя пацієнтів з РАГ збільшуються у 5 разів (ВШ 0,19; 95 % ДІ (0,06–0,64), $p=0,001$) за умов досягнення цільових рівнів офісного та середньодобового АТ на тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії порівняно з пацієнтами з РАГ, в яких АТ знизився, але залишився вищим за граничні значення.

Отже, тривале лікування пацієнтів з РАГ, розпочате в умовах спеціалізованого центру та продовжене на первинній ланці, сприяє значному покращанню контролю АТ та супроводжується позитивними змінами рівня цитруліну та вмісту КПЕ. Ці зміни свідчать про покращання ендотеліальної функції та резервних можливостей відновлення ендотелію судин у пацієнтів з РАГ.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження вкотре продемонстрували, що для пацієнтів з РАГ характерним є тяжчий, ускладнений перебіг захворювання та більша частота коморбідностей. Пацієнти з РАГ при первинному обстеженні мали майже в 4 рази вищу

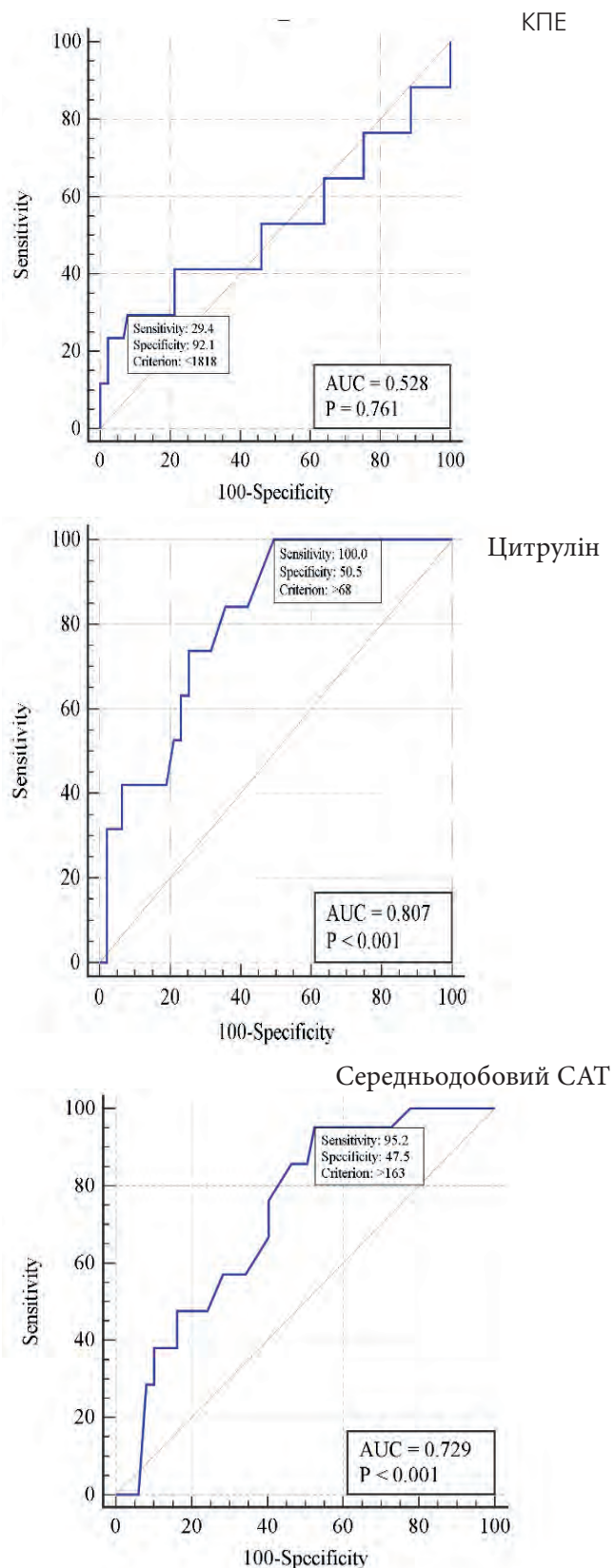


Рис. 2. ROC-криві для розрахунку граничних значень клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ), цитруліну, середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) з метою прогнозування первинної кінцевої точки.

Таблиця 4

Динаміка предикторів розвитку первинної кінцевої точки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією упродовж 3 років спостереження ($M \pm m$)

Показник	Вихідний рівень	Через 3 роки	p
КПЕ, клітин/мл	3265,1±150,4	4007,7±219,1	0,004
Цитрулін, мкмоль/л	76,2±2,4	66,2±1,6	0,0001
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	169,4±1,4	140,9±1,3	0,0001

p – статистично значуща відмінність порівняно з вихідними даними. КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів; САТ – систолічний артеріальний тиск.

частоту мозкового інсульту/ТІА, в 2,6 раза – ІХС, в 5,8 раза – ХХН та в 3 рази більшу частоту розвитку ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами, в яких АТ контролювався на тлі лікування потрібною фіксованою комбінацією. В дослідженнях інших авторів також виявлено високу частоту коморбідних станів у пацієнтів з істинною РАГ. В проспективному когортному дослідженні, де брали участь пацієнти з ХХН, було показано, що в пацієнтів з РАГ виявляли нижчу ШКФ та значно вищий рівень альбумінурії, частіше ожиріння, ЦД 2-го типу, а також серцево-судинні захворювання (перенесений ІМ/реваскуляризація, СН, ЗАНК). Ризик СС подій у пацієнтів з РАГ в цьому дослідженні був вищим на 48 % порівняно з пацієнтами без РАГ [13].

За результатами нашого дослідження пацієнти з РАГ мали статистично значущо нижчу ШКФ та удвічі вищий рівень добової альбумінурії, що засвідчило гірший функціональний стан нирок, ніж у пацієнтів із КАГ. Концентрація цитруліну в крові у пацієнтів з РАГ була вищою на 18,1 %, ніж у групі контролю, що за даними літератури корелює зі ступенем погіршення функціонального стану нирок [14].

У когортному дослідженні у Фінляндії серед гіпертензивних осіб віком до 55 років (n=48 721) було виокремлено 5715 (11,7 %) пацієнтів, що відповідали критеріям РАГ. Наявність РАГ асоціювалась зі збільшенням ризику ХХН (коефіцієнт ризику 2,30; 95 % ДІ (2,00–2,65)), внутрішньочерепних крововиливів (коефіцієнт ризику 1,50; 95 % ДІ (1,08–2,05)), СН (коефіцієнт ризику 1,40; ДІ (1,24–1,63)), серцевої смерті (коефіцієнт ризику 1,79; ДІ (1,45–2,21)) та смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику 1,76; ДІ (1,52–2,04)) [15]. Додавання після монотерапії кожного наступного антигіпертензивного препарату асоціювалося зі зростанням ризику ушкодження нирок, натомість ризик СН та мозкових ускладнень асоціювався з приєднанням третього за чергою антигіпертензивного препарату.

У нашому дослідженні ознаки структурного ремоделювання ЛШ у вигляді концентричної ГЛШ визначено у 95 % пацієнтів з РАГ, що значно перевищувало її частоту в пацієнтів з КАГ, яка становила 56 % (p<0,05). Це відображалось у значеннях ІММЛШs, ІММЛШh, які були відповідно на 27,8 та 30,5 % вищими, ніж у пацієнтів із КАГ. В дослідженні MESA отримано додаткові дані, які ще раз підтверджують результати інших авторів: ГЛШ є незалежним чинником ризику СС подій. Встановлено, що ГЛШ тісно пов'язана з розвитком ІХС, СС смерті та СН, незалежно від традиційних факторів ризику та індексу кальцію в коронарних артеріях [16].

Визначена при первинному обстеженні тенденція до зменшення вмісту циркулюючих КПЕ в крові пацієнтів з РАГ, порівняно з особами з КАГ, ймовірно свідчить про порушення резервної функції кісткового мозку продукувати КПЕ, що відображає здатність до відновлення ендотелію судин. КПЕ відіграють провідну роль у підтримці ендотеліального гомеостазу, їхня кількість корелює з вираженістю ендотеліальної дисфункції, а виснаження утворення КПЕ кістковим мозком є фактором прогресування атеросклеротичних СС захворювань [17, 18].

Таким чином, уже на початку дослідження для пацієнтів з РАГ були характерними вищий рівень САТ, більший відсоток коморбідних станів, значне ураження органів-мішеней, а також дещо нижчий потенціал кісткового мозку продукувати КПЕ.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що, незважаючи на суттєве покращання контролю АТ і відсутність статистично значущої різниці у показниках домашнього АТ у групах РАГ і КАГ через п'ять років спостереження, у пацієнтів з РАГ зберігається вищий ризик розвитку СС і ниркових подій порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає. Комбіновану ПКТ, що містила ІМ/реваскуляризацію міокарда, інсульт/ТІА, ФП, ЗАНК, госпіталізацію з приводу СН, СС смерті, значне зни-

ження ШКФ ($\geq 40\%$) та потребу в гемодіалізі, спостерігали в чотири рази частіше в пацієнтів з РАГ, ніж у групі КАГ, – відповідно 30,0 і 7,0 %.

Дослідження інших авторів підтверджують підвищений ризик СС подій у пацієнтів з РАГ. Так, S.L. Daugherty та співавтори [19] продемонстрували, що за 3,8 року спостереження частота розвитку СС ускладнень у пацієнтів з РАГ була значно вищою, ніж у групі пацієнтів без РАГ (відповідно 18,0 і 13,5 %, $p < 0,001$). З огляду на клінічні характеристики пацієнтів наявність РАГ асоціювалась зі збільшенням ризику СС подій майже в 1,5 раза (HR 1,47; 95 % ДІ 1,33–1,62).

Інше проспективне когортне дослідження вивчало вплив на прогноз пацієнтів різних граничних значень офісного АТ для діагностики РАГ, а саме АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. або АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. [20]. Впродовж спостереження тривалістю 4,5 року в досліджуваній популяції зареєстровано 33 випадки СС (3,7 на 1000 пацієнтороків) і 164 випадки ниркових подій (19,9 на 1000 пацієнтороків). Основними несприятливими СС подіями були СС смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, госпіталізація з приводу СН. Порушення функції нирок розглядали як зниження ШКФ на $\geq 50\%$ або прогресування до термінальної стадії ХХН. У пацієнтів з РАГ частота СС та ниркових ускладнень була вищою, ніж у групі контролю, незалежно від встановленого граничного рівня офісного АТ.

Короткотривалий річний прогноз пацієнтів з РАГ було вивчено у дослідженні єгипетських науковців [21]. За їхніми даними поширеність РАГ становила 14,9 %. До прогностичних факторів, що впливали на СС наслідки, віднесено старший вік (≥ 65 років), наявність ХХН, індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м², застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Через один рік у групі пацієнтів з РАГ спостерігали значно вищу частоту СС подій, зокрема ФП, що виникла вперше (відповідно 6,8 і 2,5 %, $p = 0,006$), мозковий інсульт (4,1 і 1,2 %, $p = 0,011$), ІМ (4,7 і 1,3 %, $p = 0,004$), гостру СН (4,7 і 1,8 %, $p = 0,025$).

У іншому дослідженні довгостроковий десятирічний прогноз пацієнтів з РАГ було оцінено з використанням бази даних Massabi Healthcare Services, державного медичного закладу, який охоплює 25 % населення Ізраїлю [22]. Після поправки на вік, стать, ІМТ та супутні захворювання резистентність до антигіпертензивного лікування була пов'язана зі зростанням ризику ІХС на 35 % (коефіцієнт ризику 1,35; 95 % ДІ 1,08–1,69), інших СС подій на 51 % (коефіцієнт ризику 1,51; 95 % ДІ

(1,06–2,16), ішемічного інсульту/ТІА на 36 % (коефіцієнт ризику 1,36; 95 % ДІ (1,00–1,86)). У дослідженні виявлено, що пацієнти з РАГ, порівняно з пацієнтами з КАГ, мають більше днів госпіталізації протягом року (в середньому 4,2 і 3 дні на рік, $p < 0,001$) та частіше відвідують відділення невідкладної допомоги (83,3 і 77 %, $p < 0,001$). Прямі витрати на охорону здоров'я протягом першого року спостереження пацієнтів з РАГ вищі на 19 % (95 % ДІ від 11 до 29 %), ніж при КАГ.

На відміну від отриманих нами результатів, у літературі не знайдено свідчень того, що фенотип РАГ асоційований із розвитком ЦД. В дослідженні за участі 8756 пацієнтів вивчали зв'язок між АГ та розвитком ЦД 2-го типу в пацієнтів з АГ (неконтрольованою, контрольованою та істинною РАГ) порівняно з нормотензивними особами. Тривалість спостереження становила 7 років. За результатами аналізу встановлено, що пацієнти з АГ мали в 1,5 раза (95 % ДІ 1,22–1,80) вищий ризик розвитку нових випадків ЦД 2-го типу, ніж пацієнти без АГ. Істотної різниці між групами пацієнтів з різними фенотипами АГ виявлено не було [23].

За результатами аналізу даних нашого проспективного спостереження створена модель прогнозування СС і ниркових ускладнень у пацієнтів з РАГ. Визначено чинники ризику виникнення комбінованої ПКТ впродовж п'ять років спостереження. Вищий вміст КПЕ у крові асоціюється зі зниженням ризику розвитку ПКТ, а вищі рівні цитруліну та середньодобового САТ – зі збільшенням відносного ризику розвитку СС і ниркових подій. Спрощений варіант моделі для прогнозування ризику ускладнень передбачає розрахунок індексу прогнозування ПКТ.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що навіть після суттєвого покращання контролю АТ в пацієнтів з РАГ зберігається вищий ризик розвитку СС і ниркових ускладнень. Застосування трифакторної моделі прогнозування ризику ПКТ сприятиме виокремленню пацієнтів із високим ризиком ускладнень, які потребують ретельного моніторингу задля покращання ефективності лікування РАГ.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією характеризуються тяжчим перебігом захворювання порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією. Для

них характерний триваліший анамнез артеріальної гіпертензії, вищий рівень офісного і амбулаторного систолічного артеріального тиску та вища частота і більша тяжкість асимптомного (домінування концентричної гіпертрофії лівого шлуночка) та симптомного ураження органів-мішеней (у 4 рази вища частота мозкового інсульту / транзиторної ішемічної атаки, у 2,6 рази – ішемічної хвороби серця, у 5,8 рази – хронічної хвороби нирок).

