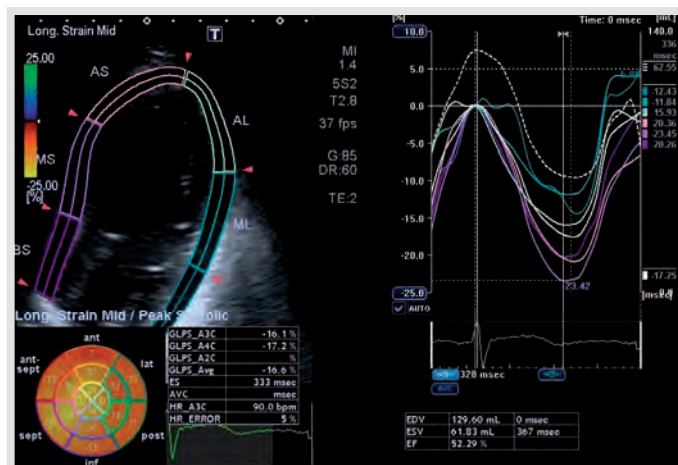


# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- Н-тип артеріальної гіпертензії: зв'язок з атеросклерозом сонних артерій
- Кардіотрофін-1 як можливий маркер ремоделювання міокарда у хворих з есенціальною гіпертензією
- Розвиток гострого міокардиту як ускладнення COVID-19



Джардінс®  
(емпагліфлозин)

# ДОЛАЙТЕ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ

**ДЖАРДІНС® – перший і єдиний препарат групи ІНЗКТГ2\*  
для лікування ВСІХ ФОРМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НЕЗАЛЕЖНО  
ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ, який доведено знижує ризик ССС або ГСН\*\* 1-3**

**ПРОСТО, ЕФЕКТИВНО ТА БЕЗПЕЧНО<sup>1</sup>**

**1 таблетка 10 мг  
1 раз на добу**

**Без титрування  
доз<sup>5</sup>**

**Незалежно  
від прийому їжі**

ССС – серцево-судинна смертність, ГСН – госпіталізація через серцеву недостатність.

\* ДЖАРДІНС® – 1-й і єдиний інгібітор НЗКТГ2 станом на 01.09.2022 зареєстрований в Україні з показанням до застосування лікування симптоматичної серцевої недостатності.

\*\* Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зНФВ і зБФВ (клас II, III або IV за класифікацією NYHA) і зниженою фракцією викиду (ФВЛШ  $\leq 40\%$ ).

5 При застосуванні ДЖАРДІНС® у комбінації з похідними сульфонілсечовини або інсуліном можна розглянути можливість використання нижчої дози похідних сульфонілсечовини або інсуліну для зниження ризику гіпоглікемії<sup>1</sup>.

1. Інструкція до медичного застосування препарату Джардінс®, серпень 2022. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.) 3. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)

#### **КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ\* ДЛЯ ПРЕПАРАТУ ДЖАРДІНС®.**

**Склад.** Діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Серцева недостатність.** ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.\* Дозування.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати по-

двійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.\*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020.

\* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV\_local\_Ukraine@boehringer-ingenheim.com. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer  
Ingelheim**

# КВЕРТИН КОРВІТИН®

Кверцетин у двох лікарських формах

## ЗАХИЩАЄ СУДИНИ – РЯТУЄ ЖИТТЯ

жувальні таблетки



- максимальна біодоступність завдяки вмісту пектину<sup>1</sup>
- чинить імунomodуючу дію<sup>4,5</sup>
- має потужну антиоксидантну та капіляростабілізуючу дію<sup>1,2</sup>

ліофілізат для розчину для ін'єкцій



- чинить кардіопротективну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця<sup>2</sup>
- нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях<sup>3</sup>
- зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті<sup>3</sup>

●● ПОЛІПШУЄ ПЕРЕБІГ ПНЕВМОНІЇ ПРИ COVID-19<sup>5</sup>

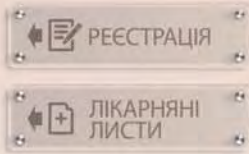
1. М. Арефьева. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска. Практична ангіологія. 7-8 (56-57) 2012. 2. А. Н. Пархоменко. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 3. С. М. Виничук. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33)2010. 4. Зулянець І.А., Голубовська О.А. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. УМЧ. 2(1) (136) – III/IV 2020 5. Голубовська О.А., Зулянець І.А., Кочка В.С. Відкрите, багаточентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії. 2021.

**Скорочена інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®.** Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках; реперфузійного синдрому. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018.

**Скорочена інформація про лікарський засіб КВЕРТИН.** Склад: 1 таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 40 мг. Лікарська форма. Таблетки жувальні. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х. Показання. У складі комплексного лікування: ішемічної хвороби серця; стенокардії напруження II-III функціонального класу; в ранньому відновлювальному періоді після перенесеного ішемічного інсульту головного мозку у дорослих; пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих; нейроциркуляторної дистонії. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати всередину за 30 хвилин до прийому їжі. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в паці. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П.МОЗ України UA/0119/02/01 від 26.04.2018.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.





для  
**ПАЦІЄНТІВ**  
з ГКС  
ПЕРЕВАГА\*  
**БРИЛІНТИ**  
НАД КЛОПІДОГРЕЛЕМ  
МОЖЕ МАТИ  
**ЗНАЧЕННЯ**



## Розширює межі можливостей анти тромбоцитарної 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 клопідогрелом 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:** Анти тромботичний 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 важкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, 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 анти тромбоцитарного 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 (СН8 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 задихка. **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. **Рестрація посвідчення** № UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України № 2174 від 07.10.2021, 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:** Анти тромботичний 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 важкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, 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 анти тромботичного 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 (СН8 або більше) 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 задихка. **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. **Рестрація посвідчення** № UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №2174 від 07.10.2021, 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, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у 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-якій 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) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть тему та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залпяти, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.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 звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.





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»

# Український кардіологічний журнал

## Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

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

Журнал зареєстровано в наукометричній базі Google Scholar та системі CrossRef

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  
29

Номер  
3-4

2022



[www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)

Київ • 2022



# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

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)

О. В. Коркушко (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. Ягенський (Луцьк)

**Міжнародна наглядова рада:**

М. 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 № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 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:**

просп. В. Лобановського, 119, оф. 409а  
м. Київ, Україна, 03039

**Тел.:** (44) 221-13-82

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

**Комп'ютерна верстка:** Т. Ю. Циганчук

**Літературний редактор:** І. М. Чубко

**Коректор:** Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 19.09.2022 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgC

Зам. № 4

**Передплатний індекс 74520**

## 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

Динаміка показників імунологічного статусу та ліпідного обміну у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в зіставленні з розвитком серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження

**О.М. Ломаковський, М.І. Лутай,  
Т.І. Гавриленко, О.А. Підгайна**

**7** Dynamics of immunological indicators of blood in patients with chronic coronary artery disease in comparison with the development of cardiovascular episodes during long-term follow-up

**O.M. Lomakovsky, M.I. Lutay,  
T.I. Gavrylenko, O.A. Pidgaina**

Поширеність факторів ризику, особливості жирнокислотного спектра плазми крові та стан надання медичної допомоги хворим на ішемічну хворобу серця – мешканцям різних висотних зон Закарпаття

**М.В. Рішко, М.В. Бичко, О.В. Устич,  
А.В. Кедик, О.О. Куцин, І.І. Когутич**

**15** Prevalence of risk factors, characteristic of the fatty acid spectrum of blood plasma and the state of providing medical care to patients with coronary heart disease – residents of various high-altitude zones of Transcarpathia

**M.V. Rishko, M.V. Bychko, O.V. Ustych,  
A.V. Kedyk, O.O. Kutsyn, I.I. Kogutych**

#### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Н-тип артеріальної гіпертензії: зв'язок з атеросклерозом сонних артерій

**О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас,  
С.М. Кушнір**

**22** N-type of arterial hypertension: connection with atherosclerosis of carotid arteries

**O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas,  
S.M. Kushnir**

Кардіотрофін-1 як можливий маркер ремоделювання міокарда у хворих з есенціальною гіпертензією при носійстві поліморфних варіантів кодувального гена

**М.О. Матокхнюк, Г.О. Палагнюк,  
С.В. Франчук, В.М. Жебель**

**30** Cardiotrophin-1 as a possible marker of myocardial remodeling in patients with essential hypertension, carrying polymorphic variants of the coding gene

**M.O. Matokhnyuk, H.O. Palagniuk,  
S.V. Franchuk, V.M. Zhebel**

## Огляди / Reviews

Порівняльна характеристика проксимального і дистального трансрадіальних доступів у клінічній практиці

**С.В. Сало, О.В. Левчишина,  
А.Ю. Гаврилишин, С.С. Шпак**

**36** Comparative characteristics of proximal and distal transradial approaches in clinical practice

**S.V. Salo, O.V. Levchyshyna,  
A.Yu. Gavrylyshyn, S.S. Shpak**

Ренін-ангіотензинова система: відомі наукові факти та сучасна концепція кардіометаболічних ефектів

**О.М. Ковальова**

**43** Renin-angiotensin system: known scientific facts and modern conception of cardiometabolic effects

**O.M. Kovalyova**

## Випадок із практики / Case report

Розвиток гострого міокардиту як ускладнення COVID-19

**І.Р. Вишнеvsька, О.В. Петюніна**

**49** Development of acute myocarditis as a complication of COVID-19

**I.R. Vyshnevska, O.V. Petyunina**

## Інформація / Information

До відома авторів

**56** 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 адресу редакції. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику міститься на сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).

3. Редакція пересилає статтю без ідентифікації автора до незалежного рецензента. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензента стаття розглядається редактором журналу. За необхідності редакція надсилає авторові узагальнений висновок протягом 4 тижнів.

5. Автори вносять виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензента та коментарів редактора і надсилають її повторно у стислий термін.

6. Після повторного розгляду рецензентом у разі позитивного висновку стаття вводиться до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

7. Редакція надсилає підготовлену до публікації в журналі зверстану статтю авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на вебсайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://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.

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини  
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН УКРАЇНИ»**



Генеральний директор – В.М. Коваленко,  
академік НАМН України, д.м.н.,  
професор, віце-президент НАМН України

Діяльність провідного наукового центру зосереджена на розв'язанні актуальних проблем кардіології, наданні хворим невідкладної та високотехнологічної допомоги, зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності.

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

Щорічно в центрі лікується понад 8 тисяч хворих та консультується близько 40 тисяч хворих.



УДК 616.127-005.4-036-037+612.017+616.15  
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.714>

# Динаміка показників імунологічного статусу та ліпідного обміну у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в зіставленні з розвитком серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження

О.М. Ломаковський, М.І. Лутай, Т.І. Гавриленко, О.А. Підгайна

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

**Мета роботи** – оцінити зв’язок динаміки імунологічних показників і даних обміну ліпідів та ліпопротеїнів крові у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) з розвитком серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з ІХС без таких подій протягом 6,5 року спостереження.

**Матеріали і методи.** Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розподілені на дві групи: до першої групи (n=46) увійшли пацієнти з хронічною ІХС без перенесених серцево-судинних подій за час спостереження, до другої групи (n=36) – пацієнти з хронічною ІХС з виникненням таких подій за 6,5 року спостереження. Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного і гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

**Результати та обговорення.** Зіставлення динаміки показників Т-клітинного імунітету: в другій та першій групах динаміка медіан рівня Т-супресорів (CD8) – з 22 до 33 % (p=0,018) проти з 27 до 33 % (p=0,10), кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу в другій та першій групах – з 18 до 27 % (p=0,11) проти з 12 до 29 % (p=0,002). Між пацієнтами з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівня С-реактивного білка відповідно була такою – з 6,7 до 7,8 мг/л (p=0,043) проти з 3,2 до 3,8 мг/л (p=0,024), вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у мононуклеарних клітинах – з 2239 до 5788 пг/мл (p=0,47) проти з 2127 до 5544 пг/мл (p=0,005), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – з 2305 до 3536 пг/мл (p=0,028) проти з 1980 до 3820 пг/мл (p=0,0004), протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – з 95 до 44 пг/мл (p=0,69) проти з 220 до 68 пг/мл (p=0,97). У пацієнтів другої групи порівняно з першою динаміка медіан рівнів загального холестерину становила відповідно з 6,9 до 6,0 ммоль/л (p=0,07) проти з 5,9 до 6,5 ммоль/л (p=0,15), тригліцеридів – з 2,2 до 1,1 ммоль/л (p=0,08) проти з 1,9 до 1,5 ммоль/л (p=0,030), холестерину ліпопротеїнів високої щільності – з 1,15 до 1,28 ммоль/л (p=0,89) проти з 1,10 до 1,40 ммоль/л (p=0,0005), динаміка медіан ступеня перекисної модифікації ліпопротеїнів: з 7,1 до 2,6 ум. од. (p=0,14) проти з 5,4 до 3,1 ум. од. (p=0,0008), вільнорадикального окиснення білків – з 3,3 до 5,0 (p=0,028) проти з 4,6 до 5,1 ум. од. (p=0,54).

**Висновки.** У хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій за цей період не супроводжується особливостями збільшення показників імунного запалення, особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету та показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій. Виникнення серцево-судинних подій супроводжується більшою активацією Т-лімфоцитів та меншим зростанням кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу, статистично значущим зростанням за цей період активності вільнорадикального окиснення білків порівняно з пацієнтами без таких ускладнень. Відсутність серцево-судинних подій поєднується зі статистично значущим зростанням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на тлі терапії статинами.

**Ключові слова:** імунне запалення, клітинний та гуморальний імунітет, ішемічна хвороба серця, серцево-судинні ускладнення.

**В**важається, що маркери запалення можуть бути використані в повсякденній медичній практиці для оцінки серцево-судинного ризику великих кардіоваскулярних подій. С-реактивний білок (С-РБ) є маркером запалення, пов'язаним з довгостроковим ризиком летального результату [13]. Підвищений рівень С-РБ має чітку прогностичну цінність для основних серцево-судинних подій і смертності, в той час як зниження С-РБ пов'язане зі зниженням ризику серцево-судинних подій. Було показано, що рівні С-РБ  $> 3$  мг/л є предикторами несприятливого серцево-судинного результату протягом одного року [10].

Рівень високочутливого С-РБ у крові  $< 2$  мг/л мав високий діагностичний коефіцієнт правдоподібності (DLRS  $> 0,80$ ), що підтверджує низький ризик розвитку серцево-судинних захворювань [7]. У популяції з високим рівнем ризику серцево-судинних захворювань низький показник високочутливого С-РБ ( $< 2$  мг/л) асоціювався зі зниженим ризиком атеросклеротичних ускладнень – інсульту, дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС) та смерті від ІХС, тоді як низький рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ХС ЛПНЩ ( $< 70$  мг/дл) не був пов'язаний із захисними ефектами [19]. Поодинокі вимірювання підвищеного рівня високочутливого С-РБ були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань і смертності. Значне збільшення або сповільнене зростання протягом 6 років рівня високочутливого С-РБ було пов'язано із ще більшим ризиком цих подій, що свідчить про те, що два вимірювання вмісту високочутливого С-РБ краще, ніж одне для оцінки прогнозу [18].

У пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії, яким виконали ревазуляризацію, підвищений рівень С-РБ був тісно пов'язаний з виникненням серцевої смерті, інфаркту міокарда (ІМ) протягом трьох років, незалежно від методу ревазуляризації [12]. Підвищення початкового рівня С-РБ було пов'язане зі зростанням у подальшому частоти серцево-судинної та загальної смерті в пацієнтів з попереднім ІМ [15].

Проте прогностичні результати залишаються досі неясними в пацієнтів з ІХС. У метааналізі 83 досліджень у пацієнтів з ІХС з урахуванням С-РБ скоригований відносний ризик становив лише 1,19. Також є дані, що підвищений рівень високочутливого С-РБ був слабо пов'язаний з ускладненнями при ІХС [25]. Деякі результати вказують на те, що, незважаючи на нульовий зв'язок між підвищеними рівнями окремо С-РБ або ХС ЛПНЩ із серцево-судинними подіями, одночасне підвищення рівнів ХС ЛПНЩ і високочутливого С-РБ асоціюється з вищим ризиком ІХС та інших серцево-судинних

захворювань [14]. Також генетичні дані вказують, що сама концентрація С-РБ навряд чи є навіть помірним чинником ІХС [8].

Базальні рівні прозапальних цитокинів – інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-18 та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) – були пов'язані з майбутніми серцево-судинними подіями, хоча точність прогнозу була меншою, ніж у разі використання С-РБ [20]. Базові рівні С-РБ, фібриногену, ІЛ-6, ІЛ-18 і ФНП- $\alpha$  також були пов'язані з ризиком серцево-судинних захворювань. Одночасна оцінка рівнів С-РБ і ФНП- $\alpha$  підвищувала прогноз на 11 %. Разом з тим, рівні рецепторів ФНП- $\alpha$  1-го типу не асоціювалися з ризиком виникнення ІМ, серцевої недостатності або смерті [17]. Був підтверджений зв'язок ІЛ-6 і кількох додаткових маркерів запалення (лейкоцити, фібриноген, С-РБ,  $\alpha$ 2-макроглобулін) з ризиком подальшого розвитку ІХС. Саме ІЛ-6, а не високочутливий С-РБ або фібриноген, був незалежним предиктором раптової смерті в чоловіків, що не мали симптомів, протягом 10 років. Хоча рівень ІЛ-6 у сироватці крові значно пов'язаний із серцево-судинним ризиком, він не суттєво поліпшував прогноз ризику порівняно з традиційними факторами ризику при цукровому діабеті.

Високий рівень ІЛ-8 сироватки крові був пов'язаний зі зменшенням ризику виникнення ІМ серед жінок і збільшенням ризику ІМ серед чоловіків [24]. Підвищений рівень у плазмі крові ІЛ-8 був пов'язаний зі збільшеним ризиком виникнення смерті від усіх причин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ця асоціація не залежала від клінічних, лабораторних та ангиографічних змінних, у тому числі сучасних біомаркерів зі встановленою прогностичною ефективністю при гострому коронарному синдромі.

У хворих на стабільну ІХС початково підвищені рівні хемоатрактантного білка-1 моноцитів (MCP-1) у крові були пов'язані з більшою частотою серцево-судинних подій протягом двох років. Водночас ліпіди крові і рівень високочутливого С-РБ не були з цим пов'язані [17]. Відношення нейтрофілів/лімфоцитів у крові може самостійно передбачати виникнення смерті від ІХС у безсимптомній загальній популяції населення. Тому відношення нейтрофілів/лімфоцитів слід розглядати як прогностичний запальний біомаркер при ІХС [16]. Асоційований з ІМ лейкоцитоз крові зворотно корелював з виживанням пацієнтів [21]. Рівні розчинних ендотеліальних молекул клітинної адгезії були пов'язані з подальшим розвитком ІМ, серцевої недостатності та смерті після коригування демографічних і клінічних факторів ризику [16]. Разом з цим показано, що розчинний sCD40L не був пов'язаний із серцево-судинною та загаль-

ною смертністю [11]. Стратегія, що використовує сукупний показник ризику, складений з трьох біомаркерів, може визначити пацієнтів з вищим ризиком розвитку смерті та інших несприятливих кардіоваскулярних подій у короткостроковій і середньостроковій перспективі.

**Мета роботи** – оцінити зв'язок динаміки імунологічних показників і даних обміну ліпідів та ліпопротеїнів крові у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з розвитком серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з ішемічною хворобою серця без таких подій протягом 6,5 року спостереження.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розподілені на дві групи: до першої групи (n=46) увійшли пацієнти з хронічною ІХС без перенесених серцево-судинних подій за час спостереження, до другої групи (n=36) – пацієнти з хронічною ІХС з виникненням таких подій за 6,5 року спостереження.

До серцево-судинної події відносили перенесений за час спостереження ІМ, ішемічний інсульт як ускладнення атеросклерозу периферичних артерій, прогресування стенокардії та перехід пацієнта до вищого функціонального класу, появу клінічних проявів атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Динаміка факторів ризику в другій та першій групах за 6,5 року спостереження відповідно: гіпертонічна хвороба – з 70 до 78 % (p=0,36) проти з 72 до 79 % (p=0,11), цукровий діабет – з 4 до 4 % (p=0,91) проти з 6 до 9 % (p=0,41), надлишкова маса тіла – з 10 до 10 % (p=0,88) проти з 44 до 35 % (p=0,36), тютюнокуріння – з 40 до 10 % (p=0,11) проти з 28 до 28 % (p=0,76), гіперхолестеринемія – з 70 до 38 % (p=0,12) проти з 56 до 71 % (p=0,31), гіпертригліцеридемія – з 50 до 25 % (p=0,14) проти з 41 до 33 % (p=0,36). У пацієнтів другої та першої груп динаміка наявності супутньої патології була такою: з 20 до 28 % (p=0,34) проти з 24 до 31 % (p=0,38). Групи не відрізнялися між собою за медикаментозним лікуванням: β-адреноблокатори – 62 проти 64 % (p=0,85), антагоністи кальцію – 9 проти 17 % (p=0,53), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – 56 проти 51 % (p=0,86), статини – 38 проти 36 % (p=0,85), антитромбоцитарні препарати – 56 проти 60 % (p=0,80). Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не пов'язаний з динамікою факторів ризику атеросклерозу, супутньою патологією та особливостями лікування.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натщесерце.

Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (С-РБ), цитокінів ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові і супернатантах мононуклеарних клітин використовували твердофазний імуоферментний метод. Для обліку результатів імуоферментного аналізу використовували аналізатор імуоферментний фотоелектричний іEMS (Labsystems, Фінляндія).

Поглиняльну активність нейтрофілів та моноцитів оцінювали в реакції фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [5]. Для оцінки функціонально-метаболічної активності нейтрофілів і моноцитів використовували НСТ-тест (НСТ спонтанний) [5]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (олПНЩ) у сироватці крові використовували відповідно тест-системи для імуоферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну Е (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Визначення кількісного вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестериновмісних імунних комплексів проводили за методом М. Digeon та співавторів. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген-фітогемаглютенін та специфічну сенсibiлізацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [4]. Імуофенотипування лімфоцитів проводили методом проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр FACScan виробництва Becton Dickinson, США) з використанням моноклональних антитіл (Caltag laboratories, США) [1, 3]. Під час аналізу проб на проточному цитофлуориметрі популяції лейкоцитів виділяли на діаграмі, що відображає розсіювання світла в бічному напрямку (Side Scatter або SS) та розсіювання світла в прямому напрямку під малими кутами (Forward Scatter или FS).

Основні фенотипи субпопуляцій лімфоцитів визначали так: В-лімфоцити (CD3-CD19+), загальні Т-лімфоцити (CD3+CD19-), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), NK-клітини (CD3-CD16/56+), NK-Т-лімфоцити (CD3+CD16/56+). CD16 у комплексі з CD56 та CD3 використовували з метою ідентифікації природних кілерів (NK-клітин). Абсолютні значення були отримані за технологією двох платформ із використанням результатів гематологічного аналізу. Імунорегуляторний індекс (Th/Tcyt) розраховували як відношення Т-хелперів та Т-цитотоксичних клітин (CD3+CD4+/CD3+CD8+). Визначали також CD40+ (рецептор ко-стимуляції

Таблиця 1

**Динаміка показників клітинної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	CD3+19–	CD3+4+	CD3+8+	Th/Tcyt	РБТЛ не специфічний антиген	РБТЛ специфічний антиген	CD95 лц
Перша група	–1	–5	+22	–31*	+14*	0	+132*
Друга група	+15	–5	+50*	–32	+28	+14	+50

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ).

В-лімфоцитів), CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах), рецептор Fas (APO1), який також називають CD95, один із перших серед родини рецепторів TNF (TNFR), для якого була визначена роль в апоптозі.

Вміст холестерину в складі імунних комплексів встановлювали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [6]. Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) оцінювали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази – оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флюорометричного методів. Вміст кінцевих продуктів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом Е.Е. Дубініної та співавт. [2].

Центральні тенденції і розкиданість кількісних ознак представлені медіаною та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки, пропорції, частки). Для аналізу зв'язку двох кількісних і якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення  $p$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Зіставлення динаміки показників Т-клітинного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій представлено в *табл. 1*.

Так, у другій та першій групах динаміка медіан загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+19–) відповідно становила з 60 до 69 % ( $p=0,31$ ) проти з 71 до 70 % ( $p=0,80$ ), Т-хелперів (CD3+4+) – з 40 до 38 % ( $p=0,40$ ) проти з 40 до 38 % ( $p=0,09$ ), Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD3+8+) – з 22 до 33 % ( $p=0,018$ ) проти з 27 до 33 % ( $p=0,10$ ), нормальних (натуральних) кілерів (CD3-16+56+) – з 11 до 13 % ( $p=0,87$ ) проти з 12 до 13 % ( $p=0,50$ ). Імунорегуляторний індекс Th/Tcyt змінювався відповідно з 1,6 до 1,1 ум. од. ( $p=0,13$ ) проти з 1,6 до 1,1 ум. од. ( $p=0,030$ ), активність баластної трансформації лімфоцитів з неспецифічним антигеном фітогемаглютиніном – з 40 до 51 % ( $p=0,12$ ) проти з 43 до 49 % ( $p=0,030$ ), а в реакції зі специфічним антигеном судинної стінки – з 7 до 8 % ( $p=0,11$ ) проти з 5 до 5 % ( $p=0,75$ ). Динаміка кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу в другій та першій групах – з 18 до 27 % ( $p=0,11$ ) проти з 12 до 29 % ( $p=0,002$ ).

Таким чином, у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року спостереження виявляється статистично значуще більша активація Т-лімфоцитів та менше зростання кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу за цей період порівняно з пацієнтами без таких подій.

Дослідження гуморальної ланки імунної відповіді в групі хворих з розвитком серцево-судинних подій за 6,5 року спостереження порівняно з пацієнтами без цих подій показало, що динаміка рівнів медіан загальних ЦІК становила відповідно з 108 до 41 од. опт. щільн. (–62 %;  $p=0,028$ ) проти з 80 до 30 од. опт. щільн. (–62 %;  $p=0,0003$ ), IgE – з

Таблиця 2

**Динаміка показників гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	ЦІК	CD3-19+	IgE	Антитіла до оЛПНЩ
Перша група	-62*	-20*	+180	+43
Друга група	-62*	-37*	+11	-78

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Динаміка показників функціональної активності фагоцитів у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	сНСТ нейтрофілів	ФР нейтрофілів	сНСТ моноцитів	ФР моноцитів
Перша група	-22*	+65*	0	-9
Друга група	-26	+63*	-11	+171

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ). сНСТ – спонтанний тест з НСТ (нітросинім тетразолієм); ФР – функціональний резерв.

74 до 82 (+11 %;  $p=0,59$ ) проти з 39 до 109 МЕ/мл (+180 %;  $p=0,13$ ), антитіл до оЛПНЩ – з 820 до 181 мОд/мл ( $p=1,00$ ) проти з 218 до 312 мОд/мл ( $p=0,87$ ). У другій та першій групах динаміка кількості в крові В-клітин становила відповідно з 14 до 9 ( $p=0,043$ ) проти з 11 до 9 % ( $p=0,035$ ). Зіставлення динаміки показників гуморальної ланки специфічної імунної відповіді у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій представлено в *табл. 2*.

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не супроводжується за цей період особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету порівняно з пацієнтами без таких подій.

Аналіз динаміки показників системи фагоцитів не виявив різниці між хворими на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року та пацієнтами без подій (*табл. 3*).

У пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно

з пацієнтами без подій динаміка медіан кисень-залежного метаболізму нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом відповідно була такою – з 49 до 36 % ( $p=0,085$ ) проти з 50 до 32 % ( $p=0,0006$ ), функціонального резерву нейтрофілів – з 16 до 26 % ( $p=0,018$ ) проти з 17 до 28 % ( $p=0,008$ ), динаміка метаболізму моноцитів за спонтанним НСТ-тестом – з 14 до 12 % ( $p=0,78$ ) проти з 11 до 11 % ( $p=0,76$ ), функціонального резерву моноцитів – з 14 до 38 % ( $p=0,89$ ) проти з 35 до 32 % ( $p=0,63$ ).

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не супроводжується особливостями змін за цей період досліджуваних показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій.

Аналіз показників імунного запалення не показав відмінності динаміки їх рівнів у крові у хворих з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій (*табл. 4*).

Так, у пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порів-

Таблиця 4

**Динаміка показників цитокинового профілю у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	С-РБ	ФНП- $\alpha$ у МК	ІЛ-6 у МК	ІЛ-8 у МК	ІЛ-10 у МК
Перша група	+19*	-66	+161*	+93*	-69
Друга група	+16*	-61	+159	+53*	-54

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ). МК – мононуклеарні клітини.

Таблиця 5

**Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Перша група	+10	-21*	+27*	+10	-18	-9*
Друга група	-13	-50	+11	-13	-49	-8

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ). ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 6

**Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)**

Показник	СПМЛП	ВРОБ	ПОапоВ	Каталаза	Антитіла до оЛПНЩ
Перша група	-43*	+11	+13	+20	+43
Друга група	-63	+52*	-20	-11	-78

\* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ( $p < 0,05$ ).

няно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівня С-РБ відповідно була такою – з 6,7 до 7,8 мг/л ( $p=0,043$ ) проти з 3,2 до 3,8 мг/л ( $p=0,024$ ), ФНП- $\alpha$  в мононуклеарних клітинах – з 180 до 70 пг/мл ( $p=0,50$ ) проти з 227 до 77 пг/мл ( $p=0,12$ ), ІЛ-6 у мононуклеарних клітинах – з 2239 до 5788 пг/мл ( $p=0,47$ ) проти з 2127 до 5544 пг/мл ( $p=0,005$ ), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – з 2305 до 3536 пг/мл ( $p=0,028$ ) проти з 1980 до 3820 пг/мл ( $p=0,0004$ ), протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – з 95 до 44 пг/мл ( $p=0,69$ ) проти з 220 до 68 пг/мл ( $p=0,97$ ).