2. На тлі суттєвого зниження рівня артеріального тиску (досягнення контрольованого офісного артеріального тиску у 49,6 % осіб, офісного та добового артеріального тиску – у 34,2 % осіб) в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією зберігається вищий ризик розвитку серцево-судинних та ниркових подій порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією. Частота

виникнення комбінованої первинної кінцевої точки за резистентного перебігу артеріальної гіпертензії в чотири рази вища, ніж за контрольованої артеріальної гіпертензії – відповідно 30,0 % (72/240) і 7,0 % (16/228) ($p=0,001$).

3. Незалежними предикторами ризику виникнення серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією є вихідні показники циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів, якщо їхня концентрація в крові ≤ 1818 клітин/мл (відношення шансів 0,41; 95 % довірчий інтервал (0,21–0,79); $p=0,007$), вміст цитруліну в крові понад 68 мкмоль/л (відношення шансів 1,13; 95 % довірчий інтервал (1,07–1,20); $p<0,001$); значення вихідного середньодобового систолічного артеріального тиску > 163 мм рт. ст. (відношення шансів 1,10; 95 % довірчий інтервал (1,03–1,18); $p=0,008$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, написання тексту, редагування статті – О.М., Л.М.; збір матеріалу – О.М., Т.Т., О.К.; формування бази даних та статистична обробка результатів – О.М.

Література

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants (2022) [published correction appears in Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):520]. Lancet, 398(10304), 957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
2. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. Hypertension. 2020 Feb;75(2):285-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.
3. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? Blood Press. 2023 Dec;32(1):2185457. <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2185457>.
4. Thomas G, Xie D, Chen HY, Anderson AH, Appel LJ, Bodana S, Brecklin CS, Drawz P, Flack JM, Miller ER 3rd, Steigerwalt SP, Townsend RR, Weir MR, Wright JT Jr, Rahman M; CRIC Study Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2016 Feb;67(2):387-96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487>.
5. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. Am J Am J Hypertens. 2015 Mar;28(3):355-61. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151>.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hittij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Dumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járjai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
7. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021 Jul 1;39(7):1293-302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
8. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2017 Sep;35(9):1727-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396>.
9. Snell FD, Snell ST. Colorimetric method of analysis (1954). New York: Van Nostrand; 153-155.
10. Kuchmenko O, Mkhlytaryan L, Ievstratova I, Matova O,

- Vasylychenko V. The possibility of using citrulline as a new biochemical marker to evaluate the state of kidney under cardiovascular pathologies. *Ukr J Nephrol Dial.* 2018;4(60):35-9. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(60\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05).
11. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Front Immunol.* 2014 Oct 27;5:532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>.
 12. Mkhitarjan LS, Kuchmenko OB, Ievstratova IN, Lipkan NG, Vasylynychuk NM, Drobotko TF. Citrulline as a marker of the functional state of organs under pathological conditions. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016;3:109-115. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2016_3_14.
 13. Thomas G, Felts J, Brecklin CS, Chen J, Drawz PE, Lustigova E, Mehta R, Miller ER 3rd, Sozio SM, Weir MR, Xie D, Wang X, Rahman M. Apparent Treatment-Resistant Hypertension Assessed by Office and Ambulatory Blood Pressure in Chronic Kidney Disease—A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Kidney360.* 2020 Aug;1(8):810-8. <https://doi.org/10.34067/KID.0002072020>.
 14. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Bénazeth S, Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005 Aug;29(3):177-205. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0235-4>.
 15. Ebinger JE, Kauko A; FinnGen; Bello NA, Cheng S, Niiranen T. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Aug 1;30(10):960-8. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad066>.
 16. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, Shea S, Lima JAC, Bluemke DA. Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2019 Oct;293(1):107-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182871>.
 17. King TF, McDermott JH. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells.* 2014;9(2):93-106.
 18. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012 Apr 3;125(13):1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>.
 19. Chun KH, Lee CJ, Oh J, Lee SH, Kang SM, Kario K, Park S. Prevalence and prognosis of the 2018 vs 2008 AHA definitions of apparent treatment-resistant hypertension in high-risk hypertension patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Nov;22(11):2093-102. <https://doi.org/10.1111/jch.14043>.
 20. Khalfallah M, Elsheikh A, Eissa A, Elnagar B. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Resistant Hypertension in Egyptian Population. *Glob Heart.* 2023 Jun 14;18(1):31. <https://doi.org/10.5334/gh.1211>.
 21. Leiba A, Yekutieli N, Chodick G, Wortsman J, Angel-Korman A, Weinreb B. Resistant hypertension is associated with an increased cardiovascular risk compared to patients controlled on a similar multi-drug regimen. *J Hum Hypertens.* 2023 Jul;37(7):542-7. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00749-y>.
 22. Holtrop J, Spiering W, Nathoe HM, De Borst GJ, Kappelle LJ, De Valk HW, Visseren FLJ, Westerink J; SMART Study Group. Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2020 Jan;38(1):45-51. | <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002227>

Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension during long-term follow-up

O.O. Matova¹, L.A. Mishchenko¹, T.V. Talaeva¹, O.B. Kuchmenko²

¹ NSC «The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Nizhyn Gogol state university, Nizhyn, Ukraine

The aim – to evaluate the incidence of cardiovascular and renal complications and its predictors in resistant hypertensive (RH) patients during the long-term follow-up.

Materials and methods. The frequency of cardiovascular and renal events was studied in 240 true resistant hypertensive patients. The duration of observation was 5.1 ± 0.1 years. The comparison group consisted of 228 patients with controlled arterial hypertension (CAH) on a triple combination antihypertensive therapy. Cardiovascular endpoints included stroke/transient ischemic attack, myocardial infarction, cardiovascular death, myocardial revascularization, development of atrial fibrillation, hospitalization due to heart failure, and lower limb arterial disease. Kidney outcomes included dialysis or GFR decline by 40 % or greater. All the endpoints formed a composite primary endpoint. New cases of type 2 diabetes mellitus were also estimated.

Results and discussion. The patients with resistant hypertension on multi-component antihypertensive therapy and significant reduction in arterial blood pressure (BP) levels (achievement of controlled office BP in 49.6 % of patients, office and ambulatory BP in 34.2 % of patients), maintained a higher risk of cardiovascular and renal events compared to patients with controlled arterial hypertension. It was found that the frequency of occurrence of the composite primary endpoint in resistant hypertensive patients was four times higher than in the group of patients with controlled hypertension – 30.0 % (72/240) versus 7.0 % (16/228) ($p=0.001$). The frequency of new cases of type 2 diabetes mellitus in patients with RH exceeded compared to CAH patients by 3.7 times ($p=0.03$).

Conclusions. Independent predictors of the risk of cardiovascular and renal complications in patients with RH were the initial indicators of circulating endothelial progenitor cells if their concentration in the blood was ≤ 1818 cells/ml (HR 0.41; 95 % CI (0.21–0.79); $p=0.007$), the content of citrulline in the blood is more than $68 \mu\text{mol/l}$ (HR 1.13; 95 % CI (1.07–1.20); $p<0.001$); value of initial average daily systolic BP > 163 mm Hg (HR 1.10; 95 % CI (1.03–1.18); $p=0.008$).

Key words: resistant arterial hypertension, predictors of cardiovascular and renal complications, circulating endothelial progenitor cells, citrulline.

УДК 616.12-008.315+612.172

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102>

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку

А.М. Соколова, В.В. Пушкар'юв, Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'юв,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами серцевої недостатності за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. СНзбФВ є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. СНзбФВ – це захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються неясними через обмежений доступ до тканин серця людини. В основі механізмів патогенезу СНзбФВ є порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок численних факторів. Дефекти ендотелію зазвичай охоплюють порушення вазодилатації, посилення вазоконстрикції, жорсткість артерій і атерогенез. Ендотеліальна дисфункція, головним наслідком якої є недостатня доступність оксиду азоту, пов'язана з несприятливими подіями для пацієнтів із СНзбФВ. Порівняно з пацієнтами з СНзбФВ без ендотеліальної дисфункції коронарних артерій, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією характеризуються важкими клінічними наслідками, особливо асоційованими з цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням.

У серцевій тканині дорослої людини містяться змішані за походженням популяції макрофагів. Співвідношення макрофагів різного походження змінюються зі старінням і прогресуванням різних серцево-судинних захворювань залежно від статі та типу серцево-судинної дисфункції. Макрофаги виконують важливі функції в розвитку та прогресуванні серцевої недостатності. Макрофаги мають вирішальну роль у патогенезі гіпертензії, ожиріння, діабету, дисфункції нирок, які є факторами ризику, що призводять до серцевої недостатності.

Аналіз ендоміокардіальних біопсій людини показав, що пацієнти із СНзбФВ мають інший профіль експресії генів, ніж пацієнти із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та здорові особи контролю.

Дослідження цих та інших механізмів патогенезу СНзбФВ дасть змогу виявити нові перспективні терапевтичні мішені для лікування серцевої недостатності.

Ключові слова: серцева недостатність, обмін іонів кальцію, ендотеліальна дисфункція, макрофаги, експресія генів, мікроРНК, гормон росту.

Серцева недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами серцевої недостатності за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ). СНзбФВ є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. СНзбФВ виглядає як

захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються спекулятивними через обмежений доступ до тканини серця людини [1, 2].

Наріжним каменем СН є ремоделювання ЛШ. При СН зі зниженою фракцією викиду (СНзбФВ) систолічна дисфункція призводить до

Соколова Любов Костянтинівна, д. мед. н., ст. наук. співр.,
завідувачка відділу діабетології
ORCID 0000-0003-0011-0106
E-mail: liubov_sokolova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 8 грудня 2023 року

Sokolova Liubov, Doctor of Medical Sciences, Senior Research
Fellow, Head of Diabetology Department
ORCID 0000-0003-0011-0106
E-mail: liubov_sokolova@ukr.net

Received 8.12.2023

ексцентричної гіпертрофії зі стоншенням стінки ЛШ і замісним фіброзом. При СНзбФВ стінка ЛШ потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію ЛШ і, зрештою, СНзбФВ. Вік, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), гіпертензія та дисфункція нирок сприяють концентричному ремоделюванню ЛШ [3].

СН можна класифікувати за етіологією, стадією, функціональною здатністю, ремоделюванням та фракцією викиду ЛШ. Остання має особливе значення через різний прогноз і реакцію на лікування [4].

В основі механізмів патогенезу СНзбФВ є порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок численних факторів.

Обмін Ca^{2+} в кардіоміоцитах у нормі та при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду

Скорочення кардіоміоцитів генерується через динаміку кальцію, яка стала потенційною мішенню для лікування *in vivo* та *in silico*. Кальцій-індуковане вивільнення кальцію завершується зв'язуванням актину з міозином. Цей процес відомий як кальцієвий транзитор і регулюється декількома білками для підтримки базального рівня внутрішньоклітинного кальцію. Процес, за допомогою якого кардіоміоцит перетворює електричні сигнали потенціалу дії в механічну силу, добре відомий і називається зчеплення збудження–скорочення (ЕСС) [5]. У здоровому серці ЕСС відбувається через чітко організовану серію подій, ініційованих відкриттям потенціал-залежних каналів Na^+ (NaV1.5) і Ca^{2+} (CaV1.2), що приводить до надходження катіонів і деполяризації. Канали CaV1.2 у мережі Т-каналів локалізуються поблизу р'анодінових рецепторів (RyR2) саркоплазматичного ретикулу (SR), утворюючи спеціалізований мікродомен, який називається діадичною щілиною. У межах цього сигнального мікродомену надходження Ca^{2+} через CaV1.2 відкриває RyR2 , що приводить до масового вивільнення іона з депо Ca^{2+} в SR. Частина цього кальцію приєднується до тропоніну, викликаючи в ньому структурні зміни. Внаслідок цього блокада взаємодії актину і міозину знімається і відбувається скорочення м'яза.

Підсумовуючи, процес Ca^{2+} -індукованого вивільнення Ca^{2+} (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release, CICR) призводить до підвищення цитозольного Ca^{2+} , достатнього для продукування сили міофіламентом, скорочення кардіоміоцитів і систоли серця. Кардіоміоцити розслаблюються внаслідок видалення цитозольного Ca^{2+} , що відбувається переважно за допомогою двох механізмів: дисоціації іонів Ca^{2+} від тропонінового комплексу і повернення Ca^{2+} в депо SR через Ca^{2+} -АТФазу сарко/ендоплазматичного ретикулу (SERCA – sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), що сприяє видаленню Ca^{2+} на 60–90 %, а також через електрогенний $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінник (NCX), який обмінює 1 іон Ca^{2+} на 3 позаклітинні іони Na^+ [5, 6].

За нормальних умов Ca^{2+} , який потрапляє в кардіоміоцит через CaV1.2 , видаляється з клітини за допомогою NCX, а вивільнений через RyR2 , повторно секвеструється в депо за допомогою SERCA, що дозволяє як кардіоміоциту, так і SR підтримувати баланс потоків Ca^{2+} . Клітинні процеси, які зміщують потоки Ca^{2+} в кардіоміоцити і накопичення Ca^{2+} у SR, посилюють ЕСС, прикладом цього є β -адренергічний сигналінг кардіоміоцитів після симпатичної стимуляції. Зв'язування катехоламінів з $\beta 1$ -адренорецепторами індукує опосередковане Gas-рецепторами утворення cAMP і подальше фосфорилування протеїнкіназою А (PKA) багатьох білків, що взаємодіють з Ca^{2+} , особливо CaV1.2 та інгібітора SERCA – фосфоламбану (PLN – phospholamban). Фосфорилування CaV1.2 приводить до посиленого надходження Ca^{2+} і накопичення Ca^{2+} у кардіоміоцитах, тоді як фосфорилування фосфоламбану PKA по залишку Ser16 приводить до його дисоціації від SERCA, усунення її інгібування та посилення помпової здатності SERCA, що сприяє накопиченню Ca^{2+} в SR [6]. Це підтверджується тим, що надмірна експресія фосфоламбану в тканинах серця пригнічує поглинання Ca^{2+} -АТФазою SERCA2A та SR, з порушенням серцевої функції, тоді як миші з нокаутом PLN демонструють кращу циклічність Ca^{2+} і скоротливість міокарда. Крім того, підвищений рівень Ca^{2+} під час кожного циклу скорочення активує Ca^{2+} /кальмодулін-залежну протеїнкіназу II (Ca^{2+} /Calmodulin-dependent Protein Kinase II, CaMKII), яка фосфорилує PLN в окремому сайті Thr17 і додатково деінгібує SERCA [5, 6].