Таким чином, у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій не супроводжується збільшенням за цей період показників імунного запалення порівняно з пацієнтами без таких подій.

Проведено аналіз динаміки показників ліпідного спектра крові у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій (табл. 5).

У пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівнів ЗХС відповідно була такою – з 6,9 до 6,0 ммоль/л ( $p=0,07$ ) проти з 5,9 до 6,5 ммоль/л ( $p=0,15$ ), ТГ – з 2,2 до 1,1 ммоль/л ( $p=0,08$ ) проти з 1,9 до 1,5 ммоль/л ( $p=0,030$ ), ХС ЛПВЩ – з 1,15 до 1,28 ммоль/л ( $p=0,89$ ) проти з 1,10 до 1,40 ммоль/л ( $p=0,0005$ ), ХС ЛПНЩ – з 4,7 до 4,1 ммоль/л

( $p=0,08$ ) проти з 4,2 до 4,6 ммоль/л ( $p=0,62$ ), ХС ЛПДНЩ – з 0,43 до 0,22 ммоль/л ( $p=0,08$ ) проти з 0,38 до 0,31 ммоль/л ( $p=0,30$ ), коефіцієнт атерогенності – з 3,9 до 3,6 ум. од. ( $p=0,08$ ) проти з 4,4 до 4,0 ум. од. ( $p=0,044$ ). Таким чином, відсутність серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж тривалого спостереження поєднується зі статистично значущим зростанням ХС ЛПВЩ на тлі терапії статинами порівняно з пацієнтами з такими подіями.

Виявлено деякі відмінності між групами в динаміці показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів та білків (табл. 6).

У групі пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан ступеня перекисної модифікації ліпопротеїнів (СПМЛП) була такою – з 7,1 до 2,6 ( $p=0,14$ ) проти з 5,4 до 3,1 ум. од. ( $p=0,0008$ ), вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ) – з 3,3 до 5,0 ( $p=0,028$ ) проти з 4,6 до 5,1 ум. од. ( $p=0,54$ ), перекисного окиснення апоВ білків (ПОапоВ) – з 1,00 до 0,80 ( $p=0,75$ ) проти з 0,75 до 0,80 ум. од. ( $p=0,92$ ), каталази – з 9,6 до 8,5 ( $p=0,46$ ) проти з 6,9 до 8,3 мкат/мл ( $p=0,27$ ), кількості аутоантитіл до оЛПНЩ – з 820 до 181 ( $p=1,00$ ) проти з 218 до 312 мОд/мл ( $p=0,87$ ).

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження поєднується зі статистично значущим зростанням за цей період вільнорадикального



окиснення білків на тлі терапії статинами порівняно з пацієнтами без таких подій.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічну ішемічну хворобу серця протягом 6,5 року статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій за цей період не супроводжується зростанням показників імунного запалення порівняно з пацієнтами без таких подій.

2. Виникнення серцево-судинних подій за 6,5 року спостереження супроводжується більшою активацією Т-лімфоцитів та меншим зростанням кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу порівняно з пацієнтами без таких ускладнень.

3. Розвиток серцево-судинних подій не супроводжується особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету та показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій.

4. У хворих на хронічну ішемічну хворобу серця виникнення серцево-судинних подій протягом 6,5 року поєднується зі статистично значущим зростанням за цей період активності вільнорадикального окиснення білків порівняно з пацієнтами без таких ускладнень.

5. Відсутність серцево-судинних подій поєднується зі статистично значущим зростанням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на тлі терапії статинами на відміну від пацієнтів з розвитком таких подій.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: проєкт дослідження – О.Л., М.Л.; концепція дослідження – О.Л., Т.Г.; збір матеріалу – О.Л., О.П.; огляд літератури, написання статті – О.Л.*

## Література

1. Бебешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Методические рекомендации. Киев, 1993. 19 с.
2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порогов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы мед. химии. 1995. Т. 41. С. 24-26.
3. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей – лаборантов. М., 2001. – 53 с.
4. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ). Мед. Иммунология. 1999. Т. 5. № 1. С. 21-43.
5. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. 372 с.
6. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. Киев, 1988. 18 с.
7. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). CLINICAL PERSPECTIVE *Circulation*. 2016;133(9):849-58.
8. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011;342(15):d548.
9. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, et al. Elevated baseline plasma IL8 levels are an independent predictor of longterm allcause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-94.
10. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *Amer J Cardiol*. 2014;114(10):1497-503.
11. Gergei I, Kálsch Th, Scharnagl H, Kleber ME. Association of soluble CD40L with short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis*. 2019;291:27-131.
12. Kosmidou I, Redfors B, Chen S, et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial. *AHJ*. 2019;210:49-57.
13. Landman GWD, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). *Atherosclerosis*. 2016;250:46-51.
14. Nafari A, Mohammadifard N, Haghghatdoost F, et al. High-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol association with incident of cardiovascular events: Isfahan cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1) <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02663-0>.
15. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, et al. Association between temporal changes in C-reactive protein levels and prognosis in patients with previous myocardial infarction – A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol*. 2019;293:17-24.
16. Park M, Kulkarni A, Beatty A, et al. Soluble endothelial cell selective adhesion molecule and cardiovascular outcomes

- in patients with stable coronary disease: A report from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):546-52.
17. Park M, Maristany D, Huang D, et al. Associations of tumor necrosis factor alpha receptor type 1 with kidney function decline, cardiovascular events, and mortality risk in persons with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2017;263:68-73.
  18. Parrinello CM, Lutsey PL, Ballantyne CM, et al. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *AHJ*. 2015;170(2):380-9.
  19. Penson PE, Long DL, Howard G, et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3641-53. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy533.
  20. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2014;35(9):540-3.
  21. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting Interleukin-1 $\beta$  Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2015;132:1880-90.
  22. Shah N, Parikh V, Patel N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):390-7.
  23. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N. Usefulness of a Combination of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Galectin-3, and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Amer J Cardiol*. 2014;113(3):434-40.
  24. Velásquez IM, Frumento P, Johansson K, et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):173-8.
  25. Woo JS, Kim W, Jang HH, Kim JB. Effect of Platelet Reactivity, Endothelial Function, and Inflammatory Status on Outcomes in Patients With Stable Angina Pectoris on Clopidogrel Therapy. *Amer J Cardiol*. 2014;113(5):786–92.

### Dynamics of immunological indicators of blood in patients with chronic coronary artery disease in comparison with the development of cardiovascular episodes during long-term follow-up

O.M. Lomakovsky, M.I. Lutay, T.I. Gavrylenko, O.A. Pidgaina

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

**The aim** – to assess the relationship between the dynamics of immunological and blood lipoprotein indicators in patients with chronic coronary artery disease and the development of cardiovascular episodes compared to patients with coronary artery disease without such episodes during 6.5 years of observation.

**Materials and methods.** Patients with coronary artery disease with stable angina pectoris were divided into two groups: the first group (n=46) included patients without cardiovascular events during the observation period, the second group (n=36) included patients with the occurrence of such events within 6.5 years of observation. The material of the immunological study was peripheral venous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used.

**Results and discussion.** Comparison of the dynamics of T-cell immunity: in the second and first groups, the dynamics of medians of T-suppressors (CD8) – from 22 to 33 (p=0.018) versus 27 to 33 % (p=0.10), the number of lymphocytes with a tendency to apoptosis in the second and first groups it was equal – from 18 to 27 (p=0.11) versus from 12 to 29 % (p=0.002). Between patients with the development of cardiovascular events compared with patients without them, the dynamics of median CRP, respectively, was from 6.7 to 7.8 (p=0.043) versus 3.2 to 3.8 mg/l (p=0.024), IL-6 in mononuclear cells – from 2239 to 5788 (p=0.47) vs. 2127 to 5544 pg/ml (p=0.005), IL-8 in mononuclear cells – from 2305 to 3536 (p=0.028) vs. from 1980 to 3820 pg/ml (p=0.0004), anti-inflammatory IL-10 in mononuclear cells – from 95 to 44 (p=0.69) vs. 220 to 68 pg/ml (p=0.97). Between patients of the second group, compared with the first, the dynamics of median levels of total cholesterol compared, respectively, from 6.9 to 6.0 (p=0.07) versus 5.9 to 6.5 mmol / l (p=0.15), triglycerides (TG) – from 2.2 to 1.1 (p=0.08) vs. 1.9 to 1.5 mmol/l (p=0.030), HDL cholesterol – from 1.15 to 1.28 (p=0.89) versus 1.10 to 1.40 mmol/l (p=0.0005), the dynamics of the median degree of peroxide modification of lipoproteins was from 7.1 to 2.6 (p=0.14) versus from 5.4 up to 3.1 conventional units (p=0.0008), free radical oxidation of proteins – from 3.3 to 5.0 (p=0.028) compared with 4.6 to 5.1 conventional units. (p=0.54).

**Conclusions.** In patients with stable coronary artery disease, the activity of immune inflammation significantly increases for 6.5 years. The development of cardiovascular events is not accompanied by the peculiarities of the growth of immune inflammation indicators, the peculiarities of changes in the studied parameters of the humoral link of acquired immunity and the parameters of the phagocyte system in comparison with patients without such events. The occurrence of cardiovascular events is accompanied by greater activation of T-lymphocytes and a lower increase in the number of lymphocytes with a predisposition to apoptosis, a significant increase in free radical oxidation of proteins during this period compared to patients without such complications. The absence of the development of cardiovascular events is combined with a significant increase in HDL cholesterol during statin therapy.

**Key words:** immune inflammation, cellular and humoral immunity, coronary heart disease, cardiovascular complications.

УДК 616.13-004.6+616.127-005.4-02(477.87)+615.22  
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.1521>

# Поширеність факторів ризику, особливості жирнокислотного спектра плазми крові та стан надання медичної допомоги хворим на ішемічну хворобу серця – мешканцям різних висотних зон Закарпаття

М.В. Рішко, М.В. Бичко, О.В. Устич, А.В. Кедик, О.О. Куцин, І.І. Когутич

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Мета роботи** – виявити фактори ризику та особливості клінічного перебігу різних форм ішемічної хвороби серця в жителів гір і рівнин Карпатського регіону та оцінити ефективність і обсяг медичної допомоги цим хворим.

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено 296 осіб, з яких 105 мешканців гірських населених пунктів та 191 житель рівнинних населених пунктів. У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією та без елевації сегмента ST, оцінювали стан надання медичної допомоги. При обстеженні пацієнтів використовували загальноклінічні методи, оцінювали антропометричні дані, визначали загальний серцево-судинний ризик та серцево-судинний ризик за шкалою SCORE, вимірювали офісний артеріальний тиск, реєстрували ЕКГ, досліджували показники ліпідного обміну. У частини пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) оцінювали показники жирнокислотного складу плазми крові – з використанням методу газової хроматографії.

**Результати та обговорення.** У дослідженні порівняли дві групи пацієнтів: група 1 – хворі з ІХС, що проживають у гірській місцевості (n=54); група 2 – хворі з ІХС, що проживають у рівнинній місцевості (n=62). При порівнянні жирнокислотного складу плазми крові виявлено суттєві відмінності між мешканцями рівнинних та гірських населених пунктів. Гірські мешканці порівняно з жителями рівнини мали статистично значуще вищі рівні насичених міристинової та стеаринової жирної кислоти, пальмітолеїнової мононенасиченої жирної кислоти та двох  $\omega_6$ -поліненасичених жирних кислот ( $\gamma$ -ліноленої та дигомо-гамма-ліноленої жирної кислоти); ці відмінності виявлялися в загальній групі порівняння і окремо в підгрупах чоловіків, осіб віком понад 40 років, у осіб з надлишковою масою тіла чи ожирінням (за показником індексу маси тіла), в осіб з абдомінальним ожирінням (за показником обводу талії), які мали хоча б одне коморбідне захворювання (артеріальну гіпертензію, стабільну ІХС або цукровий діабет 2-го типу). У мешканців гірських населених пунктів з надлишковою масою тіла чи ожирінням наявність цукрового діабету 2-го типу або артеріальної гіпертензії асоціювалася також з нижчими рівнями  $\omega_3$ -докозагексаєнової жирної кислоти.

**Висновки.** Вищі рівні міристинової жирної кислоти,  $\omega_6$ -андренової та нижчі рівні  $\omega_3$ -докозагексаєнової жирної кислоти в горян з ожирінням є ймовірними предикторами виникнення та прогресування коморбідних патологій. При проведенні первинного черезшкірного коронарного втручання смертність хворих з гострим коронарним синдромом не залежить від регіону проживання (гірське, рівнинне населення). Чим далі розташований катетеризаційний центр, тим меншій кількості хворих виконується ургентне первинне черезшкірне коронарне втручання, що пов'язано із запізнілою діагностикою гострого коронарного синдрому, а відповідно і з несвоєчасним транспортуванням населення до катетеризаційної лабораторії. Таким чином, катетеризаційні центри мають бути розташовані максимально наближено, щоб транспортування хворого забирало найменше часу. Жителі гірської зони, із врахуванням обмеженого доступу до медичної допомоги, порівняно з мешканцями рівнинних населених пунктів (стан доріг, комунікаційних зв'язків, віддаленість від районних центрів) потребують регулярних медичних оглядів для зниження ризику виникнення та поліпшення прогнозу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

**Ключові слова:** мешканці гірських населених пунктів, мешканці рівнинних населених пунктів, фактори ризику, ліпідний спектр, жирнокислотний спектр, частота звернень по медичну допомогу.

**С**тан здоров'я громадян, а відповідно і середня тривалість їхнього якісного життя, формуються чотирма визнаними у світі складовими: природні (генетичні та умови навколишнього середовища); соціально-економічні умови; суспільно-політичні умови (безпечні умови праці та економічна стабільність); охорона здоров'я (профілактика) та медичне обслуговування.

Хвороби серця посідають перше місце серед причин смертності в Україні (66,6 %) [1]. Такого високого рівня смертності немає в жодній розвиненій країні, а в Європі та Америці ці показники значно нижчі. Сьогодні ішемічна хвороба серця (ІХС) на 68,9 % визначає рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) усього населення і на 54,4 % – його працездатної частини. Щорічно у світі від цієї патології помирає 7,4 млн осіб [2].

Враховуючи, що населення України живе в різних кліматично-географічних умовах (гірські жителі, мешканці низин тощо), на жаль, наразі немає даних, що могли б повністю відобразити поширеність різноманітних факторів ризику ССЗ у гірських жителів Українських Карпат (статус гірських жителів мають мешканці, які проживають постійно на висоті понад 400 м над рівнем моря [3]).

Ризик виникнення ССЗ найбільше спровокований такими факторами:

- недостатньою увагою до таких факторів ризику, як рівень артеріального тиску, холестерину, глюкози крові;
- наявністю шкідливих звичок (куріння, недостатня фізична активність, зловживання алкоголем);
- станом навколишнього середовища;
- тривожними та депресивними розладами.

Окрім класичних факторів ризику ССЗ, існують і некласичні, до яких можна віднести і кліматично-географічні фактори, зокрема висоту проживання над рівнем моря [7]. Нижчий рівень смертності в гірських популяціях беззаперечно привертає увагу багатьох дослідників, які намагаються знайти причину такого резонансу [12–14].

Звичайно, «лідером» серед причин смертності у світі є ССЗ, тому численні дослідження спрямовані саме на встановлення взаємозв'язку між основними факторами ризику виникнення ССЗ та висотою проживання [9]. Одним із основних модифікованих факторів ризику ССЗ є атерогенна дисліпідемія, проте дані щодо впливу висотних умов на ліпідний спектр є неоднозначними [8]. Кілька досліджень засвідчують значну поширеність гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниженого рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) серед горян, а нижчий рівень серцево-судинних подій пов'язують зі зниженим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії [10, 11].

Інші дослідники стверджують, що в гірських мешканців наявний високий рівень ХС ЛПВЩ та низький рівень загального холестерину (ЗХС), які мають прямий зв'язок з нижчим рівнем смертності від ІХС. Дослідження показали, що в деяких країнах внесок зниження факторів ризику в зниження смертності від ІХС становить 44–60 %.

Згідно з даними літератури, жителі гір мають схильність до ССЗ, особливо до гострого коронарного синдрому (ГКС). ГКС у них розвивається в молодшому віці, і вони мають більш несприятливий профіль серцево-судинного ризику. У мешканців гір виявлено більше несприятливих результатів, як серед лабораторних знахідок, так і серед клінічних подій. Це наводить на думку, що проживання в умовах високогір'я може бути фактором ризику для ГКС та має братися до уваги, коли визначається серцево-судинний ризик [4–6].

Міжрегіональна неоднорідність показників смертності від ССЗ свідчить про необхідність впровадження моніторингу факторів ризику в різних регіонах, а проведення епідеміологічних досліджень з цієї позиції є важливим кроком для аналізу ситуації при подальшій реалізації цільових профілактичних програм.

**Мета роботи** – виявити фактори ризику та особливості клінічного перебігу різних форм ішемічної хвороби серця в жителів гір і рівнин Карпатського регіону та оцінити ефективність і обсяг медичної допомоги цим хворим.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Усього в дослідження було залучено 296 осіб, з яких 105 мешканців гірських населених пунктів та 191 житель рівнинних населених пунктів. У частини пацієнтів зі стабільною ІХС оцінювали стан жирнокислотного спектра плазми крові.

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією та без елевації сегмента ST, оцінювали стан надання медичної допомоги. Набір пацієнтів – мешканців рівнинних населених пунктів проводили на базі амбулаторій Ужгородського району та поліклінічного відділення ЗОКЦКК у період з вересня 2018 р. до березня 2020 р. Набір пацієнтів – жителів гірських населених пунктів проводили на базі АЗПСМ с. Видричка Рахівського району серед корінних мешканців цього населеного пункту (середня висота проживання 797 м над рівнем моря). При обстеженні пацієнтів використовували загальноклінічні методи, такі як вивчення скарг і об'єктивних даних, збір анамнезу захворювання (деталізація коморбідної патології, зокрема ІХС, артеріальної гіпертензії або цукрового діабету 2-го типу), анамнезу життя, вивчення алергологічного і сімейного анамнезу.

Таблиця 1

**Частота виявлення коморбідних захворювань в обстежених хворих**

Коморбідні захворювання	Загалом (n=116)		Група 1 (n=54)		Група 2 (n=62)	
	n	%	n	%	n	%
Артеріальна гіпертензія	52	44,8	25	46,3	27	43,5
ІХС (стенокардія напруження)	34	29,3	15	27,8	19	30,6
Цукровий діабет 2-го типу	28	24,1	12	22,2	16	25,8

Для оцінювання антропометричних даних вимірювали масу тіла і зріст з наступним визначенням індексу маси тіла (ІМТ) пацієнта. Також вимірювали обвід талії (ОТ). Усім пацієнтам визначали загальний серцево-судинний ризик та серцево-судинний ризик за шкалою SCORE. Офісний артеріальний тиск вимірювали за допомогою механічного тонометра ВР АГ1-30 (Microlife, Швеція) згідно зі стандартним протоколом за методом Короткова. Реєстрацію електрокардіограми проводили у 12 відведеннях зі швидкістю 25 мм/с у горизонтальному положенні пацієнта в стані спокою після 10 хв відпочинку (електрокардіограф «Юкард», Україна). Дослідження ліпідного обміну полягало у визначенні в сироватці венозної крові вмісту ЗХС, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і ХС ЛПВЩ та обчислення коефіцієнта атерогенності (КА). Визначення показників ліпідного обміну проводили спектрофотометричним методом за допомогою апарата Siemens Dimension RxL Max (Німеччина). Показники жирнокислотного складу плазми крові оцінювали з використанням методу газової хроматографії (аналітичний газовий хроматограф Varian 3900 (США) та кварцова капілярна колонка з іммобілізованою нерухою фазою «Супелковакс-10» (Швейцарія)).

Також проведено аналіз даних і ретроспективний огляд «Медичних карт амбулаторного хворого» (Ф.025/о), «Медичних карт стаціонарного хворого» (Ф.003/о) пацієнтів з діагнозом гострий коронарний синдром, які перебували на лікуванні в ЗОККД, та даних журналу коронароангіографій, аналітико-статистичний аналіз. Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою програми Microsoft Excel.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

У дослідженні порівняли дві групи пацієнтів: група 1 – хворі з ІХС, що проживають у гірській місцевості (n=54); група 2 – хворі з ІХС, що проживають у рівнинній місцевості (n=62). Частка

Таблиця 2

**Показники ліпідного спектра в осіб з рівнинних та гірських населених пунктів**

Показник	Група 1 (n=54)	Група 2 (n=62)
ЗХС, ммоль/л	4,86±0,17	5,01±0,14
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,98±0,12	3,11±0,10
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,04	1,21±0,03
ТГ, ммоль/л	1,69±0,07	1,62±0,09

обстежених, які проживали в селах та містах, у порівнюваних групах статистично не відрізнялася.

Середній вік гірських пацієнтів (група 1) становив (42,39±0,49) року, середній вік мешканців рівнин (група 2) – (41,93±1,43) року (p>0,05). Групи не відрізнялися за розподілом статей: частка жінок у групі 1 становила 64,50 %, а у групі 2 – 66,70 %. ІМТ обстежених осіб у групі 1 становив (26,81±0,52) кг/м<sup>2</sup>, у групі 2 – (27,22±0,91) кг/м<sup>2</sup>, а ОТ – (90,37±1,74) та (92,0±2,46) см у групах 1 та 2 відповідно.

Частота виявлення коморбідних захворювань та стан ліпідного спектра відображені в *табл. 1* та *табл. 2* відповідно.

При порівнянні жирнокислотного складу плазми крові виявлено суттєві відмінності між мешканцями рівнинних та гірських населених пунктів. Рівень насиченої міристинової вільної жирної кислоти (ЖК) у рівнинних жителів становив (29,80±1,70) проти (55,0±6,1) мкг/мл у гірських жителів (p<0,01), пальмітинової ЖК – відповідно (723,0±31,1) проти (898±58) мкг/мл (p=0,05), стеаринової ЖК – відповідно (184,0±5,50) проти (225,1±12,5) мкг/мл (p=0,02). Рівень пальмітолеїнової мононенасиченої ЖК у гірських жителів також є статистично значуще вищим: (104,7±10,0) проти (69,0±3,7) мкг/мл (p<0,01). Щодо якісного складу поліненасиченої ЖК, то відмінності були знайдені для рівнів ω<sub>6</sub>-γ-ліноленової – (13,40±0,70) мкг/мл у рівнинних мешканців проти (19,80±1,70) мкг/мл у гірських мешканців (p<0,01), ω<sub>6</sub>-дигомо-γ-

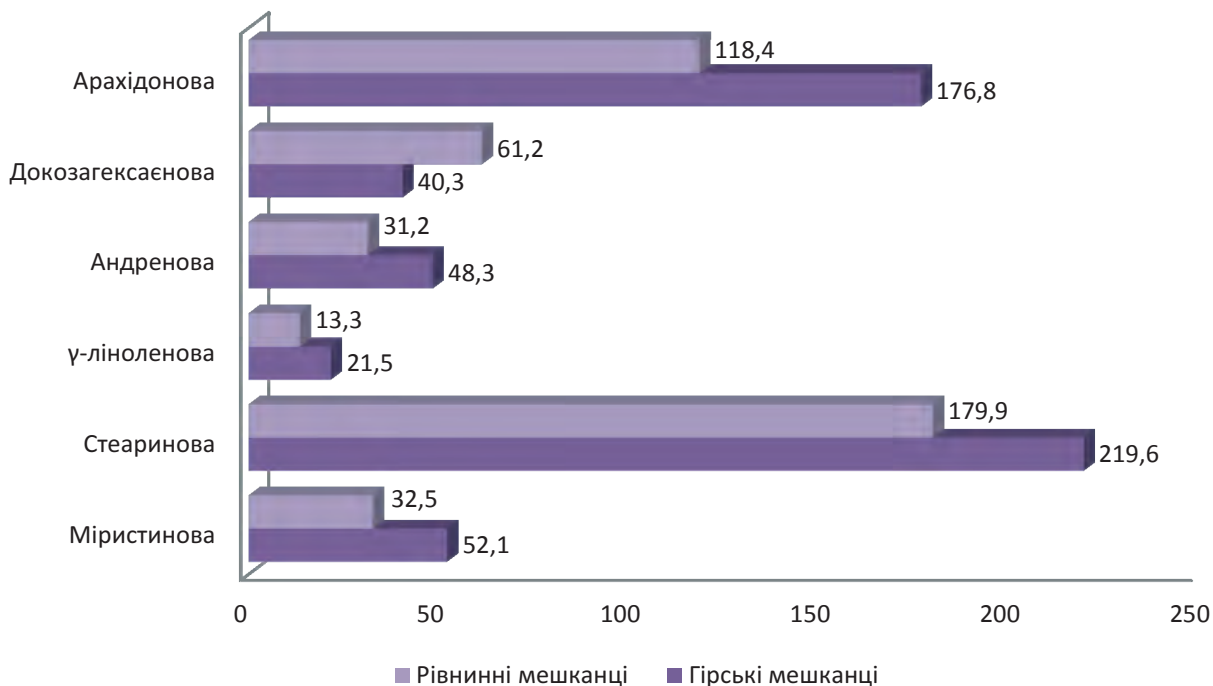


Рис. 1. Показники жирнокислотного спектра плазми крові (мкг/мл) у мешканців рівнин та гір із супутнім цукровим діабетом.

ліноленової –  $(35,0 \pm 1,20)$  проти  $(48,50 \pm 3,30)$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ),  $\omega_6$ -андренової –  $(4,80 \pm 0,10)$  проти  $(8,50 \pm 0,50)$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ),  $\omega_3$ -ейкозапентаєнової –  $(12,30 \pm 0,70)$  проти  $(20,40 \pm 3,50)$  мкг/мл ( $p = 0,04$ ).

Якщо порівнювати жирнокислотні профілі в жителів гірської та низинної зон, які мають ІХС, то горяни з ІХС мали вищі рівні двох насичених ЖК (міристинової та стеаринової) та трьох  $\omega_6$ -поліненасичених ЖК ( $\gamma$ -ліноленової, дигомо- $\gamma$ -ліноленової та арахідонової ЖК), водночас у них вияв-

ляли знижений рівень  $\omega_3$ -докозагексаєнової ЖК, а рівень іншої важливої  $\omega_3$ -ейкозапентаєнової ЖК статистично значуще не відрізнявся:  $(16,5 \pm 1,6)$  проти  $(14,1 \pm 1,3)$  мкг/мл ( $p > 0,05$ ).

Серед обстежених гірських жителів з цукровим діабетом виявлено вищі рівні насичених міристинової та стеаринової ЖК, вищі рівні  $\gamma$ -ліноленової, андренової та арахідонової  $\omega_6$ -поліненасичених ЖК, водночас статистично значуще нижчий рівень  $\omega_3$ -докозагексаєнової ЖК та статистично незначущу різницю щодо рівня

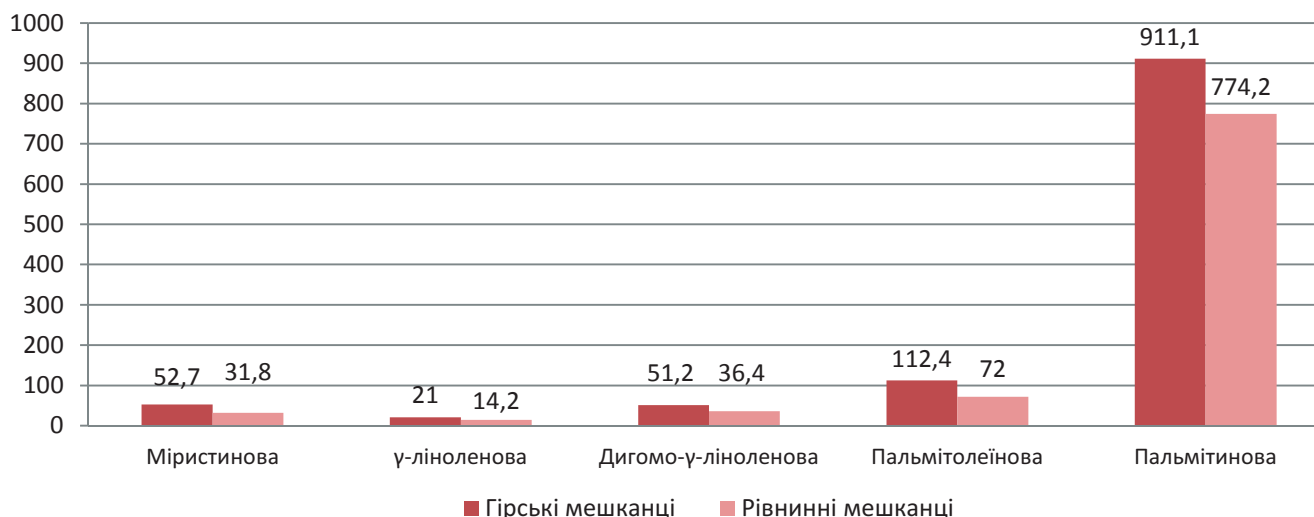


Рис. 2. Жирнокислотний склад плазми крові в мешканців різних висот з артеріальною гіпертензією.