Велика кількість даних вказує на посилення активності RyR2 після $\beta 1$ -адренергічної стимуляції, хоча механізми цього ще залишаються неясними

[7]. Ймовірні процеси включають фосфорилування кіназами PKA (Ser2808 або Ser2030) та CaMKII (Ser2814), окислювальну/нітрозативну модифікацію або складні комбінації цих процесів. Під час активації β 1-рецепторів підвищене CICR, посилена активність механізму вивільнення через RyR2 і додатковий вміст SR кальцію спільно сприяють значному збільшенню амплітуди потенціал-індукованого цитозольного Ca^{2+} . Підвищення максимального систолічного Ca^{2+} є більш ніж достатнім для подолання PKA-індукованого зниження чутливості міофіламентів до Ca^{2+} , яке супроводжує активацію β 1-рецепторів, і приводить до посилення скорочувальної сили. Комбінація зниженої чутливості міофіламентів до Ca^{2+} і посиленої секвестрації Ca^{2+} у SR за допомогою SERCA сприяє релаксації кардіоміоцитів. У здоровому серці з оптимальною експресією, локалізацією та функцією білків, що взаємодіють з Ca^{2+} , кардіоміоцити здатні використовувати β -адренергічні сигнали для збільшення інотропії та люзитропії з покращанням роботи серця.

На відміну від СНзФВ, зміни в роботі Ca^{2+} , пов'язані із СНзФВ, погано визначені. Основним обмеженням для дослідження гомеостазу Ca^{2+} кардіоміоцитів у СНзФВ є доступність серцевої тканини пацієнтів. Відсутність досліджень тканин людини ускладнює брак моделей на тваринах, які б відтворювали складне клінічне прогресування СНзФВ. Проте існують моделі тварин із похилим віком і супутніми захворюваннями, пов'язаними із СНзФВ, зокрема ожирінням, ЦД2, дисфункцією нирок, гіпертензією та гіпертрофією. Як і в пацієнтів із СНзФВ, ці стани пов'язані з хронічним запаленням та окиснювальним стресом. Відповідно до екстреміокардіального походження СНзФВ амплітуда транзійтних процесів Ca^{2+} у кардіоміоцитах багатьох моделей, пов'язаних із СНзФВ, є нормальною [8] або навіть підвищеною, що свідчить про адаптивну фазу, коли потік Ca^{2+} зміщується в бік накопичення іона у кардіоміоцитах [9]. Надмірне надходження Ca^{2+} через CaV1.2 і неселективні катіонні канали родини транзиторного (короткочасного) рецепторного потенціалу (TRP) спостерігалось при гіпертрофічному ремоделюванні [5].

Вивільнення Ca^{2+} з SR через RyR2 і IP₃R2 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor) також збільшується в моделях, пов'язаних із СНзФВ, що додатково посилює циклічність Ca^{2+} і скорочення. Додатково до впливу на ЕСС посилене надходжен-

ня Ca^{2+} через канали TRPC (canonical transient receptor potential) або вивільнення через IP₃R2 є встановленими регуляторами процесів гіпертрофічного ремоделювання [10]. Накопичення Ca^{2+} у кардіоміоцитах за відсутності супутнього посилення активності SERCA призводить до підвищення діастолічного Ca^{2+} , транзиторних процесів Ca^{2+} зі збереженою або підвищеною амплітудою та уповільнення кінетики зворотного захоплення Ca^{2+} з порушенням релаксації. Вплив на зворотний транспорт Ca^{2+} в депо особливо виразний, коли експресія SERCA знижується, як це спостерігається у похилому віці, при гіпертрофії, ожирінні, діабеті та захворюваннях нирок. Швидкість секвестрації Ca^{2+} може бути додатково знижена глікативною або окиснювальною модифікацією SERCA залежно від етіології [11]. Нездатність SERCA оперативно відновити рівень Ca^{2+} стає особливо очевидною при підвищеній частоті стимуляції, що може частково пояснити хронотропну нетолерантність міокарда та знижену фізичну здатність пацієнтів із СНзФВ. У багатьох тваринних моделях СНзФВ згадана адаптивна фаза переходить у серцеву декомпенсацію/кардіоміопатію та СНзФВ-подібний фенотип із пригніченим кардіоміоцитарним Ca^{2+} транзійтним і скоротливістю [5, 9].

Ендотеліальна дисфункція при серцевій недостатності

У пацієнтів із СНзФВ дуже поширена ендотеліальна дисфункція. Дефекти ендотелію зазвичай охоплюють порушення вазодилатації, посилення вазоконстрикції, жорсткість артерій і атерогенез [12, 13]. Клінічними ознаками патофізіологічних механізмів, що спостерігають при СН, зокрема через ендотеліальну дисфункцію та змінену біодоступність оксиду азоту (NO), можуть бути задишка та втома при субмаксимальному фізичному навантаженні. Порушена метаболічна чутливість до інсуліну є важливою патофізіологічною аномалією, пов'язаною із СН, яка пригнічує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) і продукцію NO [14, 15].

Оксид азоту є високореактивною молекулою, яка відіграє ключову роль у міокарді, впливаючи на дихання мітохондрій, споживання кисню, утилізацію субстратів та перфузію міокарда. Він також має негативний інотропний ефект у ЛШ, що приводить до покращання його розтяжності і продуктивності міокарда, до більш раннього

розслаблення зі збільшенням його гнучкості. Крім того, NO характеризується антигіпертрофічною, антифіброзною та проангіогенною дією [16]. У периферійній судинній системі NO стимулює вазодилатацію та опосередковує антипроліферативні ефекти. Він також покращує коронарну перфузію та зменшує резистентність легеневої судинної системи. Рівні NO, а отже, і cGMP знижуються при СН через численні процеси: спостерігається зниження біодоступності L-аргініну, спричинене підвищенням активності аргінази; знижується регуляція або роз'єднання eNOS, що призводить до утворення супероксиду, який сприяє судинному окиснювальному стресу [17]; змінюється окисно-відновний стан розчинної гуанілатциклази (sGC – soluble guanylyl cyclase), спричинений окиснювальним стресом. Цей сигнальний шлях має декілька фармакологічних мішеней, які можна розділити на донори оксиду азоту, активатори та стимулятори sGC, інгібітори фосфодіестерази (PDE) та модулятори натрій-уретичного пептиду (NP) [17, 18].

Ендотеліальна дисфункція, головним наслідком якої є недостатня доступність NO, пов'язана з несприятливими подіями у пацієнтів із СНзбФВ. Порівняно з пацієнтами з СНзбФВ без ендотеліальної дисфункції коронарних артерій, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією характеризуються важкими клінічними наслідками, особливо асоційованими з ЦД2 та ожирінням. Рушійною силою дисфункції міокарда при ЦД2 є резистентність до інсуліну та порушення толерантності до глюкози задовго до розвитку ЦД2. Крім того, підвищена жорсткість артерій і жорсткість стінки ЛШ призводять до зміни постнавантаження та переднавантаження, що зрештою призводить до значного коливання ударного об'єму [19, 20]. Ці зміни допомагають пояснити роль нестабільності артеріального тиску в пацієнтів із СНзбФВ. Тест на толерантність до фізичного навантаження свідчить про те, що пацієнти з СНзбФВ за наявності ендотеліальної дисфункції можуть не мати переваг порівняно з пацієнтами з СНзбФВ [21, 13].

Коронарна мікросудинна дисфункція. Ожиріння незалежно асоціюється з коронарною мікросудинною дисфункцією, що виникає у 75 % пацієнтів. Периферійна мікросудинна дисфункція сприяє дисфункції органів-мішеней і, отже, погіршанню симптомів у пацієнтів з ожирінням при СНзбФВ [22]. Мікрovasкулярна ендотеліальна дисфункція та високі рівні маркерів запалення коре-

люють із клінічними результатами СНзбФВ. Активація мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з ожирінням викликає старіння мітохондрій, що пригнічує функцію мікросудинного ендотелію [23, 24].

Роль макрофагів у розвитку серцевої недостатності

СНзбФВ вважають мультисистемним розладом, що охоплює серце, легені, нирки, скелетні м'язи, жирову тканину, судинну систему, а також імунний та запальний сигналінг. Ремодельовання ЛШ при СНзбФВ з діастолічною дисфункцією (внаслідок більш інтенсивної експресії колагену I, ніж колагену III) представлено колагенами, які відкладаються в інтерстиції та периваскулярно. Зростання співвідношення колагену I до колагену III призводить до дисбалансу між жорсткістю й еластичністю міокарда. Водночас при ішемічній кардіоміопатії, головній причині СНзбФВ, той самий індекс виглядає зниженим, що пояснюється підвищеною експресією колагену типу III [16].

Типи фіброblastів містять різні лінії клітин, які диференційно трансформуються в синтетичні та стабільні підтипи. Активація фіброblastів та перехід до міофіброblastів пов'язана з індукованим Year пригніченням Нірро, транскрипційним регулюванням стресу ендоплазматичного ретикулу та реакції на незгорнуті білки для посилення синтезу колагену.

Медіатори, секретовані макрофагами, і прозапальні цитокіни стимулюють трансформацію фіброblastів у стані спокою у проліферативно-активні міофіброblastи, що синтезують матрикс. Зв'язок між клітинами запалення та резидентними фіброblastами відбувається через пряму клітинну взаємодію та через паракринну передачу сигналів. Постійна активація міофіброblastів виробляє білки структурного позаклітинного матриксу (ECM) і матрицелюлярні білки. Зшивання молекул колагену за допомогою ферментів, що зшивають матрицю, зокрема лізілоксидози, запобігає ферментативному розкладанню колагену, що призводить до збільшення вмісту колагену та його жорсткості. Динамічні зміни в складі ECM модулюють серцеву функцію. Як канонічний (через SMAD), так і неканонічний сигналінг трансформуючого фактора росту β (TGF- β) через Rho-асоційовану протеїнкіназу, кіназу, регульовану позаклітинними сигналами і p38 сприяють розвитку патологічної гіпертрофії та фіброзу. Крім того, у сироватці крові

спостерігають підвищені рівні профіброзних цитокінів: моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), TGF- β 1 та інтерлейкіну(IL)-6 [16].

У серцевій тканині дорослої людини містяться змішані за походженням популяції макрофагів. Співвідношення макрофагів змінюються зі старінням і прогресуванням різних серцево-судинних захворювань залежно від статі та типу серцево-судинної дисфункції. Макрофаги можуть походити від ембріональних попередників, моноцитів крові або гомогенного ендокарда і збільшуватися за кількістю шляхом проліферації *in situ*. Коли гомеостаз порушується, наприклад, після інфаркту міокарда (ІМ), який асоціюється із запаленням, моноцити крові рекрутуються до серця та створюють новий пул макрофагів [25].

Серце дорослої людини містить такі ж популяції макрофагів, як і серце миші. Ці клітини також можна розділити на тканинні резидентні макрофаги CCR2⁻ (C-C motif chemokine receptor 2), які оновлюються шляхом локальної проліферації клітин, та клітини CCR2⁺, які походять від моноцитів крові і мають здатність до проліферації. Макрофаги людини та миші можна розрізнити на основі того факту, що популяції CCR2⁻ людини здебільшого представлені HLA-DR^{hi}, тоді як популяції CCR⁻ мишей – MHC-II^{lo} (major histocompatibility complex) та MHC-II^{hi}. Однак досі не були визначені функціональні відмінності між CCR⁻ MHC-II^{lo} та CCR⁻ MHC-II^{hi}. CCR2⁻ макрофаги людини мають репаративні функції. Вони експресують компоненти позаклітинного матриксу (SLIT3) і фактори росту, такі як IGF-1 та тромбоцитарний фактор росту C (PDGF-C), тоді як CCR2⁺ макрофаги ініціюють запалення, характеризуються експресією кількох інших рецепторів і секретують хемокини та медіатори запалення, наприклад IL-1 β та IL-6. Крім того, асоційовані із запаленням макрофаги беруть участь у систолічній дисфункції ЛШ та експресують матриксну металопротеазу-9 (MMP-9) та інгібітор металопротеази 1 (TIMP1), які залучені до патологічного ремоделювання серця [26, 27].

Лейкоцити також були виявлені в клапанах серця. Більшість із них є дендритними клітинами і F4/80⁺ макрофагами, які додатково експресують маркери CD206 та/або MHC-II. Крім того, під час постнатального розвитку та ремоделювання клапанів кількість цих макрофагів збільшується [28].

Макрофаги виконують важливі функції в розвитку та прогресуванні СН [29]. Однак детальні

механізми ще не повністю зрозумілі. Численні шляхи, що ведуть до СН, імовірно, ініціюються макрофагами, залежно від фенотипу цих клітин, визначеного їхнім секретомом, пулом мікроРНК і генетичним профілем [30]. Проте відомо, що роль макрофагів є вирішальною в патогенезі гіпертензії, ожиріння, діабету, дисфункції нирок, які є факторами ризику, що призводять до СН [27].

Жорсткість стінки міокарда з діастолічною дисфункцією, спричиненою інтерстиціальним фіброзом, є ключовою характеристикою СНзбФВ. Показано, що профібозна активність макрофагів реалізується різними шляхами. Наприклад, IL-10, який секретується в надлишку макрофагами під час розвитку діастолічної дисфункції, спричиненої гіпертензією, сприяє профіброзним механізмам у людей. Цей процес ініціюється через інтенсивне залучення моноцитів, які надходять із кісткового мозку та селезінки, до серця, що збільшує масу серцевих макрофагів [31]. Збільшення кількості CD68⁺ макрофагів і посилений фіброз, пов'язаний із запаленням, також були підтверджені на тваринних моделях [32, 33]. Макрофаги починають секретувати IL-10 і їхній фенотип змінюється на профіброзний, який характеризується клітинним маркером MHC-II^{hi}. Хоча продукція IL-10 вважається корисною, оскільки він послаблює запалення та сприяє відновленню тканин, надмірна його кількість шкідлива. IL-10 сприяє виробленню остеопонтину, галектину-3, протеаз і MMP, що, як наслідок, індукуює активацію міофібробластів і відкладення колагену. Це збільшує жорсткість міокарда та сприяє діастолічній дисфункції [31]. СНзбФВ тісно пов'язана з ожирінням і метаболічним синдромом (МС), які супроводжуються збільшенням епікардіальних жирових відкладень і запаленням. Загибель адипоцитів та вплив фактора-інгібітора гіпоксії-1 α (HIF-1 α) призводить до рекрутування моноцитів і трансформації їх у прозапальні макрофаги типу M1 [27]. Вони секретують IL-1 β , IL-6, фактор некрозу пухлини α (TNF- α) і MCP-1, що провокує розвиток фіброзу серця та діастолічної дисфункції. HIF-1 α також сприяє профібротичній транскрипційній програмі в фібробластах/міофібробластах, що включає лізилоксидазу, відкладення колагену I, III та IV, та підвищену експресію TIMP1 [34].

У моделі перевантаження тиском, пов'язаної з діастолічною дисфункцією ЛШ, рекрутинг макрофагів у периваскулярних ділянках опосередковується підвищеним рівнем MCP-1 і експресією молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) на

ендотеліальних клітинах внутрішньоміокардальної артерії. У результаті макрофаги секретують TGF- β 1 та інші профібротичні цитокіни, які активують проліферацію фібробластів і надалі фіброз. Надмірний периваскулярний фіброз спричиняє порушення постачання киснем і поживними речовинами через зниження кровоплину, що призводить до несприятливого ремоделювання серця. Рівень MCP-1 підвищується в сироватці крові пацієнтів із СНзбФВ порівняно зі здоровими людьми, а TGF- β 1 є незалежним біомаркером, який допомагає відрізнити СНзбФВ від СНзнФВ [27].

Мікросудинна дисфункція також сприяє розвитку СНзбФВ. Це призводить до розрідження капілярів, що спричиняє порушення кровоплину та недостатнє постачання тканин поживними речовинами і киснем. Макрофаги, стимульовані ліпополісахаридами (LPS), інтерфероном-гамма (IFN- γ) або за умов тканинної гіпертензії, активують нуклеарний фактор κ B (NF- κ B), підвищуючи регуляцію ICAM, MCP-1 та IL-6, і, отже, викликаючи дисфункцію ендотеліальних клітин (EC) [35]. Нещодавно було описано дисфункцію та розрідження серцевих лімфатичних судин як наслідок метаболічного синдрому. Дисбаланс у гомеостазі тканинної рідини та рух прозапальних клітин можуть спричинити серцевий набряк, що призводить до фіброзу та діастолічної дисфункції [36]. Крім того, з огляду на те, що СНзбФВ пов'язана із системним запаленням, активуються мікросудинні EC, що спонукає до посиленої експресії молекул адгезії, наприклад, молекул адгезії судинних клітин (VCAM), ICAM-1 або E-селектину. Завдяки регуляції експресії НАДФН-оксидази 2 (NOX2) макрофаги підвищують окиснювальний стрес і знижують біодоступність NO. Це своєю чергою гальмує сигналінг PKG, знижує фосфорилування тайтину і підвищує пасивну жорсткість кардіоміоцитів [33].

Зміни популяцій макрофагів у міокарді при синдромі активації макрофагів (MAS). 1. У здоровому міокарді обидві групи тканинних макрофагів, CCR2⁻ і CCR2⁺, перебувають у неактивному стані. 2. Тканинні макрофаги активуються цитокінами, асоційованими з MAS, і початковим пошкодженням серцевої тканини. Вони починають виробляти власні цитокіни та ініціюють залучення циркулюючих моноцитів. 3. Популяції тканинних макрофагів виснажуються через тривалий запальний стан і замінюються макрофагами, що походять із моноцитів. Ці рекрутовані макрофаги

також виробляють цитокіни та сприяють подальшому пошкодженню міокарда. 4. Після розв'язання MAS більшість початкових груп макрофагів замінено на вже неактивну популяцію CCR2⁺, що походить від моноцитів. Крім того, пошкодження тканин, яке виникло під час запалення, ймовірно, сприяє розвитку хронічної СН [37].

СНзбФВ розвивається в основному внаслідок екстракардальних факторів. Основними факторами ризику є жіноча стать, літній вік, захворювання нирок або складові метаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія, ЦД2). Поєднання системного запалення, аномалій коронарної мікроциркуляції та прогресу фіброзу позаклітинного простору призводить до посилення жорсткості стінок серця та розвитку діастолічної дисфункції [16].

Хоча роль макрофагів у розвитку СН недостатньо вивчена, було доведено, що артеріальна гіпертензія та процеси старіння призводять до зростання припливу моноцитів, які походять із кісткового мозку та селезінки, що збільшує популяцію макрофагів у серці. У цих процесах макрофаги MHC-II^{hi} починають демонструвати профіброзний фенотип і секретувати IL-10, який опосередковано активує міофібробласти. Тривала активність міофібробластів, яка виникає за цих умов, призводить до надмірного накопичення колагену, що також погіршує діастолічну дисфункцію [38].

Наразі немає ретельних досліджень складу популяцій макрофагів у серці під час цитокінового шторму або перед його початком. Можна припустити, що є один із трьох таких сценаріїв: 1. Серце ще не вражене запаленням і має тканинні популяції як CCR2⁻, так і CCR2⁺ макрофагів. Якщо підтип CCR2⁺ активується запаленням, рекрутинг моноцитів, виснаження CCR2⁻ і надалі розвиток запалення можуть бути з деякою затримкою. 2. Серце не має популяції макрофагів CCR2⁻ або їхня кількість значно зменшена через попередні запальні випадки. У цьому випадку активація макрофагів може викликати значну та швидку запальну реакцію. 3. Поточна інфекція в серці, наприклад, ендокардит. Запальний процес може прогресувати в серці ще до появи повністю симптоматичного MAS, у випадку якого може статися серйозне загострення запальної реакції [37].

Роль різних цитокінів у синдромі активації макрофагів. Номенклатура синдрому розміщує

активовані макрофаги в центрі патогенезу. Однак причиною захворювання є не їхня патологічна структура чи функція, а спосіб їхньої активації. Так званий цитокиновий шторм – це швидке зростання перевиробництва цитокинів і їхній викид у кров. Надзвичайно важливо визначити, які саме агенти насправді позначаються цим драматичним терміном. Найбільше заслуговують на увагу з них прозапальні IL-2, INF- γ , M-CSF, IL-1, IL-6, IL-18 і TNF- α . Однак треба зазначити, що разом із ними також є значна кількість інгібіторів цитокинів, наприклад, розчинних рецепторів TNF або антагоністів IL-1R [39]. Найважливішими цитокінами, що посилюють імунологічні каскади, які утворюють цитокиновий шторм, є INF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18 і TNF- α [37].

Цитокин INF- γ виробляється NK- і T-клітинами, активованими через взаємодію з антигенпрезентуючою клітиною (APC). Це основний пусковий механізм для активації макрофагів і їхньої поляризації до прозапального фенотипу M1. Активні макрофаги також починають виробляти цитокини, зокрема TNF- α , що безпосередньо пов'язаний з активацією макрофагів у форму M1. Крім того, TNF- α блокує сигнали, які потенційно спрямовують активацію до форми M2, що ще більше посилює клітинну прозапальну відповідь [40]. IL-1 β є цитокином, що продукується в основному активованими моноцитами та макрофагами. Він ініціює активацію ендотеліальних клітин і лейкоцитів та посилює продукцію IL-6 [38]. Хоча роль IL-1 у MAS повністю невідома, його підвищений рівень спостерігався в епізодах гострого системного ювенільного ідіопатичного артрити (sJIA) – швидке збільшення його концентрації корелює з ризиком виникнення MAS у цих пацієнтів [37, 41].

IL-6, що виробляється активними макрофагами (хоча незрозуміло, чи є ці конкретні клітини його джерелом при MAS [42]), також корелює з sJIA. Він відповідає за ранню фазу запальної відповіді, і його підвищена концентрація спостерігається під час сепсису [43]. Хоча його роль у MAS також не була повністю досліджена, тривалий вплив його високих концентрацій з одночасною стимуляцією толл-подібних рецепторів (TLR) викликав гострі запальні реакції у мишей, що супроводжувалися цитопенією та гіперферитинемією, характерними для MAS [44]. Дослідження *in vitro* також виявили, що тривалий вплив на імунні клітини високих концентрацій IL-6 знижує цитотоксичність NK-клітин шляхом гальмування експресії генів

перфорину та гранзиму B [45]. IL-18 належить до сімейства IL-1 і міститься переважно в ендотеліальних клітинах і циркулюючих моноцитах. Разом з IL-1 β він стимулює вироблення IL-6 у моноцитах і макрофагах. Його концентрація надзвичайно висока при sJIA та MAS, тоді як при сепсисі, ревматоїдному артриті та системному червоному вовчаку (SLE) вона лише помірно підвищена, і, отже, може бути корисним маркером раннього MAS [37, 46]. Двома основними агентами, що активують макрофаги до фенотипу M1, є INF- γ і TNF.

Генний, протеомний і метаболічний профілі

Аналіз RNA-seq ендоміокардіальних біопсій людини показав, що пацієнти з СНЗбФВ мають інший профіль експресії генів, ніж пацієнти із СНЗнФВ та здорові особи. Аналіз сигнальних шляхів виявив процеси, які відрізняють СНЗбФВ від СНЗнФВ. Примітно, що серед них не було процесів, зазвичай пов'язаних із СНЗбФВ, таких як гіпертрофія, фіброз, запалення та окиснювальний стрес. Шляхи, більш типові для СНЗбФВ, охоплюють ER-стрес, білковий гемостаз і ангиогенез. Пацієнти з СНЗбФВ характеризувались підвищеною експресією генів, пов'язаних з окисним фосфорилуванням, але нижчою експресією генів автофагії, фіброзу, гіпертрофії, ER (процесинг і стрес), ангиогенезу та генів, пов'язаних із сигналінгом cGMP. Посилення експресії генів, пов'язаних з окисним фосфорилуванням, є нормальним аспектом ожиріння. Надалі аналіз показав, що пацієнти із СНЗбФВ поділяються за транскриптомом на 3 підгрупи з різними шляхами та клінічними корелятами: 1) група з вищою смертністю, найближчою до СНЗнФВ; 2) переважно жіноча група з меншими розмірами серця та прозапальним сигналінгом; 3) група з гетерогенним фенотипом із гіршими симптомами СН, але нижчим рівнем NT-proBNP (N-кінцевий натрійуретичний пептид proB-типу) і меншими розмірами серця [47, 48].

Циркулюючі метаболіти та ліпіди можуть забезпечити етіологічну та діагностичну користь для СНЗбФВ. Аналіз метаболітів в учасників дослідження Framingham виявив зв'язок СНЗбФВ з апное сну через амінокислоту гліцин і рибозу, які можуть надходити в пентозофосфатний шлях [49]. Після багатофакторного коригування віку, статі та індексу маси тіла, виявили 11 метаболітів, що були пов'язані з випадками СНЗбФВ. Головним асоційо-

ваним метаболітом був орнітин, ймовірно, через порушення метаболізму аргініну та NO. Конкурентний інгібітор NOS і маркер аномального NO-опосередкованого судинного тону, NG-мометил-1-аргінін, також був суттєво пов'язаний із СНЗбФВ. Також до цих метаболітів, найбільш асоційованих із СНЗбФВ, належали серцевий енергетичний субстрат гліцерин та маркер ризику смертності від серцево-судинних захворювань диметилглїцин. Як аспарагін, так і прогіпертрофічний метаболіт 2-гідроксиглутарат частково опосередковували зв'язок товщини стінки ЛШ із СНЗбФВ.

В іншому дослідженні порівнювали метаболіти плазми пацієнтів із нововиявленими випадками СНЗбФВ та пацієнтів із нововиявленою СНЗнФВ [50]. Загалом метаболічний профіль пацієнтів із СНЗбФВ узгоджувався з порушенням метаболізму ліпідів, посиленням запалення та окиснювального стресу, посиленням синтезу колагену та зниженою регуляцією сигналіну NO. Порівняно з СНЗнФВ, СНЗбФВ асоціювалася зі збільшенням кількості симетричного диметиларгініну, гідроксипроліну, цистеїну, аланіну, кінуреніну та зниженням вмісту сGMP, сAMP, L-карнітину, лізофосфатидилхоліну (18:2), серину, лактату та аргініну. В іншому дослідженні збільшення епікардіальної жирової тканини було пов'язане з гіршим гемодинамічним і метаболічним профілем, а також виживанням у пацієнтів із СНЗбФВ [48, 51].

Аналіз протеомів автопсії міокарда ЛШ пацієнта з СНЗбФВ, на ранній стадії діастолічної дисфункції ЛШ і без серйозних супутніх захворювань, за винятком гіпертензії, виявив 57 диференційно експресованих білків [52]. Аналіз молекулярної мережі вказав на важливість ER-стресу. Експресія білків, пов'язаних із реакцією на стрес ER, була порушена. Ожиріння при СНЗбФВ може бути окремим фенотипом. Порівняно з пацієнтами без ожиріння з СНЗбФВ або пацієнтами з ожирінням без СНЗбФВ в пацієнтів з ожирінням і СНЗбФВ були вищі рівні циркулюючих біомаркерів, що відповідає збільшеному об'єму, фіброзу міокарда та системному запаленню [53]. Ці дослідження мають такі обмеження, як відсутність розпізнавання причинно-наслідкових зв'язків, а також нез'ясовані питання компенсації, ролі посттрансляційних модифікацій білка та функціональної оцінки на клітинному чи субклітинному рівнях. Хоча застосування новітньої технології секвенування та оновленої протеоміки може зрештою стати надійним засобом покращання

догляду за пацієнтами із СНЗбФВ, ці обмеження підтверджують необхідність доклінічних моделей СНЗбФВ [48].

Тайтин

Тайтин є найбільшим білком в організмі та відіграє значну роль у розслабленні міокарда. Перемикання ізоформ тайтину сприяє жорсткості міокарда, що є основним фактором розвитку СНЗбФВ. Серцевий тайтин регулює активація сигнального шляху PI3K/Akt через сигналінг гормонів щитоподібної залози. Також було показано, що опосередкована інсуліном активація сигнального шляху PI3K/Akt може відігравати роль у перемиканні ізоформ тайтину. У серцевому саркомері є дві основні ізоформи тайтину – N2BA та N2B. Остання більш жорстка форма переважає під час розвитку захворювання. Саме цей дисбаланс у співвідношенні двох основних ізоформ тайтину був причетний до розвитку підвищеної жорсткості міокарда. Отже, залежність від інсуліну в регуляції тайтину може сприяти розвитку СНЗбФВ в пацієнтів із ЦД [54, 55].