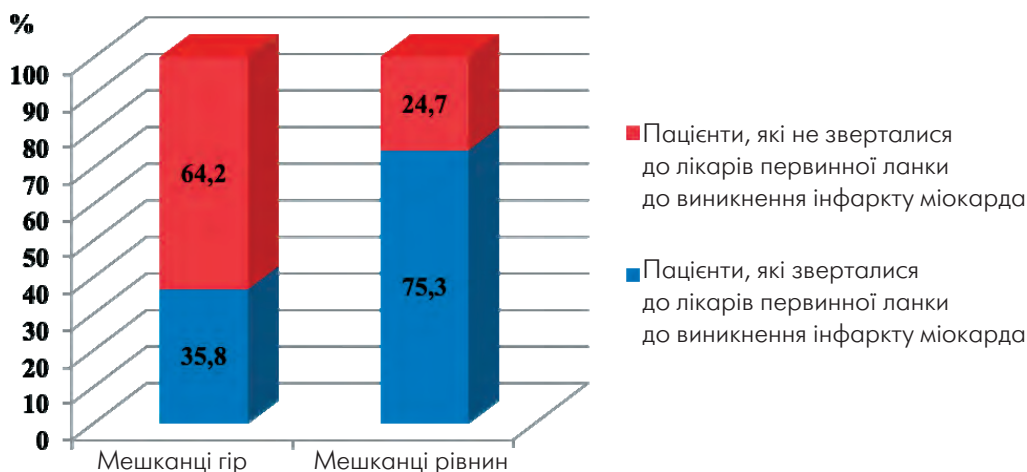


Рис. 3. Частка пацієнтів, що зверталися на консультації до лікарів первинної ланки до виникнення гострих форм ІХС.

ейкозапентаєнової ЖК ( $(18,4 \pm 1,8)$  проти  $(15,7 \pm 1,4)$  мкг/мл;  $p > 0,05$ ) (рис. 1).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією відмінності жирнокислотного спектра плазми крові зображено на рис. 2.

Якщо порівнювати жирнокислотний профіль пацієнтів з надлишковою масою тіла та пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, то виявлено статистично значущу різницю лише за рівнем ейкозапентаєнової жирної кислоти ( $(12,70 \pm 2,30)$  проти  $(5,30 \pm 1,10)$  мкг/мл;  $p = 0,03$ ).

Деякі групи порівняння становили мешканці гірських (51 пацієнт) та рівнинних населених пунктів (127 пацієнтів), які перенесли ГКС. Якщо порівнювати вік, коли у хворих фіксують інфаркт міокарда з елевацією та без елевації сегмента ST, то жителі гірської зони на момент виникнення інфаркту міокарда є на 8,3 року молодшими, ніж мешканці рівнин ( $(49,20 \pm 1,69)$  проти  $(57,50 \pm 1,82)$

року;  $p < 0,05$ ). Проаналізувавши кратність консультацій цих пацієнтів у лікарів до виникнення гострих форм ІХС, виявили, що кількість консультацій у лікаря до виникнення інфаркту міокарда у жителів гір була значно меншою, ніж у жителів рівнинної зони (рис. 3).

Частота звернень по медичну допомогу в жителів гірської місцевості до моменту виникнення інфаркту міокарда становила 35,8 %, а в мешканців рівнини – 75,3 % ( $p < 0,05$ ). Тобто, жителі гірської місцевості рідше зверталися до лікарів та частіше навіть не лікувалися за наявності загрозливих симптомів з боку серцево-судинної системи. Кількість консультацій лікарів до моменту виникнення інфаркту міокарда в горян становила  $0,39 \pm 0,14$ , а в мешканців рівнини –  $3,85 \pm 0,41$  ( $p < 0,05$ ).

Виявлено, що чим далі від катетеризаційної лабораторії перебувають хворі з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, тим вища в них госпітальна летальність. Уперше в Україні саме в

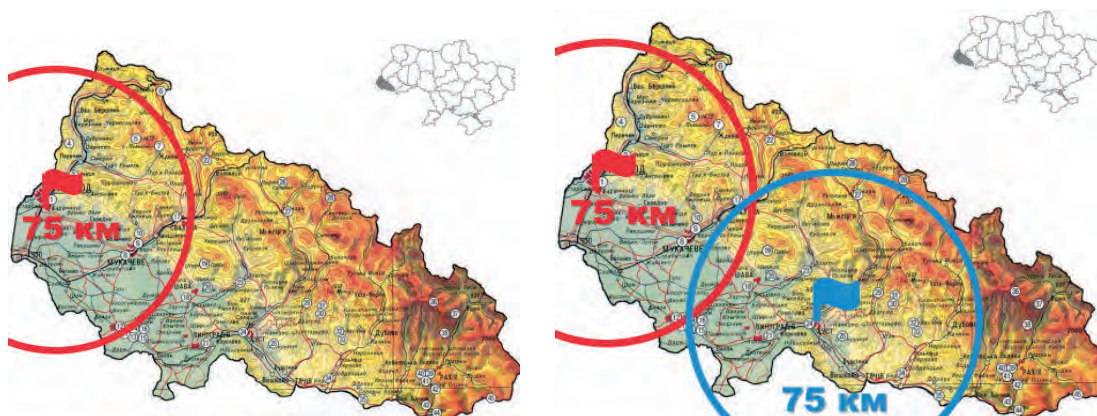


Рис. 4. Зміна в можливості вчасного транспортування пацієнта до катетеризаційної лабораторії (покриття радіусом у 75 км) за наявності однієї та після відкриття другої катетеризаційної лабораторії.

Закарпатській області була відкрита катетеризаційна лабораторія, яка розташована не в обласному, а в районному центрі (рис. 4). Це дозволило Закарпаттю здобути позиції лідера в Україні щодо надання допомоги пацієнтам з ГКС.

## ВИСНОВКИ

1. Гірські мешканці порівняно з жителями рівнини мали статистично значуще вищі рівні насичених міристинової та стеаринової жирної кислоти, пальмітолеїнової мононенасиченої жирної кислоти та двох  $\omega_6$ -поліненасичених жирних кислот ( $\gamma$ -ліноленової та дигомо- $\gamma$ -ліноленової жирної кислоти); ці відмінності виявлялися в загальній групі порівняння і окремо в підгрупах чоловіків, осіб віком понад 40 років, у осіб з надлишковою масою тіла або ожирінням (за показником індексу маси тіла), в осіб з абдомінальним ожирінням (за показником обводу талії), які мали хоча б одне коморбідне захворювання (артеріальну гіпертензію, стабільну ішемічну хворобу серця або цукровий діабет 2-го типу). У мешканців гірських населених пунктів з надлишковою масою тіла або ожирінням наявність цукрового діабету 2-го типу або артеріальної гіпертензії асоціювалася також з нижчими рівнями  $\omega_3$ -докозагексаєнової жирної кислоти. Вищі рівні міристинової жирної кислоти,  $\omega_6$ -андренової та нижчі рівні  $\omega_3$ -докозагексаєнової жирної кислоти в горян з ожирінням

є ймовірними предикторами виникнення та прогресування коморбідних патологій.

2. При проведенні первинного черезшкірного коронарного втручання смертність хворих з гострим коронарним синдромом не залежить від регіону проживання (гірське, рівнинне населення).

3. Жителі гірських населених пунктів менше зверталися по медичну допомогу до розвитку інфаркту міокарда, а також кількість консультацій лікарів у мешканців рівнини була вищою, ніж у жителів гірської місцевості.

4. Чим далі розташований катетеризаційний центр, тим меншій кількості хворих виконується ургентне первинне черезшкірне коронарне втручання, що пов'язано з запізнілою діагностикою гострого коронарного синдрому, а відповідно і з несвоєчасним транспортуванням хворих до катетеризаційної лабораторії. Таким чином, катетеризаційні центри мають бути розташовані максимально наближено, щоб транспортування хворого забирало найменше часу.

5. Жителі гірської зони, із врахуванням обмеженого доступу до медичної допомоги, порівняно з мешканцями рівнинних населених пунктів (стан доріг, комунікаційних зв'язків, віддаленість від районних центрів) потребують регулярних медичних оглядів для зниження ризику виникнення та поліпшення прогнозу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Організації системи охорони здоров'я в гірських місцевостях необхідно враховувати ці тенденції з метою поліпшення здоров'я населення.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проект дослідження – М.Р.; збір матеріалу – О.У., А.К.; написання статті – М.Б., О.У., А.К.; підготовка ілюстративного матеріалу – І.К.; редагування тексту, підготовка висновків – О.К.*

## Література

1. Державна служба статистики України: офіційний сайт: [Електронний ресурс]. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
2. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс].
3. Про статус гірських населених пунктів в Україні. Верховна Рада України [Електронний ресурс]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/56/95-вр#Text>.
4. Кедик А.В., Рішко М.В., Куцин О.О. Вплив висоти проживання на стан жирнокислотного спектру плазми крові у мешканців закарпатської області з надмірною вагою та ожирінням. Всеукраїнська науково-практична конференція. Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ); 2018, трав 17-18; Запоріжжя. Запоріжжя, 2018. С. 60–61.
5. Кедик А.В., Рішко М.В. Гендерні та вікові особливості жирнокислотного спектру плазми крові у мешканців гірських населених пунктів закарпатської області. ScienceRise: Medical Science. 2018;6(26):16-9.
6. Рішко М.В., Устич О.В., Куцин О.О., Кедик А.В. Ефективність організації медичної допомоги та особливості перебігу гострого інфаркта міокарда у пацієнтів з інтактними та малозміненими вінцевими артеріями, які проживають у гірській місцевості Українських карпат. Укр. кардіол. журн. 2016. № 3 (Дод):146.
7. Ташук В.К., Хребтій Г.І., Савчук О.В. Маса тіла у хворих з серцево-судинною дисфункцією при артеріальній гіпертензії. Клінічна та експериментальна патологія. 2017. №16(2). С. 72–75.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European



- Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;48-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
9. Hofstetter L, Scherrer U, Rimoldi SF. Going to high altitude with heart disease. *Cardiovascular Med.* 2017;20(4):87-95. DOI:10.4414/cvm.2017.00478.
  10. Kedyk AV, Rishko MV. Indexes of fatty acid metabolism as a predictors of high risk of myocardial infarction for the transcarpathian region residents with overweight. II міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка); 2016, жовт 6; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2016. С. 307.
  11. Kedyk AV, Kutsyn OO, Rishko MV. Screening for dyslipidemia and assess the expedience of statin therapy in dwellers of valley regions of transcarpathia with overweight and obesity. *Int J Med and Med Res J.* 2017;3(1):11-4.
  12. Levine BD. Going High with Heart Disease: The Effect of High Altitude Exposure in Older Individuals and Patients with Coronary Artery Disease. 2015;16(2):89-96. DOI:10.1089/ham.2015.0043.
  13. Parati G, Agostoni P, Basnyat B. High Altitude Exposure Among People With Cardiovascular Conditions. *Eur. Heart J.* 2018;39(17):1546-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehx720.
  14. Verratti V, Falone S, Doria C, Pietrangelo T, Di Giulio C. Kilimanjaro Abruzzo expedition: effects of high-altitude trekking on anthropometric, cardiovascular and blood biochemical parameters. *Sport sciences for health.* 2015;11(3):271-8.

### **Prevalence of risk factors, characteristic of the fatty acid spectrum of blood plasma and the state of providing medical care to patients with coronary heart disease – residents of various high-altitude zones of Transcarpathia**

**M.V. Rishko, M.V. Bychko, O.V. Ustych, A.V. Kedyk, O.O. Kutsyn, I.I. Kogutych**

Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

**The aim** – to identify risk factors and features of the clinical course of various forms of coronary heart disease in residents of the mountains and plains of the Carpathian region and to assess the effectiveness and scope of medical care for these patients.

**Materials and methods.** 296 people were involved in the study, of which 105 were residents of mountain region and 191 were residents of plains. In patients who suffered myocardial infarction with and without elevation of the ST segment, the state of medical care was also evaluated. When examining patients, general clinical methods were used, anthropometric data were evaluated, total cardiovascular risk and cardiovascular risk were determined according to the SCORE scale, office blood pressure was measured, ECG was recorded, and lipid metabolism indicators were studied. In some patients with stable CAD, parameters of the fatty acid composition of blood plasma were assessed using the gas chromatography method.

**Results and discussion.** The study compared two groups of patients: group 1 – patients with coronary artery disease living in mountainous areas (n=54); group 2 – patients with coronary artery disease living in a flat area (n=62). When comparing the fatty acid composition of blood plasma, significant differences were found between residents of plain and mountain region. Mountain dwellers compared to plain dwellers had statistically significantly higher levels of saturated myristic and stearic fatty acids, palmitoleic monounsaturated fatty acid, and two  $\omega_6$ -polyunsaturated fatty acids ( $\gamma$ -linolenic and digomo-gamma-linolenic fatty acids); these differences were found in the general comparison group and separately in the subgroups of men, people over 40 years old, in people with excess body weight or obesity (according to the body mass index), in people with abdominal obesity (according to the waist circumference indicator), who had at least one comorbid disease (hypertension, stable ischemic heart disease or type 2 diabetes). In mountain residents with excess body weight or obesity, the presence of type 2 diabetes or hypertension was also associated with lower levels of  $\omega_3$ -docosahexaenoic fatty acid.

**Conclusions.** Higher levels of myristic fatty acid,  $\omega_6$ -andrenic fatty acid and lower levels of  $\omega_3$ -docosahexaenoic fatty acid in obese mountain people are likely predictors of the occurrence and progression of comorbid pathologies. When performing primary percutaneous coronary intervention, the mortality of patients with acute coronary syndrome does not depend on the region of residence (mountain, plain population). The further the catheterization center is located, the fewer patients undergo urgent primary percutaneous coronary intervention, which is associated with late diagnosis of acute coronary syndrome and, accordingly, with untimely transportation of the population to the catheterization laboratory. In order for patient transportation to take the least amount of time, catheterization centers should be located as close as possible. Residents of the mountain zone who have limited access to medical care, compared to residents of flat settlements (condition of roads, communication links, distance from district centers), need regular medical examinations to reduce the risk of occurrence and improve the prognosis of patients with cardiovascular diseases.

**Key words:** inhabitants of mountain region, inhabitants of plain region, risk factors, lipid spectrum, fatty acid spectrum, frequency of requests for medical assistance.

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6+616.133  
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.2229>

## **Н-тип артеріальної гіпертензії: зв'язок з атеросклерозом сонних артерій**

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір

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

**Мета роботи** – визначити зв'язок артеріальної гіпертензії (АГ) та гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) з наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях.

**Матеріали і методи.** Робота виконана в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження залучено 40 пацієнтів з АГ I і II ступеня (середній рівень офісного систолічного (САТ) / діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – (155,88/92,60±1,63/1,43) мм рт. ст.). Вік хворих становив 26–74 роки, у середньому (55,85±2,09) року. Пацієнтів з рівнем гомоцистеїну  $\geq 10$  мкмоль/л визначали як пацієнтів з ГГЦ (Н-тип АГ). Жорсткість судин встановлювали за швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ). Пацієнтів обстежували на початку та через 6 місяців лікування. Наявність атеросклерозу сонних артерій визначали на початку та через 12 місяців спостереження.