МікроРНК

Останніми роками мікроРНК, клас некодуючих РНК, використовують для покращання процесу діагностики. МікроРНК були описані як контролери експресії генів, оскільки вони здійснюють посттранскрипційний контроль над більшістю геномів. Деякі з них продемонстрували тісний зв'язок із загибеллю клітин кардіоміоцитів у хворих на діабет. Зараз експресію мікроРНК часто аналізують у діабетичному серці, а також при СН – як при СНЗбФВ, так і СНЗнФВ [56]. Показано, що при СН була порушена регуляція 316 мікроРНК. Серед них мікроРНК-221 і мікроРНК-212, пов'язані з гіпертрофією та автофагією, були надекспресовані у хворих. Подібним чином підвищена регуляція мікроРНК-34а, мікроРНК-195, мікроРНК-1/206, мікроРНК-320, мікроРНК-378 і мікроРНК-451 була пов'язана з апоптозом кардіоміоцитів [57]. Крім того, регуляція таких мікроРНК, як мікроРНК-1, мікроРНК-373, мікроРНК-378 і мікроРНК-133а, була знижена при розвитку гіпертрофії та посиленні окисного стресу [58]. Встановлено зв'язок ендотеліальної мікроРНК-126 із ЦД2. Зниження кількості мікроРНК-126 в циркуляції було пов'язане з

ускладненнями ЦД2 [59]. МікроРНК регулюють велику кількість біологічних процесів, зокрема функцію клітин ендотелію. Є дані, що мікроРНК-126 контролює ангиогенез та цілісність судин. Існує зворотна кореляція між рівнями мікроРНК-126 та розвитком діабетичних судинних ускладнень [59–61]. Гіперглікемія та кінцеві продукти глікування (AGE) спричиняють зниження експресії мікроРНК-126 в ендотеліальних клітинах-попередниках (ЕРС). Показано, що відновлення експресії мікроРНК-126 захищає ЕРС від дисфункції, індукованої високою глюкозою та AGE [59]. Встановлено, що мікроРНК-126 є динамічним біомаркером системного запального/ангіогенного статусу, з найнижчими рівнями мікроРНК-126, виявленими в пацієнтів із ЦД2 з великими серцево-судинними подіями, порівняно з усіма іншими хворими на діабет [60]. Припускають, що мікроРНК-126 пригнічує запалення та продукцію ROS в ЕС в умовах гіперглікемії, взаємодіючи з геном НМGB1 (high-mobility group box 1), який пов'язаний із запаленням і вважається мішенню мікроРНК-126 в судинному ендотелії при діабеті. Очевидно, мікроРНК-126 захищає ЕС мікросудин від індукованої гіпоксії/реоксигенацією травми та запальної реакції шляхом активації сигнального шляху PI3K/Akt/eNOS [61, 62]. За нашими даними, дапагліфлозин підвищує кількість мікроРНК більш ніж у 4 рази порівняно з контролем. Також показано, що лікування дапагліфлозином майже у 2 рази зменшує рівень ендотеліну-1 в крові хворих на діабет, що свідчить про суттєвий вплив препарату на функцію ендотелію [63, 64].

Вісь гормон росту / інсуліноподібний фактор росту і серцева недостатність

Вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі виникнення та прогресування СН, дало змогу ідентифікувати нові терапевтичні цілі. Все більше доказів підтверджують роль анаболічних дефіцитів у патофізіології СН [65], ключовим гравцем якої є порушення осі гормон росту / інсуліноподібний фактор росту 1 (GH/IGF-1) [66], регуляція якого на молекулярному рівні все ще є недостатньо вивченою.

Пацієнти із СНзнФВ та СНзбФВ зі стабільним клінічним станом мають різне молекулярне оточення генів, залучених до регуляції соматотропної осі, обороту кальцію та адренергічного порушення на рівні міокарда [67].

Стосовно осі GH/IGF-1, то одержані дані вказують на те, що СНзнФВ і СНзбФВ демонструють різні моделі експресії генів, тоді як рівні циркулюючого IGF-1 однаково знижені, незалежно від фракції викиду. Так, порівняно із пацієнтами із СНзбФВ і здоровими особами контролю у хворих із СНзнФВ спостерігали значне зниження експресії GHR і підвищення – IGF-1R. Така різна експресія мРНК рецепторів GHR і IGF-1 при СН була описана при інших патологічних станах, зокрема діабеті і неправильному харчуванні, при яких обидві мРНК регулюються не координовано в усіх досліджуваних тканинах. Крім того, було також задокументовано, що при СНзнФВ і СНзбФВ може бути різна поведінка анаболічного драйву – змінений при СНзнФВ і немодифікований при СНзбФВ [67, 68].

З іншого боку, підвищена експресія IGF-1R у серці при СНзнФВ може відображати компенсаторний механізм у відповідь на низькі рівні циркулюючого IGF-1, для посилення поглинання міокардіального гормону та активацію низхідних молекулярних шляхів. Ці спостереження, а також локальне збільшення мРНК IGF-1 і негативна кореляція між рівнем IGF-1 в крові та експресією мРНК IGF-1R узгоджуються з нещодавніми доказами підвищеного використання IGF-1 міокардом у СНзнФВ [69]. При СНзбФВ спостерігали іншу картину – незначне зниження рівня циркулюючого IGF-1 і незначні зміни в міокардіальній експресії IGF-1, IGF-1R і мРНК GHR порівняно зі здоровими особами контролю.

Висновки

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду – це синдромокомплекс, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами. В основі її патогенезу лежить порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, що виникає внаслідок численних факторів, таких як дефіцит оксиду азоту, ролінг лейкоцитів, активація й інфільтрація моноцитів/макрофагів та секреція ними прозапальних цитокінів. Також суттєво змінюється профіль експресії генів, порушується функціонування осі гормон росту/інсуліноподібний фактор росту 1.

Дослідження цих ланок патогенезу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду дасть змогу виявити нові перспективні терапевтичні мішені для лікування серцевої недостатності.

Література

- Fopiano KA, Jalnapurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary Microvascular Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – implications for Chronic Inflammatory Mechanisms. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(2):e310821195986. <https://doi.org/10.2174/1573403X17666210831144651>.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>.
- Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Role of Obesity. *Front Physiol.* 2022 Feb 15;12:785879. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.785879>.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
- Peana D, Domeier TL. Cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis as a therapeutic target in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Curr Opin Pharmacol.* 2017 Apr;33:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.005>.
- Xu HX, Cui SM, Zhang YM. Mitochondrial Ca²⁺ regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications. *Acta Pharmacol.* 2020;41:1301-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0476-5>.
- Dobrev D, Wehrens XH. Role of RyR2 phosphorylation in heart failure and arrhythmias: Controversies around ryanodine receptor phosphorylation in cardiac disease. *Circ Res.* 2014;114:1311-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300568>.
- Primessnig U, Schonleitner P, Holl A, Pfeiffer S, Bracic T, Rau T, Kapl M, Stojakovic T, Glasnov T, Leineweber K, Wakula P, Antoons G, Pieske B, Heinzel FR. Novel pathomechanisms of cardiomyocyte dysfunction in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:987-97. <https://doi.org/10.1002/ejhf.524>.
- Ljubojevic S, Radulovic S, Leitinger G, Sedej S, Sacherer M, Holzer M, Winkler C, Pritz E, Mittler T, Schmidt A, Sereinigg M, Wakula P, Zissimopoulos S, Bisping E, Post H, Marsche G, Bossuyt J, Bers DM, Kockskämper J, Pieske B. Early remodeling of perinuclear Ca²⁺ stores and nucleoplasmic Ca²⁺ signaling during the development of hypertrophy and heart failure. *Circulation.* 2014 Jul 15;130(3):244-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008927>.
- Seo K, Rainer PP, Shalkey Hahn V, Lee DI, Jo SH, Andersen A, Liu T, Xu X, Willette RN, Lepore JJ, Marino JP Jr, Birnbaumer L, Schnackenberg CG, Kass DA. Combined TRPC3 and TRPC6 blockade by selective small-molecule or genetic deletion inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jan 28;111(4):1551-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308963111>.
- Qin F, Siwik DA, Lancel S, Zhang J, Kuster GM, Luptak I, Wang L, Tong X, Kang YJ, Cohen RA, Colucci WS. Hydrogen peroxide-mediated SERCA cysteine 674 oxidation contributes to impaired cardiac myocyte relaxation in senescent mouse heart. *J Am Heart Assoc.* 2013 Aug 20;2(4):e000184. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000184>.
- Sokolova LK, Pushkarov VM, Pushkarov VV, Tronko ND. Mekhanizmy patohenezu ateroskleroza u khvorykh na diabet. Rol NF-κB (ohliad literatury). *Problemy endokrynnoi patolohii.* [Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problemy endokrynnoyi patolohiyi.* 2017;(2):64-76. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.2.10>. Ukrainian.
- Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, Ren J, Zhang Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022 Sep 12;14(5):mjac028. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac028>.
- Sickinghe AA, Korporaal SJA, den Ruijter HM. Estrogen contributions to microvascular dysfunction evolving to heart failure with preserved ejection fraction. *Front Endocrinol.* 2019;10:442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00442>.
- Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. 2020 Jul;598(14):2977-93. <https://doi.org/10.1113/JP276747>.
- Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jun;18(6):400-23. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00480-6>.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
- Parra-Lucare A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Mucos S, Vizcarra G, Reyes M, Vergara D, Bustamante S, Llancaqueo M, Toro L. New Opportunities in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Bench to Bedside and Back. *Biomedicines.* 2022 Dec 27;11(1):70. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010070>.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-72. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>.
- Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553-76. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>.
- Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, Garten R, Rodriguez-Miguel P, Guazzi M, Lavie CJ, Abbate A. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 7;73(17):2209-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072>.
- Viridis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF-alpha. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:191-8. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00512>.
- Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic Stalemate in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e021120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021120>.
- Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, Boujardine N, Motterlini R, Jaisser F, Nguyen Dinh Cat A. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to

- vascular dysfunction in obesity. *Hypertension*. 2019;73:458-68. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873>.
25. Heidt T, Courties G, Dutta P, Sager HB, Sebas M, Iwamoto Y. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ Res*. 2014;115:284-95. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.303567>.
 26. Bajpai G, Schneider C, Wong N, Bredemeyer A, Hulsmans M, Nahrendorf M. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages. *Nat Immunol*. 2018;1311:1118-28. <https://doi.org/10.1038/ni.2419>.
 27. Moskalik A, Niderla-Bielińska J, Ratajska A. Multiple roles of cardiac macrophages in heart homeostasis and failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1413-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10156-z>.
 28. Hulin A, Anstine LJ, Kim AJ, Potter SJ, DeFalco T, Lincoln J. Macrophage transitions in heart valve development and myxomatous valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;383:636-44. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310667>.
 29. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. 2019 Apr;25(4):328-40. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.002>.
 30. Niderla-Bielińska J, Ścieżyńska A, Moskalik A, Jankowska-Steifer E, Bartkowiak K, Bartkowiak M. A comprehensive miRNome analysis of macrophages isolated from db/db mice and selected miRNAs involved in metabolic syndrome-associated cardiac remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 23;22(4):2197. <https://doi.org/10.3390/ijms22042197>.
 31. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, Valero-Munoz M, Houston NE, Iwamoto Y. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215:423-40. <https://doi.org/10.1084/jem.20171274>.
 32. Loredó-Mendoza ML, Ramirez-Sanchez I, Bustamante-Pozo MM, Ayala M, Navarrete V, Garate-Carrillo A. The role of inflammation in driving left ventricular remodeling in a preHF-pEF model. *Exp Biol Med*. 2018; (Maywood):1535370220912699. <https://doi.org/10.1177/1535370220912699>.
 33. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;44:312-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.076>.
 34. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1alpha) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;205:701-12. <https://doi.org/10.1111/obr.12828>.
 35. Liu S, Chen J, Shi J, Zhou W, Wang L, Fang W. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment. *Basic Res Cardiol*. 2020;115:22. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0781-7>.
 36. Brakenhielm E, González A, Dhez J. Role of Cardiac Lymphatics in Myocardial Edema and Fibrosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;766:735-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.076>.
 37. Kuna J, Žuber Z, Chmielewski G, Gromadziński L, Krajewska-Włodarczyk M. Role of Distinct Macrophage Populations in the Development of Heart Failure in Macrophage Activation Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 23;23(5):2433. <https://doi.org/10.3390/ijms23052433>.
 38. Shen JL, Xie XJ. Insight into the Pro-inflammatory and Profibrotic Role of Macrophage in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Sep;76(3):276-85. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000858>.
 39. Schuler G, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145-59. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>.
 40. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79:541-566. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>.
 41. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II: I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Immunol*. 2018;191:199-355. <https://doi.org/10.1111/cei.13026>.
 42. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, Sanvito F, Ponzoni M, Doglioni C, Cristofori P, Traversari C, Bordignon C, Ciceri F, Ostuni R, Bonini C, Casucci M, Bondanza A. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018 Jun;24(6):739-748. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4>.
 43. Xu XJ, Tang YM, Song H, Yang SL, Xu WQ, Zhao N, Shi SW, Shen HP, Mao JQ, Zhang LY, Pan BH. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):984-90.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.046>.
 44. Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, De Pasquale L, Vivarelli M, Petrini S, Bracci-Laudiero L, De Benedetti F. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1680-8. <https://doi.org/10.1002/art.3Rozenbaum1996>.
 45. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jan 17;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>.
 46. Put K, Avau A, Brisse E, Mitera T, Put S, Proost P, Bader-Meunier B, Westhovens R, Van den Eynde BJ, Orabona C, Fallarino F, De Somer L, Tousseyn T, Quartier P, Wouters C, Matthys P. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1507-17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu524>.
 47. Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, Bedi K, Margulies KB, Haldar SM, Stolina M, Yin J, Khakoo AY, Vaishnav J, Bader JS, Kass DA, Sharma K. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2021 Jan 12;143(2):120-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050498
 48. Smith AN, Altara R, Amin G, Habeichi NJ, Thomas DG, Jun S, Kaplan A, Booz GW, Zouein FA. Genomic, Proteomic, and Metabolic Comparisons of Small Animal Models of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Tale of Mice, Rats,

- and Cats. *J Am Heart Assoc.* 2022 Aug 2;11(15):e026071. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026071>.
49. Dutta S, Li D, Wang A, Ishak M, Cook K, Farnham M, Dissanayake H, Cistulli P, Hunyor I, Liu R, Wilcox I, Koay YC, Yang J, Lal S, O'Sullivan JF. Metabolite signatures of heart failure, sleep apnoea, their interaction, and outcomes in the community. *ESC Heart Fail.* 2021;8:5392–5402. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13631>
 50. Hage C, Löfgren L, Michopoulos F, Nilsson R, Davidsson P, Kumar C, Ekström M, Eriksson MJ, Lynge P, Persson B, Wallén H, Gan LM, Persson H, Linde C. Metabolomic profile in HFpEF vs HFrEF patients. *J Card Fail.* 2020;26:1050-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.07.010>
 51. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, De Biase N, Del Punta L, Gargani L, Mengozzi A, Viridis A, Nesti L, Taddei S, Flammer A, Borlaug BA, Ruschitzka F, Masi S. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Nov;23(11):1858-71. <https://doi.org/10.1002/ehf.2337>.
 52. Sato M, Tsumoto H, Toba A, Soejima Y, Arai T, Harada K, Miura Y, Sawabe M. Proteome analysis demonstrates involvement of endoplasmic reticulum stress response in human myocardium with subclinical left ventricular diastolic dysfunction. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21:577-83. <https://doi.org/10.1111/ggi.14197>.
 53. Kresoja KP, Rommel KP, Wachter R, Henger S, Besler C, Klötting N, Schnelle M, Hoffmann A, Büttner P, Ceglarek U, Thiele H, Scholz M, Edelmann F, Blüher M, Lurz P. Proteomics to improve phenotyping in obese patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1633-44. <https://doi.org/10.1002/ehf.2291>
 54. Krüger M, Babicz K, von Frieling-Salewsky M, Linke WA. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 May;48(5):910-6. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.02.012>.
 55. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):632-43. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.026.
 56. Ghosh N, Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Mar 22;17(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0684-1>.
 57. Costantino S, Paneni F, Lüscher TF, Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *Eur Heart J.* 2016 Feb 7;37(6):572-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv599>.
 58. Evangelista I, Nuti R, Picchioni T, Dotta F, Palazzuoli A. Molecular Dysfunction and Phenotypic Derangement in Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 2;20(13):3264. <https://doi.org/10.3390/ijms20133264>.
 59. Li Y, Zhou Q, Pei C, Liu B, Li M, Fang L, Sun Y, Li Y, Meng S. Hyperglycemia and advanced glycation end products regulate miR-126 expression in endothelial progenitor cells. *J Vasc Res.* 2016;53(1-2):94-104. <https://doi.org/10.1159/000448713>.
 60. Olivieri F, Spazzafumo L, Bonafi M, Recchioni R, Praticchizzo F, Marcheselli F, Micolucci L, Mensa E, Giuliani A, Santini G, Gobbi M, Lazzarini R, Boemi M, Testa R, Antonicelli R, Procopio AD, Bonfigli AR. MiR-21-5p and miR-126a-3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: relationship with type 2 diabetes complications. *Oncotarget.* 2015;6:35372-82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6164>.
 61. Mormile R. Type 2 diabetes and susceptibility to atrial fibrillation: the two facets of downregulation of MiR-126? *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018 Sep; 7(3): 68–69. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000156>
 62. Yang HH, Chen Y, Gao CY, Cui ZT, Yao JM. Protective effects of MicroRNA-126 on human cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury and inflammatory response by activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42:506 – 518. <https://doi.org/10.1159/000477597>.
 63. Pushkarev VM, Sokolova L, Zhuravel O, Pushkarev VV, Belchina Yu, Tronko M. Comparison of serum miRNAs expression of diabetic patients with healthy volunteers after type 2 diabetes drugs treatment. 52nd EASD Annual meeting. Munich, 12-16 Sept. 2016. P. 738.
 64. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Vatseba TS, Pushkarev VM, Tronko MD. Vmist mikroRNK-126 u syrovatski krovi khvorykh na diabet 2-ho typu pry likuvanni deiakymy tsukroznyzhuiuchymy preparatamy. Problemy endokrynnoi patolohii. [The content of microRNA-126 in the blood serum of patients with type 2 diabetes during treatment with some hypoglycemic drugs]. *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2020;(3):81-8. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22841.72802>. Ukrainian.
 65. Arcopinto M, Salzano A, Giallauria F, Bossone E, Isgaard J, Marra AM, Bobbio E, Vriz O, Eberg DN, Masarone D, De Paulis A, Saldamarco L, Vigorito C, Formisano P, Niola M, Perticone F, Bonaduce D, Saccarhormone deficiency is associated with worse cardiac function, physical performance, and outcome in chronic heart failure: insights from the T.O.S.CA. GHD study. *PLoS One.* 2017;12:e0170058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170058>
 66. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, Cittadini A. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Mar;13(1):76-91. <https://doi.org/10.2174/1871530311313010010>.
 67. D'Assante R, Arcopinto M, Rengo G, Salzano A, Walser M, Gambino G, Monti MG, Bencivenga L, Marra AM, Eberg DN, De Vincentiis C, Ballotta A, Bossone E, Isgaard J, Cittadini A. Myocardial expression of somatotrophic axis, adrenergic signalling, and calcium handling genes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1681-6. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13067>.
 68. Faxén UL, Hage C, Andreasson A, Donal E, Daubert JC, Linde C, Brismar K, Lund LH. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:709-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.194>.
 69. D'Assante R, Napoli R, Salzano A, Pozza C, Marra AM, Arcopinto M, Perruolo G, Milano S, Formisano P, Saldamarco L, Cirillo P, Cittadini A. Human heart shifts from IGF-1 production to utilization with chronic heart failure. *Endocrine.* 2019 Sep;65(3):714-716. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01993-y>.

Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development**A.M. Sokolova, V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is characterized by signs and symptoms of heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction. HFpEF is a heterogeneous syndrome with diverse etiology and pathophysiological factors. HFpEF is a disease that develops by several pathophysiological mechanisms, although many of them remain unclear due to limited access to human heart tissue. At the heart of the mechanisms of HFpEF pathogenesis are disturbances in the handling of calcium ions in cardiomyocytes and endothelial dysfunction, which occurs as a result of numerous factors. Endothelial defects usually include impaired vasodilation, increased vasoconstriction, arterial stiffness, and atherogenesis. Endothelial dysfunction, the main consequence of which is insufficient NO availability, is associated with adverse events in patients with HFpEF. Compared with HFpEF patients without coronary endothelial dysfunction, patients with impaired endothelial function are characterized by more severe clinical outcomes, especially those associated with type 2 diabetes and obesity.

In the heart tissue of an adult, there are mixed populations of macrophages. The ratio of macrophages of different origins changes with aging and the progression of various CVDs, depending on gender and type of cardiovascular dysfunction. Macrophages play important roles in the development and progression of CH. The role of macrophages in the pathogenesis of hypertension, obesity, diabetes, renal dysfunction, which are risk factors leading to CH, is crucial.

Analysis of human endomyocardial biopsies has shown that HFpEF patients exhibit a gene expression profile distinct from HfrEF patients and normal controls.

The study of these and other mechanisms of the pathogenesis of HFpEF will reveal new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure.

Key words: heart failure, calcium ion exchange, endothelial dysfunction, macrophages, gene expression, miRNA, growth hormone.

УДК 616.127:616-092.18

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>

Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту

Ф.В. Гладких

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», Харків
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків

Міокардити – це група запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які діагностуються за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями.

Мета – узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез міокардиту за даними відкритих джерел інформації.

Методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез міокардиту.

Результати. Вірусні інфекції, разом із деякими бактеріями та найпростішими, є найчастішою причиною виникнення міокардиту. Хронічна імунна стимуляція або автоімунітет при хронічному вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або імуноопосередковане хронічне ураження тканин. Активна автоімунна відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях є імунологічним підґрунтям розвитку вказаної патології. Новою нозологічною одиницею вважають міокардит, спричинений COVID-19. На цей момент визначено чотири основні прояви міокардиту в контексті SARS-CoV-2: міокардит, пов'язаний із гострою інфекцією COVID-19, post-COVID-19, мультисистемний запальний синдром та міокардит, пов'язаний із вакцинацією. Автоімунні реакції ймовірно сприяють молекулярній мімікрії – активують вірус-специфічні Т-клітини, які атакують міокард. Під час цієї фази виробляються високі концентрації цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни-1а, -1b, -2 та інтерферон-γ. Ці цитокіни разом з антитілами проти вірусних і серцевих білків ще більше посилюють ураження серця та порушення систолічної функції внаслідок порушення скорочувального апарату і білків матриксу.

Висновки. CD4+ Т-клітини визначено як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті. Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни є критичними для розвитку та прогресування міокардиту і можуть бути терапевтичними мішенями в розробці нових підходів до лікування.

Ключові слова: міокард, автоімунний міокардит, Т-клітини, інтерлейкіни, CD4+, цитокіни.

Гладких Федір Володимирович, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна; ст. наук. співр. відділу променевої патології та паліативної медицини ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України; мол. наук. співр. відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

ORCID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2023 року

Hladkykh Fedir Volodymyrovych, Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine; Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAMS of Ukraine

ORCID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Received 20.11.2023

За визначенням Міжнародного товариства та Федерації кардіологів Всесвітньої організації охорони здоров'я міокардити – це група запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які діагностуються за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями [35]. Термін «міокардит» був введений G. Sobernheim у 1837 р. За етіологічним фактором міокардити поділяють на інфекційні, неінфекційні та токсичні [26]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2023 р. міокардит у поєднанні із серцевою дисфункцією та ремоделюванням шлуночків визначається як підтип постміокардитної кардіоміопатії [9]. Вважають, що значну кількість випадків міокардиту не діагностують вчасно через субклінічні або неспецифічні симптоми [17, 34]. Перелік можливих етіологічних чинників міокардиту постійно розширюється. Так нещодавно встановлено, що інгібітори імунних контрольних точок (immune-checkpoint-inhibitor – ICI), новий клас імуноонкологічної терапії, мають потенційні кардіотоксичні властивості, що викликають міокардит [6, 7].

За даними D. Vdovenko та співавторів [41] у хворих групи ризику міокардит може прогресувати до хронічної стадії, що зрештою призводить до патологічного ремоделювання серця, зокрема фіброзу тканин, гіпертрофію та апоптоз кардіоміоцитів, та спричиняє розширення камер серця з порушенням скоротливості – формування запальної дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Водночас за даними В.М. Коваленка та співавторів [27, 28] ДКМП більш доцільно розглядати як один із варіантів розвитку запального процесу. Це патогенетично важливо для призначення або непризначення імуносупресивної терапії, яка відрізняється при хронічному міокардиті, коли чинник і запальна реакція на нього, та ДКМП – коли вже є тільки наслідки процесу без суттєвої запальної активності. Загальна частота ДКМП серед випадків міокардиту точно невідома, але ретроспективні дослідження повідомляють, що 9–16 % випадків ДКМП мають гістологічні ознаки міокардиту, таким чином припускаючи тривале недіагностоване прогресування автоімунного запалення [5, 12]. Така увага до ДКМП, спричиненої міокардитом, зумовлена даними про те, що в пацієнтів із ДКМП розвивається серцева недостатність із високою летальністю [19]. Варто зазначити, що в 46 % дітей міокардит

призводить до кардіоміопатії [39], і, як повідомляється, до 20 % випадків раптової смерті в молодих осіб спричинене саме міокардитом [11].

Вірусні інфекції, разом із деякими бактеріями та найпростішими, є найчастішою причиною міокардиту. Крім того, токсини, вакцини та деякі лікарські засоби, а також системні автоімунні захворювання також можуть спровокувати автоімунну відповідь [31, 41]. Після пошкодження тканин міокарда будь-якої етіології з'являються раніше криптогенні серцеві антигени – альфа важкі ланцюги міозину, тропоніни тощо. Водночас недостатній кліренс та активація автоантигенпрезентуючих дендритних клітин у дренальних лімфатичних вузлах, як ланка специфічної гуморальної імунної відповіді, може призвести до порушення серцево-специфічної толерантності, викликаючи продукцію серцево-специфічних автоантитіл та автореактивних CD4+ Т-клітин [5]. На сьогодні доведено, що автоімунні механізми відіграють важливу роль у розвитку міокардиту та його прогресуванні до запальної ДКМП [41].

В Україні проблему міокардиту активно досліджують лікарі-науковці В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк, Р.М. Кириченко та ін. [27].

Мета – узагальнити сучасні відомості про етіопатогенез міокардиту крізь призму імунопатології за даними відкритих джерел інформації.

МЕТОДИ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), в яких висвітлювались відомості про етіопатогенез міокардиту крізь призму імунопатології. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: міокардит, автоімунна кардіоміопатія, імунопатогенез міокардиту. На другому етапі вивчали резюме статей та вилучали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей відповідно до критеріїв залучення до списку літератури та релевантність досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

1. Сучасне уявлення про етіологічні чинники розвитку міокардиту

Міокардит є дуже широким патологічним поняттям, оскільки не враховує тригер або специфічні імунологічні особливості, пов'язані із захворюванням. Як наслідок, міокардит можна класифікувати на основі його етіології [5].

Віруси є найпоширенішою причиною міокардиту і становлять близько 50–70 % усіх випадків. Запалення міокарда може стати ускладненням після інфікування вірусом грипу, аденовірусами, вірусом герпесу людини 6-го типу, парвовірусом В19 та ін. Через поєднання бактеріальної та вірусної інфекцій під час спалахів грипу диференціація грипозного міокардиту потребує особливої уваги [2].

В Європі та Північній Америці міокардит часто є ідіопатичним. Інфекції, викликані кардіотропними ентеровірусами, такими як вірус Коксаки В3 (*Coxsackievirus B3 – CVB3*), були пов'язані із захворюванням і розглядалися як збудники. Поширеність ентеровірусів, виявлених у біоптатах серця хворих на міокардит, становила 14–57 % [4, 33]. Проте причинну чи асоціативну роль деяких вірусних інфекцій у патогенезі міокардиту ще досліджують. В Європі та Північній Америці міокардит також діагностують у хворих на хворобу Лайма (бореліоз). Захворювання викликає бактерія *Borrelia burgdorferi*, яка передається через укуси інфікованого кліща. Відомо, що у близько 10 % пацієнтів із хворобою Лайма розвивається міокардит [25]. У Латинській Америці інфекції, викликані найпростішими *Trypanosoma cruzi* (хвороба Чагаса), є найпоширенішою причиною запальних захворювань серця [20].

Неінфекційними причинами міокардиту переважно є системні автоімунні захворювання та певні ліки [4, 36]. Міокардит спостерігали, наприклад, у пацієнтів із системним червоним вовчаком та міастенією. Останнім часом було зареєстровано численні випадки летального міокардиту у хворих на рак невдовзі після початку лікування інгібіторами імунних контрольних точок [30]. Інгібітори імунних контрольних точок належать до категорії препаратів (антитіл), спрямованих на негативні регулятори відповіді Т-клітин, такі як цитотоксичний білок-4, асоційований з Т-лімфоцитами (*Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CTLA-4*), білок програмованої клітинної смерті 1 (*Programmed cell death 1 – PD-1*) та

PD-1 ліганд (*Programmed death-ligand 1 – PD-L1*). Вважають, що інгібітори імунних контрольних точок можуть активувати серцево-специфічний автоімунний процес у схильних до цього осіб [16]. Сьогодні широко визнано, що автоімунні механізми залучені до розвитку та/або прогресування міокардиту [4].

Робочою групою Європейського товариства кардіологів узагальнено та структуровано відомості щодо етіологічних чинників міокардиту (табл. 1) [8].