**Результати та обговорення.** Виявлено, що офісний САТ у пацієнтів з АГ Н-типу на початку і через 6 місяців лікування був вищим порівняно з пацієнтами без ГГЦ ((156,45±1,04) проти (152,55±1,41) мм рт. ст. на початку ( $p<0,05$ ) і (130,65±0,96) проти (126,97±1,08) мм рт. ст. через 6 місяців ( $p<0,05$ )). Пацієнти з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (індекс НОМА (4,27±0,18) проти (3,20±0,24) ум. од.,  $p<0,05$ ). У 56,7 % ( $n=17$ ) пацієнтів з АГ Н-типу та у 40,0 % ( $n=4$ ) пацієнтів з АГ без ГГЦ було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях ( $p<0,05$ ). Пацієнти з АГ Н-типу мали вищу поширеність атеросклерозу сонних артерій – площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 проти 26,7 % ( $p<0,05$ ) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ. Через 12 місяців нові атеросклеротичні бляшки було виявлено у 3 (10,0 %) пацієнтів із АГ Н-типу, а в групі осіб з АГ без ГГЦ не виявлено в жодного пацієнта. При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії, а також із рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) та наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХ після лікування ( $\beta=0,307$ ;  $p=0,001$ ), ХСЛПНЩ до лікування ( $\beta=-1,501$ ;  $p=0,017$ ), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ( $\beta=5,236$ ;  $p=0,031$ ).

**Висновки.** Н-тип артеріальної гіпертензії асоціювався з наявністю атеросклеротичного стенозного ураження сонних артерій.

**Ключові слова:** Н-тип артеріальної гіпертензії, гіпергомоцистеїнемія, жорсткість судинної стінки, атеросклероз сонних артерій, стеноз.

Серцево-судинні захворювання є основними причинами смерті в усьому світі, а атеросклеротичне ураження сонних артерій є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань [1]. Стеноз екстракраніальних артерій є одним із найпоширеніших чинників виникнення ішемічного інсульту [2].

Окремі дослідження виявили, що артеріальна гіпертензія (АГ) та гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є

факторами ризику серцево-судинних захворювань та можуть підсилювати дію один одного [3–5]. Таким чином, АГ Н-типу, яка визначається як гіпертензія з підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові ( $\geq 10$  мкмоль/л) [6, 7], останніми роками приділяється все більше уваги. Проте лише кілька досліджень оцінювали зв'язок між АГ Н-типу та ризиком розвитку атеросклерозу сонних артерій.

Рековець Оксана Леонідівна, к. мед. н.,  
старш. наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій  
E-mail: [recovets@ukr.net](mailto:recovets@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції 21 серпня 2022 р.

За даними китайських дослідників, майже 75 % китайських пацієнтів з АГ мали ГГЦ [8]. Усе більше доказів того, що АГ та ГГЦ трапляються одночасно з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях та можуть впливати на прогноз подальших серцево-судинних подій [9]. Ми припустили, що АГ у поєднанні з ГГЦ (Н-тип АГ) може мати зв'язок з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях і в українській популяції хворих на АГ. Подібних досліджень в Україні не проводили. Ми досліджували взаємозв'язок Н-типу АГ та атеросклерозу сонних артерій. Це дослідження спрямоване на скринінг факторів ризику і допомагає запобігти розвитку серцево-судинних захворювань на ранній стадії. Однак додаткове значення поєднання АГ і ГГЦ та атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях для виникнення судинних подій залишається невідомим.

**Мета роботи** – визначити зв'язок артеріальної гіпертензії та гіпергомоцистеїнемії з наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було виконане в рамках багаточентрового дослідження ХІПСТЕР в Україні (відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан або комбінації з амлодипіном чи гідрохлоротіазидом (ГХТ) у лікуванні пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією) [10, 11].

У дослідження було залучено 40 пацієнтів з АГ I та II ступеня (середній рівень офісного систолічного (САТ) / діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – (155,88/92,60±1,63/1,43) мм рт. ст.), частота серцевих скорочень (ЧСС) – (71,40±1,29) за 1 хв. Вік хворих становив 26–74 роки, у середньому (55,85±2,09) року.

Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; АГ I та II ступеня згідно з класифікацією ESH/ESC 2018 р. за умови, що в кінці семиденного періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску (АТ), виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, становили: офісний САТ ≥ 140 мм рт. ст., але < 180 мм рт. ст., ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., але < 110 мм рт. ст.; відсутність критеріїв вилучення.

Критерії вилучення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія (> 5,5 ммоль/л) або гіпокаліємія (< 3,5 ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або

надшлуночкові тахікардії, персистентна синусова тахікардія (ЧСС понад 100 за 1 хв), атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ вище від верхньої межі норми у 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ < 30 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)), серцева недостатність II функціонального класу і вище (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), цукровий діабет, інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту залучення в дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (згідно з Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, морбідне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м<sup>2</sup>), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду відміни всіх медикаментозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження та розподіл методом сліпих конвертів на групи призначеної антигіпертензивної терапії. У кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії залучення в дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення, то його залучали в дослідження.

Усім пацієнтам на початку дослідження і через 6 місяців у кінці періоду лікування проводили наведені нижче клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла і зросту, розрахунок ІМТ. ІМТ визначали за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2, \text{кг/м}^2$ .

Вимірювання офісного САТ і ДАТ проводили на початку дослідження та в кінці лікування. Вимірювання АТ проводили в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (Omron HealthCare, Японія). ЧСС визначали після другого вимірювання. Застосована методика добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). ДМАТ проводили за допомогою апаратів АВРМ-04М (Meditech, Угорщина) або ВР-Lab, (BPLab

GmbH, Німеччина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ, середньодобовий, денний, нічний ДАТ, ЧСС. Моніторинг проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психоемоційні навантаження, та заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконувалися в сертифікованій в Україні лабораторії «Сінево». Забір венозної крові відбувався натще в пацієнтів після 8–10 годин голоду. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, калію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 [12].

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Пацієнтів зі збільшенням рівня гомоцистеїну ( $\geq 10$  мкмоль/л) визначали як пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження було обрано на рівні 10 мкмоль/л відповідно до попередніх досліджень [4, 6]. Осіб, які не мали високого АТ та високого рівня гомоцистеїну, визначали як групу контролю. Рівень С-реактивного протеїну (С-РП) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) у М- та В-режимі за стандартним протоколом. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний розмір та кінцевосистолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми ЛШ та фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії, використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії та Європейським товариством кардіологів.

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) та центральний АТ визначали на апараті SphygmoCor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати швидкість поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу (ШППХе) та м'язового типу

(ШППХм). ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їхній товщині, менших густині крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсова хвиля реєструється на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегнова та променева) артеріях.

Вимірювання наявності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях проводили за стандартною методикою за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) з визначенням товщини комплексу інтима – медіа сонних артерій. Усім пацієнтам проводили каротидну ультрасонографію загальної сонної артерії, внутрішньої та зовнішньої сонної артерії як справа, так і зліва, хребтової артерії, підключичної артерії на початку дослідження та через 12 місяців спостереження.

Тяжкість артеріального стенозу була класифікована на п'ять ступенів відповідно до діаметра артерії, а саме: стеноз  $< 50\%$ , стеноз  $50\text{--}69\%$ , стеноз  $\geq 70\%$  до майже оклюзії, майже оклюзії та повна оклюзія. Ці значення були засновані на рекомендаціях Товариства радіологів на конференції ультразвукового дослідження [13]. У нашому дослідженні ми поставили діагноз атеросклеротичний стеноз сонних артерій, коли за допомогою доплерографії було виявлено стенотичне ураження будь-якого ступеня однієї або кількох артерій, включаючи екстракраніальну загальну сонну артерію, внутрішню, зовнішню сонну артерію, підключичну та хребцеву артерію.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників:  $M$  – середня арифметична величина,  $m$  – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини,  $r$  – коефіцієнт статистичної значущості. Статистично значущою вважали відмінність  $p < 0,05$ . Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком  $r$  – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій  $\chi^2$  (хі-квадрат). Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні  $p < 0,05$ .

Таблиця

**Порівняльна характеристика пацієнтів груп з АГ Н-типу та з АГ без гіпергомоцистеїнемії**

Показник	Пацієнти з АГ Н-типу (n=30)	Пацієнти з АГ без ГГЦ (n=10)
Вік, роки	54,38±1,31	55,55±2,41
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,72±0,39	28,34±0,69**
Тривалість АГ, роки	5,84±0,60	4,72±1,24
Куріння, n (%)	9 (30 %)	2 (20 %)
Гомоцистеїн, мкмоль/л		
До лікування	13,49±0,31	8,37±0,15*
Після лікування	12,04±0,34	9,17±0,57*
Оцінка за шкалою SCORE		
До лікування	2,72±0,39	1,66±0,31*
Після лікування	2,45±0,47	1,05±0,33*
Офісний САТ, мм рт. ст.		
До лікування	156,45±1,04	152,55±1,41*
Після лікування	130,65±0,96	126,97±1,08*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.		
До лікування	93,34±0,86	94,11±1,23
Після лікування	80,68±0,71	81,24±1,94
Креатинін, мкмоль/л		
До лікування	85,74±1,96	75,11±3,41**
Після лікування	84,22±2,18	73,61±2,45**
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )		
До лікування	92,39±1,14	100,66±2,83*
Після лікування	90,66±1,30	94,87±1,32*
НОМА, ум. од.		
До лікування	4,27±0,18	3,20±0,24***
Після лікування	4,74±0,33	3,33±0,26***
ШППХе, м/с		
До лікування	10,64±0,09	10,20±0,11*
Після лікування	9,58±0,27	9,68±0,26
ШППХм, м/с		
До лікування	10,30±0,12	9,51±0,14*
Після лікування	8,68±0,21	8,70±0,22

Різниця показників між групами статистично значуща: \* p&lt;0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p=0,001.

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Середній вік залучених у дослідження хворих становив (55,85±2,09) року. Середня маса тіла – (87,30±2,77) кг. Середній ІМТ – (29,41±0,63) кг/м<sup>2</sup>. Середні рівні офісного САТ і ДАТ на початку дослідження становили (155,88±1,63) мм рт. ст. та (92,60±1,43) мм рт. ст. відповідно. Середня офісна ЧСС – (71,40±1,29) за 1 хв. Середні рівні АТ при амбулаторному моніторингу для САТ – (139,37±1,49) мм рт. ст., для ДАТ – (82,47±1,84) мм рт. ст., добова ЧСС – (71,38±1,32) за 1 хв.

Аналіз структури призначення терапії показав, що на початку 95 % хворих приймали монотерапію у вигляді телмісартану в дозі 40 або 80 мг один раз на добу, згідно з дизайном дослідження. Через 24 тижні тільки у 35 % пацієнтів застосовували монотерапію. Інші 65 % хворих приймали подвійну комбіновану терапію телмісартаном у дозі 40–80 мг та амлодипіном у дозі 2,5–5 мг або потрійну комбіновану терапію – з додаванням ГХТ у дозі 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрійній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення цільового рівня АТ визначав лікар). Основні результати

дослідження ХІПСТЕР ми опублікували раніше [10, 11].

Пацієнти з АГ Н-типу та з АГ без ГГЦ статистично значуще не відрізнялися за віком і тривалістю АГ (таблиця). При цьому пацієнти з АГ Н-типу мали статистично значуще вищі показники САТ при офісному вимірюванні на початку дослідження, більшу масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів з АГ Н-типу на початку дослідження становив  $(156,45 \pm 1,04)$  проти  $(152,55 \pm 1,41)$  мм рт. ст. у пацієнтів без ГГЦ ( $p < 0,05$ ). Наприкінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також був статистично значуще вищий у пацієнтів із ГГЦ порівняно з пацієнтами без ГГЦ:  $(130,65 \pm 0,96)$  проти  $(126,97 \pm 1,08)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), ІМТ –  $(30,72 \pm 0,39)$  проти  $(28,34 \pm 0,69)$  кг/м<sup>2</sup> відповідно. Таким чином, пацієнти з АГ Н-типу гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування та в них початково були вищі показники АТ.

За оцінкою серцево-судинного ризику за шкалою SCORE пацієнти з АГ Н-типу також мали вищі показники як на початку, так і наприкінці дослідження, навіть при статистично значущому зниженні АТ та досягненні цільових рівнів АТ у більшості хворих.

Пацієнти з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсуліно-резистентності (за індексом НОМА) як на початку, так і наприкінці лікування. Рівень креатиніну також був вищим у пацієнтів з АГ Н-типу як на початку дослідження, так і через 6 місяців лікування. Також пацієнти з АГ Н-типу мали менший рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах перебували в межах нормальних значень.

Рівень гомоцистеїну як до, так і після лікування був вищим у чоловіків, курців, у пацієнтів з більшим ІМТ та вищим рівнем офісного АТ. Рівень гомоцистеїну через 6 місяців лікування статистично значуще не змінився в групах лікування.

У 56,7 % ( $n=17$ ) пацієнтів з АГ Н-типу та у 40,0 % ( $n=4$ ) пацієнтів з АГ без ГГЦ було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях ( $p < 0,05$ ).

Пацієнти з наявністю атеросклеротичних бляшок були старші за віком, серед них було більше чоловіків, курців, а також вони мали вищі рівні ЗХС та ХСЛПНЩ. Пацієнти з АГ Н-типу мали більшу поширеність атеросклерозу сонних артерій: площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 % ( $p < 0,05$ ) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ. Не було суттєвих відмінностей у структурі бляшки між групами. Крім того, виявлено, що пацієнти в

групі з АГ Н-типу мали більшу максимальну товщину стінки сонної артерії ( $(3,6 \pm 0,4)$  проти  $(2,8 \pm 0,6)$  мм,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ.

Через 12 місяців нові атеросклеротичні бляшки було виявлено у 3 (10,0 %) пацієнтів із АГ Н-типу, а в групі осіб з АГ без ГГЦ їх не виявлено в жодного пацієнта. Коли провели більш детальний аналіз, було виявлено підвищення рівня гомоцистеїну в таких пацієнтів через 12 місяців, це були чоловіки, які курили, та в них були вищі рівні ЗХС та ХСЛПНЩ порівняно з пацієнтами цієї ж групи, в яких не розвинулися нові бляшки в сонних артеріях.

При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії, а також із рівнем ХСЛПНЩ та наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Таким чином, рівень гомоцистеїну в нашому дослідженні виявився фактором, пов'язаним із жорткістю судин та атеросклеротичним ураженням судин, незалежно від рівня зниження АТ на тлі лікування. Ми спостерігали чіткий зв'язок між АГ Н-типу та появою атеросклеротичних бляшок ( $p < 0,05$ ). Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХ після лікування ( $\beta=0,307$ ;  $p=0,001$ ), ХСЛПНЩ до лікування ( $\beta=-1,501$ ;  $p=0,017$ ), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ( $\beta=5,236$ ;  $p=0,031$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

У хворих із АГ, які мають ГГЦ, тобто з так званою АГ Н-типу, виявлено вищі рівні АТ як до лікування, так і після лікування через 6 місяців.

Попередні дослідження показали, що АГ і ГГЦ є двома найважливішими факторами ризику інсульту [14–16] та пов'язані з розвитком повторних ішемічних інсультів [17–18]. А оскільки в Україні серед серцево-судинної смертності та захворюваності гостре порушення мозкового кровообігу займає провідні позиції, то виявлення та шляхи впливу на ГГЦ мають пріоритетне значення.