Новою нозологічною одиницею є міокардит, спричинений COVID-19. На цей момент визначено чотири основні прояви міокардиту в контексті SARS-CoV 2: міокардит, пов'язаний із гострою інфекцією COVID-19, post-COVID-19 синдром, мультисистемний запальний синдром та міокардит, пов'язаний із вакцинацією [29].

2. Провідні патогенетичні ланки розвитку міокардиту

Клінічні дані свідчать про активну автоімунну відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях [4].

Пошкоджувальний вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язаних складових: а) ушкодження міокарда та інших тканин серця, зумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, зумовлене впливом гуморальних факторів, насамперед антитіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокінів, що активно синтезуються імунними клітинами [28].

Так, при вірусному міокардиті, пошкодження міокарда може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису кардіоміоцитів або через активацію первинної імунної відповіді. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель кардіоміоцитів може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування серцевої недостатності. Макрофаги і натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом кардіоміоцити за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу – автоімунну [27, 28]. Вичерпне сучасне уявлення патогенезу вірусного міокардиту представлено у працях В.М. Коваленка та співавторів [27, 28].

Таблиця 1

Етіологічні чинники міокардиту (адаптовано за [8])

1. Інфекційний міокардит	
Бактеріальний	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium, Mycoplasma pneumoniae, Brucella</i>
Спірохетальний	<i>Borrelia</i> (хвороба Лайма), <i>Leptospira</i> (хвороба Вейля)
Грибковий	<i>Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Протозойний	<i>Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
Паразитарний	<i>Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>
Рикетсіозний	<i>Coxiella burnetii</i> (лихоманка Ку), <i>R. rickettsii, R. tsutsugamushi</i>
Вірусний	РНК-віруси: віруси Коксаки А/В, еховіруси, поліовіруси, віруси грипу А/В, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус епідемічного паротиту, вірус кору, вірус краснухи, вірус гепатиту С, вірус денге, вірус жовтої лихоманки, вірус Чикунгунья, вірус Хунін, вірус лихоманки Ласса, вірус сказу, вірус імунодефіциту людини 1 ДНК-віруси: аденовіруси, парвовірус В19, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 6, вірус Епштейна – Барр, вірус вітряної віспи, вірус простого герпесу, вірус віспи, вірус вісповакцини
2. Імуноопосередкований міокардит	
Алергени	Правцевий анатоксин, вакцини, сироваткова хвороба Лікарські засоби як алергени: пеніцилін, цефаклор, колхіцин, фуросемід, ізоніазид, лідокаїн, тетрациклін, сульфаніламід, фенітоїн, фенілбутазон, метилдопа, тіазидні діуретики, амітриптилін
Алоантигени	Відторгнення трансплантата серця
Автоантигени	Інфекційно-негативні лімфоцити, інфекційно-негативні гігантські клітини Пов'язані з автоімунними або імуноорієнтованими захворюваннями: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Чарга – Стросса, хвороба Кавасакі, запальні захворювання кишківника, склеродермія, поліміозит, міастенія, інсулінозалежний цукровий діабет, тиреотоксикоз, саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, ревматичне захворювання серця
3. Токсичний міокардит	
Наркотичні та лікарські засоби	Амфетаміни, антрацикліни, кокаїн, циклофосфамід, етанол, фторурацил, літій, катехоламіни, геметин, інтерлейкін-2, трастузумаб, клозапін
Важкі метали	Мідь, залізо, свинець (рідко, частіше викликають накопичення в міоцитах)
Різне	Укуси скорпіонів, змій, павуків, бджіл та ос; чадний газ, інгалянти, фосфор, миш'як, азид натрію (NaN ₃)
Гормони	Катехоламіни (феохромцитома)
Фізичні агенти	Радіація, ураження електричним струмом

Спочатку концепція серцево-специфічного автоімунітету виникла на основі спостереження високих титрів серцево-специфічних автоантитіл в інфікованих CVB3 осіб. Відповідно, у 30 % пацієнтів з міокардитом та постміокардитною ДКМП спостерігають високі титри серцево-специфічних автоантитіл [8]. Важкий ланцюг серцевого міозину (*Myosin heavy chain* – *MyHC*) був визначений як найбільш

частий автоантиген для циркулюючих серцевих автоантитіл у пацієнтів із міокардитом та кардіоміопатією. Справді, наявність автоантитіл проти *MyHC* асоціюється з погіршенням систолічної функції лівого шлуночка та діастолічної ригідності в пацієнтів із хронічним міокардитом. Існують переконливі докази, що антигенпрезентуючі клітини також відіграють важливу роль у патогенезі міокардиту в

людей, стимулюючи автоімунні механізми [4]. Автоімунітет при хронічному вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або відповіді на попередній вірус або імуноопосередковане хронічне ураження тканин. З огляду на цю патофізіологію, очевидно, що діагностика персистенції та реплікації вірусу в міокарді при міокардиті завжди потрібна, коли підтверджується запалення. Постійна стимуляція синтезованими вірусними білками і вивільнення імунокритогенних за нормальних умов внутрішньоклітинних білків з некротичних або апоптозних клітин міокарда можуть стимулювати хронічне запалення, яке може врешті охопити весь міокард [37].

Автоімунна реакція є одним із патогенетичних механізмів молекулярної мімікрії – активують вірус-специфічні Т-клітини, які атакують міокард. Під час цієї фази виробляються високі концентрації цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін (ІЛ)-1а, ІЛ-1b, ІЛ-2 та інтерферон- γ). Ці цитокіни разом з антитілами проти вірусних та серцевих білків ще більше посилюють ушкодження серця та знижують систолічну функцію внаслідок порушення скорочувального апарату та ураження білків матриксу [19, 32, 37].

Аналогічні випадки молекулярної мімікрії були задокументовані при ревматичному панкардиті, при якому інфікування стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*) ініціює імунну відповідь на антигени господаря в периваскулярній сполучній тканині та в міокарді. Адаптивне перенесення дендритних клітин, які завантажені серцевими антигенами, може індукувати інфільтрацію CD4+ Т-клітин у серцеву тканину та розвиток експериментального автоімунного міокардиту; це вказує на те, що дендритних клітин може бути достатньо для індукції запалення. Активація вказаних клітин прозапальними цитокінами – ІЛ-1 та гранулоцитарно-макрофагальним колоніестимулювальним фактором (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) має вирішальне значення для ефекторних автореактивних Т-клітин, а також для індукції експериментального автоімунного міокардиту [15, 38].

3. Імунологічні механізми як основа розвитку міокардиту

Гуморальна ланка імунної відповіді при міокардиті зумовлена утворенням антитіл до скоротливих білків структур серця. Антиміокардіальні антитіла – це сукупність автоантитіл класу IgG, які виробляються проти більшості антигенів у серцевому м'язі, але не всі мають провідне значення. За

даними літератури [27, 28], в патогенезі автоімунного ураження серця важлива роль відводиться антитілам до β 1-адренорецептора (β 1-АР). Крім того, описані й інші види антитіл, що можуть зумовлювати автоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимітохондріальні та антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, кардіального міозину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка Ca^{2+} -АТФази та ін.

Доцільно зупинитися на ролі антитіл до β 1-АР в патогенезі автоімунного ураження серця. Патологічний вплив антитіл до β 1-АР здійснюється через персистентну патологічну стимуляцію β 1-АР шляхом опосередкованої через циклічний аденозинмонофосфат активації протеїнкінази А, що в довготривалій перспективі призводить до активації апоптозу, порушення скоротливої функції та гіпертрофії кардіоміоцитів та десенситизації β 1-АР, яка прогресує [5]. Довготривала стимуляція β 1-АР супроводжується активацією апоптозу кардіоміоцитів та підвищенням ризику виникнення аритмій унаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} [24, 27, 28].

Клітинна ланка імунітету. Більшість імунних клітин, виявлених при міокардиті людини та експериментальному міокардиті, належать до моноцитарних або макрофагальних ліній [6]. Біопсія в пацієнтів із гострим міокардитом демонструє також накопичення Т-клітин та макрофагів, а також інших запальних клітин у тісному контакті з пошкодженими кардіоміоцитами [41].

CD4+ Т-клітини були визначені як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті [40]. Повідомлялося, що ефекторні CD4+ Т-клітини (Teff) є критичними для розвитку міокардиту у хворих [1]. Самореактивна активація Т-клітин є основною причиною автоімунних захворювань, і тому толерантність до деяких тканинно-обмежених автоантигенів повністю формується екстратимічними процесами. Пригнічення автореактивних CD4+ Т-клітин залежить від периферійних дендритних клітин, які представляють криптогенні антигени, отримані в основному в результаті обміну апоптичних клітин [40]. За нормальних умов існують дві чіткі стадії центральної та периферійної толерантності, які запобігають формуванню автоімунітету під час розвитку й активації Т-клітин. Центральна толерантність базується на клональній делеції і клональному відхиленні та відповідає за вилучення автореактивних лімфоцитів у тимусі [3].

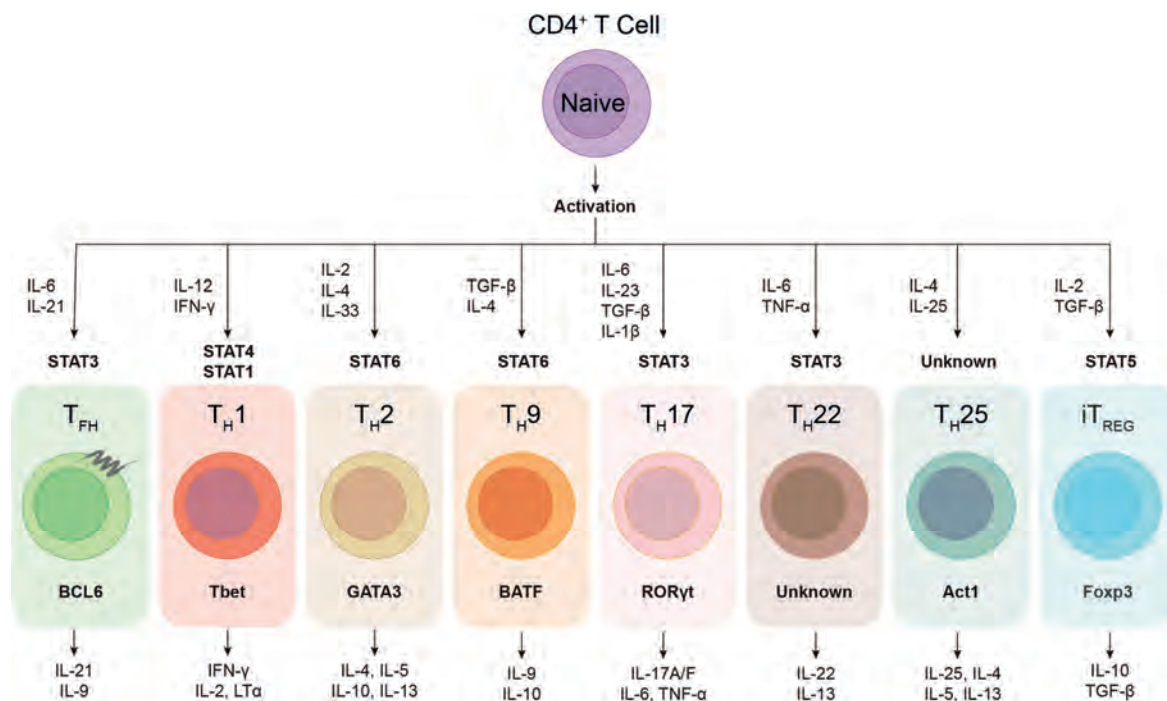


Рисунок. Пластичність хелперних CD4+ T-клітин (адаптовано за [43]).

Як відомо, макрофаги складають більшу частину популяції імунних клітин, які локалізуються навколо ендотеліальних клітин та інтерстицію міокарда. Опасисті та дендритні клітини також можна знайти в міокарді в нормі. Нейтрофіли та моноцити не знаходяться у міокарді в нормі, за винятком кровоносних судин. Т-клітини та В-клітини є рідкісними в нормальному стані [22].

Як тільки відбувається автореактивна сенсibilізація, широкий набір імунних клітин та їхніх цитокінів мігрує в серцевий інтерстиціальний простір для запуску запальної відповіді [21]. Як клітини вродженої, так і адаптивної імунної відповіді сприяють складній взаємодії ініціації та підтримки автореактивності Т-клітин [14].

Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни (рисунок) є критичними для розвитку та прогресування міокардиту [42]. За даними Е.А. Іванова та співавторів [23], всі субгрупи CD4+ Т-клітин є потенційно кардіотоксичними залежно від їхньої поляризації.

Як відомо, у відповідь на різні цитокінові середовища, зумовлені патогенними чинниками, наївні Т-клітини стають специфікованими для виробництва селективного репертуару цитокінів. Наприклад, внутрішньоклітинні патогени можуть індукувати вироблення ІЛ-12, який діє через STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*), сприяючи диференціації клітин у Th1, які вибірко-

во продукують інтерферон- γ та ІЛ-2. Подібним чином позаклітинні бактерії викликають секрецію ІЛ-23 та ІЛ-6, які активують STAT3 та створюють умови для диференціації клітин у Th17, що продукують ІЛ-17 (див. рисунок) [43]. Інша підгрупа CD4+ Т-клітин утворюється в тимусі та експресує фактор транскрипції FOXP3 (Forkhead box P3), їх називають природними регуляторними Т-клітинами. FOXP3 також можна індукувати в клітинах на периферії, і ці клітини називаються індукованими клітинами Treg. Регуляторні Т-клітини FOXP3+ мають вирішальне значення для стримування імунної відповіді [43].

Крім того, варто відзначити певний антагонізм ІЛ-17 та -23, а також інтерферон- γ , які дозозалежно можуть мати як протективний потенціал, так і посилювати пошкодження.

Клітини Th1 мають двовекторну дію при міокардиті – не тільки ініціюють пошкодження тканин, а й захищають міокард від надмірного запалення [19]. Вони сприяють ранній відповіді при міокардиті через прозапальні цитокіни, такі як інтерферон- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-12, а інтерферон- γ є сигнатурним цитокіном цієї підгрупи [13].