Jia Zhang та співавтори [19] досліджували зв'язок між АГ Н-типу та поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. На початку дослідження 26,1 % пацієнтів мали АГ Н-типу. Протягом двох років спостереження у 10,73 % пацієнтів виявився безсимптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що АГ Н-типу є незалежним фактором ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У нашому дослідженні через 12 місяців спо-

стерезення у 3 (10,0 %) пацієнтів з АГ Н-типу було виявлено нові атеросклеротичні бляшки і при цьому їх не виявлено в жодного пацієнта з групи АГ без ГГЦ. У нашому дослідженні у 56,7 % пацієнтів з АГ Н-типу було виявлено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях та у 40,0 % (n=4) пацієнтів з АГ без ГГЦ ( $p<0,05$ ) на початку дослідження. Ми встановили, що пацієнти з АГ Н-типу мали вищу поширеність атеросклерозу сонних артерій – площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 % ( $p<0,05$ ) та була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ.

Таким чином, ми бачимо, що наші дані збігаються з даними інших дослідників щодо частоти розвитку нових випадків атеросклерозу сонних артерій. Однак у нашому дослідженні у 75 % осіб (у 30 пацієнтів із 40) був виявлений Н-тип АГ, а за даними Jia Zhang та співавторів – у 26,1 %. Але в іншому дослідженні Н-тип АГ також був виявлений у 75 % пацієнтів з АГ [8].

Geng Qian та співавтори [20] вивчали зв'язок між рівнем гомоцистеїну, АТ та ШППХ. ШППХ статистично значуще і незалежно корелювала з ГГЦ. Також ШППХ була тим більшою, чим вищий рівень гомоцистеїну в плазмі крові був у пацієнтів з АГ. Автори роблять висновок, що високий АТ може сприяти посиленню жорсткості артерій у пацієнтів із ГГЦ.

У нашому дослідженні виявлено збільшення ШППХ у групі пацієнтів з АГ Н-типу порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ: ( $10,64\pm 0,09$ ) проти ( $10,20\pm 0,11$ ) м/с до лікування та ( $10,30\pm 0,12$ ) проти ( $9,51\pm 0,14$ ) м/с ( $p<0,05$ ) після лікування через 6 місяців.

Lulu Chen та співавтори [21] вивчали взаємозв'язок ГГЦ із ШППХ і показали, що концентрація гомоцистеїну в сироватці крові позитивно асоціювалася із ШППХ та підвищеною жорсткістю артерій. Song Zhang та співавтори [22] вивчали зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю в осіб похилого віку. Автори порівнювали зміни рівня гомоцистеїну в сироватці крові з показниками жорсткості артерій (ШППХе та ШППХм) та виявили, що в осіб похилого віку рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався зі змінами жорсткості аорти. В іншому дослідженні оцінювали зв'язок між рівнем гомоцистеїну і ШППХ у мешканців села. Рівень гомоцистеїну був незалежно пов'язаний із ШППХ в осіб із м'якою АГ [23].

У нашій роботі вперше в Україні досліджено рівень гомоцистеїну в пацієнтів з АГ, його динаміку на тлі лікування та зв'язок із атеросклеротичним ураженням сонних артерій. Виявили, що підвищений рівень гомоцистеїну спостерігається у

75 % пацієнтів з АГ. Пацієнти з ГГЦ мали статистично значуще вищий рівень НОМА, показник інсулінорезистентності (індекс НОМА ( $4,27\pm 0,18$ ) проти ( $3,20\pm 0,24$ ) ум. од.,  $p<0,05$ ) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ. Можливо, такий зв'язок обумовлений тим, що пацієнти з АГ Н-типу мали вищий ІМТ. Вперше в Україні виявили тісний зв'язок рівня гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на тлі лікування в динаміці, причому асоціація була незалежною від зниження АТ на тлі терапії, а також вперше виявили зв'язок Н-типу АГ з атеросклерозом сонних артерій. Рівень гомоцистеїну був пов'язаний із ШППХе після лікування ( $\beta=0,307$ ;  $p=0,001$ ), ХСЛПНЩ до лікування ( $\beta=-1,501$ ;  $p=0,017$ ), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ( $\beta=5,236$ ;  $p=0,031$ ). Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм, чому гомоцистеїн розглядається як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ: його вплив асоційований зі збільшенням жорсткості артерій та атеросклерозом сонних артерій.

Синергічні ефекти АГ та ГГЦ можна пояснити тим фактом, що ГГЦ активує ангіотензинперетворювальний фермент шляхом пригнічення вироблення ендogenous сірководню, що посилює АГ [24–27]. Отже, коли АГ та ГГЦ поєднуються, вплив на атеросклероз може посилитися, що і було продемонстровано в нашому дослідженні більшим атеросклеротичним ураженням сонних артерій у пацієнтів з АГ Н-типу.

**Обмеження дослідження.** Невелика кількість пацієнтів, дослідження одноцентрове, не проводили аналіз структури бляшки за допомогою магнітно-резонансної томографії.

**Перспективи.** Подальші дослідження за участю більшої когорти пацієнтів та з тривалою динамікою рівня гомоцистеїну на тлі антигіпертензивного лікування пацієнтів із АГ і супутньою патологією, такою як ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, допоможуть розглянути перспективи впливу терапії на прогноз пацієнтів з АГ Н-типу. Поєднання Н-типу АГ та атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях може мати прогностичне значення для настання судинних подій.

## ВИСНОВКИ

1. Н-тип артеріальної гіпертензії асоціювався з наявністю атеросклеротичного ураження сонних артерій та вищим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Пацієнти з артеріальною гіпертензією Н-типу мали вищу поширеність ате-

росклерозу сонних артерій за площею атеросклеротичної бляшки при ультразвуковому дослідженні порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією без гіпергомоцистеїнемії.

2. Пацієнти з артеріальною гіпертензією Н-типу порівняно з пацієнтами без гіпергомоцистеї-

теїнемії мали більш виражений ступінь інсуліно-резистентності.

3. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з жорсткістю судин, незалежно від рівня зниження артеріального тиску після лікування.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея і проєкт дослідження, формування висновків, редагування статті – Ю.С.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К.; статистичний аналіз даних – О.Р., О.Т.; написання статті – О.Р.*

## Література

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*. 2001; 103(9):1245-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3071-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002551.
- Liu C, Sun X, Lin H, Zheng R, Ruan L, Sun Z, et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population. *Nutrition*. 2018;53:115-9. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.014.
- Wang H, Fan D, Zhang H, Fu Y, Zhang J, Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurol Res*. 2006;28:25-30. doi: 10.1179/016164106X91834.
- Wald DS. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325(7374):1202-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- de Bree A, Mennen LI, Zureik M, Ducros V, Guillard J-C, Nicolas J-P, Emery-Fillon N, Blacher J, Hercberg S, Galan P. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *Int J Cardiol*. 2006;113(3):332-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>.
- Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou S-M, Adamopoulos D, Gialernios T, Gymnopoulou E, Cokkinos D, Stefanadis C. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J Human Hypertension*. 2009;24(3):183-9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>.
- Zhang Q, Qiu D-X, Fu R-L, Xu T-F, Jing M-J, Zhang H-S, Geng H-H, Zheng L-C, Wang P-X. H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *Int J Environmental Res Public Health*. 2016;13(5):477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>.
- Zhou F, Hou D, Wang Y, Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*. 2020;99(35):e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>.
- Sirenko YuM, Rekovets OL, Svischenko EP, Ena LM, Torbas EA, Kushnir SM, Gulkevych OV, Mudruk IV. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hypotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (ah) (results of the hipster. *Hypertension*. 2017;(1.51):11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>.
- Sirenko YuM, Rekovets OL, Svischenko EP, Ena LM, Torbas EA, Kushnir SM, Gulkevych OV, Mudruk IV. Metabolic effects of the generic drug telmisartan (HYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study). *Hypertension*. 2017;0(2.52):69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>.
- de Boer IH, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadosky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-48. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6. doi: 10.1148/radiol.2292030516.
- Zhang W, Sun K, Chen J, Liao Y, Qin Q, Ma A, Wang D, Zhu Z, Wang Y, Hui R. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clin Sci*. 2009;118(3):187-94. <https://doi.org/10.1042/cs20090142>.
- Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2006;23(2-3):117-20. <https://doi.org/10.1159/000097047>.
- Aiyagari V, Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6): 637-46. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>.
- Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E.



- Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke*. 2009;40(4):1365–72. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>.
18. Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25(3):254–60. <https://doi.org/10.1159/000113864>.
  19. Zhang J, Liu Y, Wang A, Wang D, Jiang R, Jia J, Chen S, Zhao X. Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Sci Rep*. 2018;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>.
  20. Qian G, Zeng L-H, Liu Y-Q, Cao F, Chen Y-D, Zheng M-L, Yang X-C, Xu X-P, Huo Y. Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*. 2015;24(6):340–6. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>.
  21. Chen L, Wang B, Wang J, Ban Q, Wu H, Song Y, Zhang J, Cao J, Zhou Z, Liu L, Cao T, Gao L, Guo H, Zhang T, Tang G, Huang X, Zhang Y, Li J, Huo Y, Cheng X. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *J Clin Hypertension*. 2018;20(4): 686–93. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>.
  22. Zhang S, Bai Y-Y, Luo L-M, Xiao W-K, Wu H-M, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(1):32–8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>.
  23. Qin X, Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *J Diabetes*. 2015;8(1):38–40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>.
  24. Wang K, Wang Y, Chu C, Hu J, Zheng W, Yan Y, Ma Q, Gao K, Yuan Y, Mu J. Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*. 2019;144(1-2):27–35. <https://doi.org/10.1159/000501742>.
  25. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:6–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn515>.
  26. Okura T, Miyoshi K, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M, Tanino A, Kudo K, Pei Z, Higaki J. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Sci Rep*. 2014;4:5663. <https://doi.org/10.1038/srep05663>.
  27. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurology*. 2007;6:830–838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70219-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70219-3).

## H-type of arterial hypertension: connection with atherosclerosis of carotid arteries

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir

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

**The aim** – determination of the relationship between arterial hypertension (AH) and hyperhomocysteinemia (H-Hcy) with the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries.

**Materials and methods.** Our research was carried out within the framework of the study HIPSTER in Ukraine. The study included 40 patients with I and II degrees of hypertension (average office systolic (SBP) / diastolic (DBP) BP – 155.88/92.60±1.63/1.43 mm Hg). The average age of the patients was 55.85±2.09 years. Patients with homocysteine level ≥ 10 μmol/L were defined as patients with H-Hcy (H-type AH). The stiffness of blood vessels was determined by PWV. Patients were examined at the beginning, after 6 months of treatment. Determination of the presence of atherosclerosis of the carotid arteries was detected at the beginning and after 12 months.

**Results and discussion.** We found that office blood pressure in patients with H-type hypertension at the beginning and after 6 months of treatment was higher compared to patients without hypertension (156.45±1.04 mm Hg vs. 152.55±1.41 mm Hg at the beginning (p<0.05) and 130.65±0.96 mm Hg versus 126.97±1.08 mm Hg after 6 months (p<0,05)). Patients with H-type AH compared to patients without H-Hcy had a more insulin resistance (HOMA index 4.27±0.18 vs. 3.20±0.24 units, p<0.05). Atherosclerotic plaques in carotid arteries were found in 56.7 % (n=17) of patients with H-type hypertension and in 40.0 % (n=4) of patients with hypertension without H-Hcy (p<0.05 between groups). Patients with H-type AH had a higher prevalence of carotid atherosclerosis – atherosclerotic plaque area measured by NASCET was 43.4 % vs. 26.7 %, p<0.05, and was greater than in patients with AH without H-Hcy. 3 patients (10.0 %) with H-type AH developed new atherosclerotic plaques after 12 months, and no patients from the AH group without H-Hcy. After regression analysis, homocysteine was associated with PWV regardless of the reduction of blood pressure on the therapy, as well as with the level of LDL cholesterol and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Homocysteine was associated with PWV after treatment (β=0.307, p=0.001), LDL cholesterol level before treatment (β=-1.501, p=0.017), and the presence of atherosclerotic of plaques in carotid arteries after treatment (β=5.236, p=0.031).

**Conclusions.** H-type of arterial hypertension was associated with the presence of atherosclerotic plaques of the carotid arteries.

**Key words:** H-type arterial hypertension, hyperhomocysteinemia, vascular stiffness, atherosclerotic stenosis of carotid arteries.

УДК (616.12-008.331.1+616.12-008.46):612.398:577.212  
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.3035>

# Кардіотрофін-1 як можливий маркер ремоделювання міокарда у хворих з есенціальною гіпертензією при носійстві поліморфних варіантів кодувального гена

М.О. Матохнюк, Г.О. Палагнюк, С.В. Франчук, В.М. Жебель

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Мета роботи** – поліпшити діагностику ремоделювання лівого шлуночка у хворих з есенціальною гіпертензією (ЕГ) шляхом визначення концентрації кардіотрофіну-1 (КТ-1) у плазмі крові в носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіну-1 (rs8046707).

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 100 чоловіків віком 40–60 років, мешканців Поділля з ЕГ різної тяжкості. До першої групи увійшли пацієнти з ЕГ II стадії, середній вік – (50,62±0,73) року, до другої групи – пацієнти з ЕГ, ускладненою хронічною серцевою недостатністю (ХСН), середній вік – (51,86±0,81) року. Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця. Поліморфізм гена КТ-1 (rs8046707) визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Концентрацію КТ-1 оцінювали з використанням методу імуноферментного аналізу.

**Результати та обговорення.** Серед чоловіків з ЕГ різної тяжкості статистично значуще частіше реєструються носії генотипів GA+AA – 65,00 % (n=65), ніж генотипу GG – 35,00 % (n=35) (p<0,05). Встановлено, що в носіїв будь-якого поліморфного варіанта гена КТ-1, чоловіків з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН на тлі ЕГ найчастіше трапляється концентрична ГЛШ. Водночас рівень КТ-1 у плазмі крові у хворих на ЕГ не тільки є вищим при більшій масі міокарда лівого шлуночка, а й асоційований з носійством певного варіанта кодувального гена. Зокрема, при ЕГ рівні концентрації КТ-1 у плазмі крові при ексцентричній ГЛШ статистично значуще більші в носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 (p<0,05). При ЕГ з ХСН, незалежно від поліморфізму гена КТ-1, концентрація цього пептиду в плазмі крові при різних варіантах ГЛШ вища, ніж у хворих на ЕГ II стадії (p<0,05).

**Висновки.** Таким чином, у чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ з ХСН, носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1, статистично значуще частіше траплялася концентрична ГЛШ. Чоловіки з ЕГ II стадії, носії генотипів GA+AA, мають статистично значуще вищий рівень КТ-1 у плазмі крові при концентричній ГЛШ (p<0,05). У разі розвитку ХСН на тлі ЕГ рівень КТ-1 у плазмі крові при носійстві будь-якого варіанта кодувального гена вищий, ніж при ЕГ II стадії.