Підвищені рівні клітин **Th2** та відповідних цитокінів виявлено у тканинах серця пацієнтів із міокардитом та серцевою недостатністю, що прогресує [10]. Крім того, протиалергійний інгібітор

Таблиця 2

Узагальнена характеристика імунних клітин, залучених до розвитку міокардиту (адаптовано за [22])

Тип імунних клітин	Маркери	Функціональна роль	Роль у патогенезі міокардиту
Вроджений імунітет			
Макрофаги	CD68/CD163	Представлення антигену, вроджена імунна відповідь, полегшення електропровідності серця	Поляризація макрофагів до M2 захищає від вірусного міокардиту шляхом полегшення запалення
MHC II ^{hi} M	MHC II ^{hi} /CCR2 ⁻		
MHC II ^{low} M	MHC II ^{low} /CCR2 ⁻		
CCR2 ⁺ M	MHC II ⁻ /CCR2 ⁺		
Еозинофіли	CD9, CD35	Цитотоксична дія, стимуляція Т-клітин	Розвиток еозинофільного міокардиту
Дендритні клітини			
Плазматичні дендритні клітини	CD123 CD303	Продукція інтерферону 1-го типу, що активує цитотоксичні Т-лімфоцити	Пригнічення міокардиту
Класичні дендритні клітини	CD209, CD103 та CD141 MHC II	Представлення антигену	
NK клітини (Natural killer)	CD56 та CD94 (NKG2A)	Вбиває клітини та регулює серцеве запалення	Захист проти міокардиту
Опасисті клітини (Mast cells)	Триптази, карбоксипептидаза А3	Перша лінія захисту та вивільнення гранул для регулювання запальної реакції	Сприяння міокардиту та фіброзу
Адаптивний імунітет			
CD4+ Т-клітини	CD3, CD4	Регулювання запальної реакції	
Клітини Th1	ІЛ-12, інтерферон- γ , ФНП- α		Пригнічення міокардиту
Клітини Th2	ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-23		Промоція міокардиту
Клітини Th17	ІЛ-17, ІЛ-6, ІЛ-21, ІЛ-22		Промоція міокардиту до ДКМП
T-reg	CD4, CD25, FOXP3	Імуносупресивна активність проти широкого та різноманітного спектру антигенів у різних мікросередовищах шляхом вироблення інгібіторних цитокінів	Пригнічення міокардиту
CD8+ Т-клітини	CD8	Цитотоксичні Т-лімфоцити, Т-клітини пам'яті та регуляторні Т-клітини	Промоція міокардиту
В-клітини	CD19, CD20	Вироблення антитіл	Промоція міокардиту

CCR2 – Chemokine Receptor type 2; NKG2A – Natural Killer cell protein Group 2-A; FOXP3 – Forkhead box P3.

цитокінів Th2 пригнічував запалення серця в пацієнтів із гострим еозинофільним міокардитом, підкреслюючи критичну роль клітин Th2 у розвитку міокардиту [18].

Клітини Th17 та споріднені цитокіни, такі як ІЛ-17А, ІЛ-17Е, ІЛ-22, ФНП- α , є основними регуляторами пізньої або хронічної фази міокардиту, а ІЛ-17А та ІЛ-17Е є сигнатурними цитокінами [19].

Нещодавно відкриті підмножини CD4+ Т-клітин містять **клітини Th9**, Th22 та Т-фолікулярні хелпери (Tfh) тощо. Потенційну роль цих нових підмножин у запаленні серця та аутоімунітеті ще належить з'ясувати [42].

Отже, клітинний каскад міокардиту спочатку активує резидентні імунні клітини в міокарді, а вже після цього скоординовано залучаються різнома-

нітні популяції лейкоцитів [22], що узагальнено у табл. 2.

Сучасні підходи до лікування міокардиту базуються на імуносупресії, що націлена на загальне запалення та досягається класичним шляхом за допомогою кортикостероїдів, циклоспорину А, азатиоприну, імуносорбції, введення імуноглобулінів або комбінації вищезазначених засобів [7]. Імуномодулюючі агенти забезпечують більш цілеспрямований підхід зі зменшенням побічних ефектів. Відновлення дисбалансу ефекторних та регуляторних Т-клітин потребує поглибленого дослідження клонів Т-клітин, щоб використовувати модуляцію делеції клонів у лікуванні міокардиту.

ВИСНОВКИ

Хронічна імунна стимуляція або імунна відповідь при вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або імунопосередкованого хронічного ураження тканин. Активна автоімунна відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях є імунологічним підґрунтям розвитку вказаної патології. CD4+ Т-клітини визначені як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті. Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни є критичними для розвитку та прогресування міокардиту і можуть бути терапевтичними мішенями в розробці нових підходів до лікування.

Література

1. Amoah BP, Yang H, Zhang P, Su Z, Xu H. Immunopathogenesis of Myocarditis: The Interplay Between Cardiac Fibroblast Cells, Dendritic Cells, Macrophages and CD4+ T Cells. *Scand J Immunol*. 2015;82(1):1-9. <https://doi.org/10.1111/sji.12298>
2. Baral N, Adhikari P, Adhikari G, Karki S. Influenza Myocarditis: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Dec 10;12(12):e12007. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.12007>
3. Bautista JL, Lio CW, Lathrop SK, Forbush K, Liang Y, Luo J, Rudensky AY, Hsieh CS. Intracolon competition limits the fate determination of regulatory T cells in the thymus. *Nat Immunol*. 2009;10(6):610-7. <https://doi.org/10.1038/ni.1739>
4. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
5. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_10
6. Bruestle K, Hackner K, Kreye G, Heidecker B. Autoimmunity in Acute Myocarditis: How Immunopathogenesis Steers New Directions for Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):28. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01278-1>
7. Brüstle K, Heidecker B. Checkpoint inhibitor induced cardiotoxicity: managing the drawbacks of our newest agents against cancer. *Oncotarget*. 2017;8(63):106165-106166. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22579>
8. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):411-7. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(02\)00010-7](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00010-7)
9. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working

Прикінцеві твердження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку свідчать про перспективність дослідження шляхів відновлення дисбалансу ефекторних та регуляторних Т-клітин для лікування міокардиту.

Конфлікт інтересів. Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

- Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf210>
10. Chen X, Zeng XH, Wang M, Chen L, Zhang N, Rao M, Yang PC, Song J. Bcl2-Like Protein 12 Is Required for the Aberrant T Helper-2 Polarization in the Heart by Enhancing Interleukin-4 Expression and Compromising Apoptotic Machinery in CD4+ T Cells. *Circulation*. 2018;138(22):2559-2568. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033890>.
 11. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>.
 12. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1452-8. <https://doi.org/10.1002/ehf.606>.
 13. Gagliani N, Huber S. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol Biol*. 2017;1514:19-30. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9_2.
 14. Gangaplara A, Massilamany C, Brown DM, Delhon G, Pattnaik AK, Chapman N, Rose N, Steffen D, Reddy J. Coxsackievirus B3 infection leads to the generation of cardiac myosin heavy chain- α -reactive CD4 T cells in A/J mice. *Clin Immunol*. 2012;144(3):237-49. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.07.003>.
 15. Ganguly D, Haak S, Sisirak V, Reizis B. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):566-77. <https://doi.org/10.1038/nri3477>.
 16. Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):869-77. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz025>.
 17. Heidecker B, Ruedi G, Baltensperger N, Gresser E, Kottwitz J, Berg J, Manka R, Landmesser U, Lüscher TF, Patriki D. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20098. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2019.20098>
 18. Hennessy EJ, Moore KJ. Using microRNA as an alternative treatment for hyperlipidemia and cardiovascular disease: cardio-miRs in the pipeline. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):247-54. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31829d48bf>.
 19. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348-2364. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>.
 20. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):324-49. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-09>.
 21. Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(2):354-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>.
 22. Hua X, Song J. Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1019-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09799-w>.
 23. Ivanova EA, Orekhov AN. T Helper Lymphocyte Subsets and Plasticity in Autoimmunity and Cancer: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:327470. <https://doi.org/10.1155/2015/327470>.
 24. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, Nakazawa R, Taruoka A, Yumita Y, Takefuji A, Yasuda R, et al. β 1 adrenergic receptor autoantibodies and IgG subclasses: current status and unsolved issues. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(9):390. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090390>.
 25. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, Barać A, Šalinger-Martinović S, Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol*. 2017;232:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.169>.
 26. Kounis NG, Koniari I, Mplani V, Plotas P, Velissaris D. Hypersensitivity Myocarditis and the Pathogenetic Conundrum of COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis. *Cardiology*. 2022;147(4):413-5. <https://doi.org/10.1159/000524224>.
 27. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and treatment of myocarditis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2021; 28(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>
 28. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Polenova NS, Kirichenko RM, Giresch JJ, Titov EY, Kozliuk AS. Contemporary insight on myocarditis pathogenesis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2020;27(2):65-74. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.6574>.
 29. Lovell JP, Čiháková D, Gilotra NA. COVID-19 and Myocarditis: Review of Clinical Presentations, Pathogenesis and Management. *Heart Int*. 2022;16(1):20-7. <https://doi.org/10.17925/HI.2022.16.1.20>.
 30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>.
 31. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509>.
 32. Monda E, Palmiero G, Rubino M, Verrillo F, Amodio F, Di Fraia F, Pacileo R, Fimiani F, et al. Molecular Basis of Inflammation in the Pathogenesis of Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6462. <https://doi.org/10.3390/ijms21186462>.
 33. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):683-702. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9357-4>.
 34. Patriki D, Gresser E, Manka R, Emmert MY, Lüscher TF, Heidecker B. Approximation of the Incidence of Myocarditis by Systematic Screening With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):573-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.002>.
 35. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>
 36. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*.

- 2012;379(9817):738-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60648-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60648-X).
37. Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock CT, Escher F. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(22):5240. <https://doi.org/10.3390/jcm10225240>.
 38. Sonderegger I, Izzi G, Maier R, Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *J Exp Med*. 2008;205(10):2281-94. <https://doi.org/10.1084/jem.20071119>.
 39. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>.
 40. Van der Borght K, Scott CL, Nindl V, Bouché A, Martens L, Sichien D, Van Moorlegghem J, Vanheerswynghels M, et al. Myocardial Infarction Primes Autoreactive T Cells through Activation of Dendritic Cells. *Cell Rep*. 2017;18(12):3005-17. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.079>.
 41. Vdovenko D, Eriksson U. Regulatory Role of CD4+ T Cells in Myocarditis. *J Immunol Res*. 2018;2018:4396351. <https://doi.org/10.1155/2018/4396351>.
 42. Wang J, Han B. Dysregulated CD4+ T Cells and microRNAs in Myocarditis. *Front Immunol*. 2020;11:539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00539>.
 43. Wang Y, Tian Q, Ye L. The Differentiation and Maintenance of SARS-CoV-2-Specific Follicular Helper T Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:953022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953022>.

Immunopathological aspects of etiopathogenesis of myocarditis

F.V. Hladkykh

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Myocarditis is a group of inflammatory diseases of the heart muscle against the background of the absence of acute or chronic ischemic heart disease, which are diagnosed according to established histological, immunological and immunohistochemical criteria.

Objective. Summarize current information on the immunopathogenesis of myocarditis based on data from open sources of information.

Methods. Publications were selected based on PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases, which covered information on the immunopathogenesis of myocarditis.

Results. Viral infections are the most common cause of myocarditis, along with some bacteria and protozoa. Chronic immune stimulation or autoimmunity in chronic viral myocarditis results from incomplete resolution of the viral infection or response to a previous virus or immune-mediated chronic tissue injury. An active autoimmune response in human myocarditis, both at the cellular and humoral levels, is the immunological basis for the development of this pathology. Myocarditis caused by COVID-19 is a new entity. At the moment, four main manifestations of myocarditis in the context of SARS-CoV-2 have been identified: myocarditis associated with an acute infection of COVID-19, post-acute syndrome of COVID-19 (or prolonged syndrome of COVID-19), multisystem inflammatory syndrome, and myocarditis due to related to vaccination. Autoimmune reactions probably contribute to molecular mimicry – they activate virus-specific T-cells that attack the myocardium. During this phase, high concentrations of cytokines (eg, tumor necrosis factor, interleukins 1a, 1b, 2, and interferon- γ) are produced. These cytokines, together with antibodies against viral and cardiac proteins, further exacerbate cardiac damage and systolic dysfunction due to contractile dysfunction and matrix proteins.

Conclusions. CD4+T-cells are defined as the main driving forces of heart-specific autoimmunity in myocarditis. Dysregulated CD4+ T-cell populations and their associated cytokines are critical for the development and progression of myocarditis and may serve as therapeutic targets and the development of new treatment approaches.

Key words: myocardium, autoimmune myocarditis, T cells, interleukins, CD4+, cytokines.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Scopus, Google Академія, системі CrossRef, «Наукова періодика України» та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» (www.ucardioj.com.ua).

2. Стаття (українською або англійською мовою) має супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті мають стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі *.jpg* або *.pdf*. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, ORCID ID, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативного зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати двома мовами (українською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові **всіх авторів статті**, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, ORCID, контактні дані, електронну пошту. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті треба надати інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті мають мати такі розділи: вступ; мета; матеріали і методи; результати та обговорення; висновки. Огляди, лекції, випадки з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їхньому змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме двома мовами (українською, англійською), яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – 1800–3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) **в порядку їхнього згадування у тексті** у квадратних дужках. Список джерел потрібно оформляти відповідно до стилю

Vancouver (Ванкуверський). **Увага! Джерела українською мовою потрібно писати латиницею так, як їх зазначають та реєструють на англійських сторінках сайтів журналів.** Якщо джерело не має назви англійською мовою, її потрібно транслітерувати, позначивши в кінці мову статті, наприклад Ukrainian. Наприкінці обов'язково треба зазначити унікальний цифровий ідентифікатор DOI, якщо стаття має такий. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайті <http://search.crossref.org>.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріали і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури *

Стаття в журналі: Прізвище та ініціали автора(ів) [усіх авторів]. Назва статті. Скорочена назва журналу. Рік і місяць публікації; том(номер випуску): сторінки (від і до).

Приклади:

1. Tseluyko VY, Kurinna MV. [The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism]. Ukr J Cardiol. 2024;31(1):46-58. <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658>. Ukrainian.

2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.

Книга: Прізвище та ініціали автора(ів). Назва. Видання. Місто: Видавець; рік видання. Номер частини, розділу; Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.

Приклади:

1. Zharinov OJ, Kuts VO. Normal'na EKH. In: Zharinov OJ, Ivaniv YuA, Kuts' VO, editors. Funktsional'na diahnozyka. 2nd ed. Kyiv: Chetverta khvyliya; 2021. s. 122-43. Ukrainian.

2. Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2020.

3. Forrest JL, Miller SA. Evidence-based decision making. In: Bowen DM, Pieren JA, editors. Darby and Walsh dental hygiene theory and practice. 5th ed. Maryland Heights: Elsevier; 2020. p. 25-33.

* Список літератури має бути тільки латиницею з використанням стилю Vancouver