**Ключові слова:** гіпертрофія лівого шлуночка, есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, кардіотрофін-1.

Згідно із сучасними уявленнями, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вважають реакцією на перевантаження тиском та збільшення напруження стінки шлуночків, тобто компенсаторним механізмом, що дозволяє підтримувати нормальну функцію серця і серцево-судинної системи загалом. Низка досліджень продемонстрували, що розвиток ГЛШ унаслідок есенціаль-

ної гіпертензії (ЕГ) збільшує серцево-судинну захворюваність та смертність, тобто ГЛШ є важливим фактором ризику, ніж рівень артеріального тиску (АТ), вік, високий рівень холестерину [4]. Окрім цього, ГЛШ є потужним предиктором несприятливих серцево-судинних наслідків підвищення АТ і є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності та інших ускладнень [1].

Матохнюк Марина Олександрівна, асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2  
E-mail: [marina.s.a8604@gmail.com](mailto:marina.s.a8604@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2022 р.

Згідно із сучасними рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (ASE), Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії щодо оцінювання розмірів камер лівого шлуночка (ЛШ), геометричну модель ЛШ оцінюють за індексом маси міокарда ЛШ та відносною товщиною стінки. Визнано чотири основні типи ГЛШ: нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, концентрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія [2].

Нещодавні дослідження показали, що кардіотрофін-1 (КТ-1) є активним індуктором та здатний сприяти розвитку гіпертрофії серця і ригідності судин при ЕГ та серцевій недостатності [5]. Це може відносити КТ-1 до одного із найперспективніших біомаркерів згаданих процесів за критеріями, які передбачають взаємозв'язок між його експресією в міокарді та рівнем у крові, зв'язок між концентрацією в крові та змінами структурних і функціональних параметрів серця [9]. Цей пептид – цитокін із сімейства інтерлейкінів-6, який продукується кардіоміоцитами і серцевими фібробластами в ситуаціях біохімічного стресу та під впливом гуморальних факторів. Після секреції він взаємодіє зі своїм рецептором, який є гетеродимером, утвореним глікопротеїном-130 і рецептором фактора інгібування лейкемії (LIF), активуючи різні сигнальні шляхи, що призводить тим самим до дисфункції кардіоміоцитів. Низкою досліджень встановлено, що концентрація КТ-1 у плазмі крові в пацієнтів з ЕГ більша порівняно з особами з нормальним АТ, також рівень КТ-1 у плазмі крові вищий у пацієнтів з ГЛШ, ніж у пацієнтів без ГЛШ. На сьогодні цей пептид вважається універсальним регулятором кардіального ремоделювання [6, 10].

**Мета роботи** – поліпшити діагностику ремоделювання лівого шлуночка у хворих з есенціальною гіпертензією шляхом визначення концентрації кардіотрофіну-1 у плазмі крові в носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіну-1 (rs8046707).

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 100 чоловіків віком 40–60 років, мешканців Подільського регіону України. З них 50 хворих на ЕГ II стадії, середній вік ( $50,62 \pm 0,73$ ) року, та 50 чоловіків з ЕГ, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ІІА стадії, середній вік ( $51,86 \pm 0,81$ ) року. Стадії ЕГ верифікували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства фахівців з гіпертензії. Усі хворі спостерігалися та

перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України і Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України з грудня 2017 р. до липня 2018 р.

Критерії вилучення з дослідження: підтверджена вторинна АГ, хвороби системи крові, хронічне захворювання легень, ендокринні захворювання, наявність порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD менше 60 мл/хв), печінки, дані анамнезу та за документами про перенесені ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), симптоми клінічно значущих (стабільна стенокардія III–IV функціонального класу) або нестабільних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), анамнестичні вказівки на ІХС, розвиток якої передував виникненню ЕГ. Відсутність цих захворювань встановлювали за допомогою збору скарг, результатів проведеного об'єктивного та загальноклінічного обстеження (в тому числі проведення, в разі необхідності, діагностики ІХС), а також детального аналізу амбулаторних карт.

Поліморфізм гена КТ-1 (rs8046707) визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Генотипування гена КТ-1 проводили спільно з НДІ ГІОРПФ Полтавського державного медичного університету.

Концентрацію КТ-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору реактивів виробництва RayBiotech, Inc (США) методом імуноферментного аналізу на стриповому імуноферментному аналізаторі Humareader single (Німеччина).

Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця. Реєстрацію ЕКГ проводили за загальноприйнятою методикою, у 12 стандартних відведеннях. АТ вимірювали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ та ESC/ESH, ACC/AHA, ISH (2016–2021). Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням пакета програм Statistica 10.0. Усі тести були двобічними, відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі досліджено розподіл генотипів гена КТ-1 у чоловіків з ГЛШ та ХСН на тлі ЕГ. Частота розподілу генотипів гена КТ-1 (rs8046707) серед чоловіків віком 40–60 років, мешканців Подільського регіону України, хворих на ЕГ різної тяжкості, відповідала рівновазі Харді – Вайнберга. У зв'язку з малою чисельністю носіїв генотипу АА було об'єднано гетерозигот

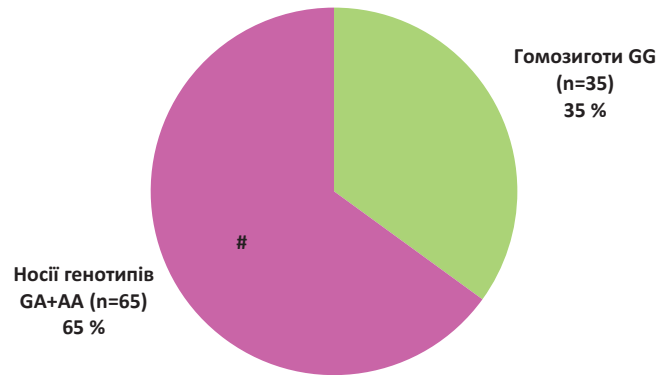


Рис. 1. Розподіл частот генотипів гена КТ-1 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, з ГЛШ на тлі ЕГ. # – різниця статистично значуща порівняно з групою носіїв генотипу GG.

GA гена КТ-1 та гомозигот GG у спільну групу – носіїв генотипів GA+AA.

Такий перерозподіл (рис. 1) дозволив з'ясувати поширення окремих варіантів генотипу гена КТ-1 у дослідженій популяції хворих на ЕГ, мешканців Подільського регіону України. Встановлено, що у хворих на ЕГ частота реєстрації носіїв генотипів GA+AA була вищою, ніж гомозигот GG ( $p < 0,05$ ). У дослідженні, проведеному S.Z. Lutz, O. Franck та співавторами в німецькій популяції, виявлено, що серед мешканців Німеччини генотип GA трапляється найчастіше [8]. Як у німецькій, так і в українській популяціях генотип AA визначають найрідше.

Наступним кроком стало дослідження частоти виявлення різних генотипів гена КТ-1 у чоловіків з ГЛШ на тлі ЕГ та при її ускладненні ХСН. Виявлено, що в групі з ХСН статистично значуще частіше трапляються носії генотипів GA+AA, ніж гомозиготи GG гена КТ-1 (рис. 2).

Вважається, що розвиток певного фенотипу ГЛШ має складне генетичне підґрунтя, яке, ймовірно, є взаємодією кількох генів з навколишнім середовищем [10, 12]. Під час аналізу частоти розподілу типів ГЛШ у пацієнтів з ЕГ встановлено,

що в чоловіків з ЕГ різної тяжкості концентрична ГЛШ (КГЛШ) спостерігалася в 72 (72 %) осіб, а ексцентрична ГЛШ (ЕГЛШ) – у 28 (28 %) хворих ( $p < 0,05$ ). Відповідно, в пацієнтів з ЕГ II стадії, носіїв генотипу GG гена КТ-1, у 16 (72,73 %) осіб реєструвалася КГЛШ та у 6 (27,27 %) – ЕГЛШ ( $p < 0,05$ ), у носіїв генотипів GA+AA – у 22 (78,57 %) осіб реєструвалася КГЛШ та у 6 (21,43 %) – ЕГЛШ ( $p < 0,05$ ). У чоловіків з ускладненою ЕГ серед гомозигот GG гена КТ-1 у 8 (61,54 %) чоловіків реєструвалася КГЛШ та у 5 (38,46 %) осіб – ЕГЛШ ( $p < 0,05$ ). У носіїв генотипів GA+AA КГЛШ траплялася у 26 (70,27 %) осіб, а ЕГЛШ – в 11 (29,73 %) осіб ( $p < 0,05$ ; табл. 1).

Встановлено, що в чоловіків з ЕГ різної тяжкості при носійстві будь-якого поліморфного варіанта гена КТ-1 частіше трапляється КГЛШ, ніж ЕГЛШ. Тому наступним кроком дослідження стало визначення змін концентрації КТ-1 у плазмі крові в осіб з ЕГ при різних типах ГЛШ. За даними літератури, концентрація КТ-1 у плазмі крові позитивно корелює зі збільшенням маси міокарда ЛШ та зростає за наявності ГЛШ та ХСН у пацієнтів з ЕГ [7, 12]. Надмірна концен-

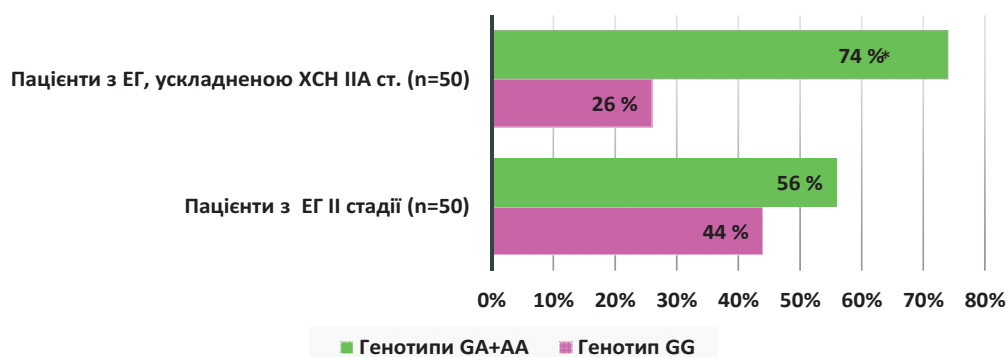


Рис. 2. Розподіл частоти генотипів гена КТ-1 у чоловіків з ГЛШ на тлі ЕГ різної тяжкості. \* – різниця показників статистично значуща ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з генотипом GG у межах групи.

Таблиця 1

## Типи ГЛШ у пацієнтів з ЕГ – носіїв поліморфних варіантів гена КТ-1

Група	Генотип GG		Носії алелі А		p*
	КГЛШ	ЕГЛШ	КГЛШ	ЕГЛШ	
	1	2	3	4	
3 ЕГ II стадії (n=50)	72,73 % (n=16)	27,27 % (n=6)	78,5 % (n=22)	21,4 % (n=6)	P <sub>2-1</sub> P <sub>4-1</sub> P <sub>3-2</sub> P <sub>4-3</sub>
3 ускладненою ЕГ (n=50)	61,54 % (n=8)	38,46 % (n=5)	70,27 % (n=26)	29,73 % (n=11)	P <sub>2-1</sub> P <sub>4-1</sub> P <sub>3-2</sub> P <sub>4-3</sub>
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

\* – різниця показників статистично значуща при p<0,05.

трація КТ-1 у плазмі крові пов'язується з підвищеною експресією колагену в результаті фіброзу міокарда у пацієнтів з ЕГ та серцевою недостатністю [5, 12]. За даними М.Ю. Колесника, КТ-1 відображає ранні етапи структурної перебудови міокарда, а його елевация відбувається ще до формування гіпертрофії [3]. А в метааналізі Kangxing Song і співавтори показали, що пацієнти з ЕГ, ГЛШ, а також серцевою недостатністю мають вищі рівні КТ-1, порівняно з контрольною групою. Таким чином, КТ-1, на думку дослідників, може характеризувати тяжкість перебігу хвороби серця у хворих на ЕГ [11].

Під час статистичного аналізу виявлено, що концентрація КТ-1 у плазмі крові у пацієнтів з ЕГ різної тяжкості не залежить від типу ГЛШ. Встановлено, що рівень КТ-1 у плазмі крові в осіб з ЕГ та КГЛШ (n=72) дорівнює (289,89±10,70) пг/мл, а з ЕГЛШ (n=28) – (300,50±14,20) пг/мл (p>0,05).

Як відомо, при КГЛШ у хворих коронарні ускладнення виникають частіше, ніж розвиток систолічної дисфункції, тобто характеризуються несприятливим прогнозом [4]. Враховуючи прогностичне значення ГЛШ у хворих з ЕГ різних стадій, було досліджено рівні КТ-1 при різних ступенях ГЛШ (табл. 2).

Таблиця 2

## Рівні концентрації КТ-1 у плазмі крові в чоловіків з ЕГ II стадії та ЕГ з ХСН, при різних типах гіпертрофії ЛШ, носіїв різних варіантів гена КТ-1

Група	Рівень КТ-1 у гомозигот GG, пг/мл	Рівень КТ-1 у носіїв генотипів GA+AA, пг/мл	p<0,05
3 ЕГ II стадії та КГЛШ (n=38)	202,28±9,36 (n=16) (1)	271,71±15,99 (n=22) (5)	P <sub>5-1</sub>
3 ЕГ II стадії та ЕГЛШ (n=12)	222,07±20,03 (n=6) (2)	269,27±7,30 (n=6) (6)	–
3 ускладненою ЕГ та КГЛШ (n=34)	335,97±7,34 (n=8) (3)	360,39±7,34 (n=26) (7)	–
3 ускладненою ЕГ та ЕГЛШ (n=16)	301,74±52,79 (n=5) (4)	355,87±17,20 (n=11) (8)	P <sub>8-4</sub>
p<0,05	P <sub>1-3</sub> ; P <sub>1-4</sub> ; P <sub>2-3</sub> ; P <sub>2-4</sub>	P <sub>7-5</sub> ; P <sub>8-5</sub> ; P <sub>7-6</sub> ; P <sub>8-6</sub>	

\* – різниця показників статистично значуща при p<0,05.

Визначено, що у хворих на ЕГ II стадії рівні концентрації КТ-1 у плазмі крові при ЕГЛШ статистично значуще більші в носіїв генотипів GA+AA гена КТ-1 ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН, як у гомозигот GG, так і носіїв генотипів GA+AA, рівні КТ-1 у плазмі крові при різних варіантах гіпертрофії ЛШ статистично значуще вищі, ніж у хворих на ЕГ II стадії ( $p < 0,05$ ). Тобто, рівень КТ-1 у плазмі крові при ЕГ асоційований не тільки зі збільшенням маси міокарда ЛШ, а й з особливостями його ремоделювання (типами ремоделювання).

На нашу думку, рівень КТ-1 у плазмі крові можна розглядати як маркер-кандидат для ранньої діагностики ремоделювання міокарда, однак бажано враховувати, що при ЕГ II стадії концентрація КТ-1 у плазмі крові може різнитися в носіїв поліморфних варіантів кодувального гена.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, збір матеріалу, огляд літератури, опрацювання даних, статистичне опрацювання результатів – М.М., Г.П., С.Ф., О.Л.; формулювання висновків, редагування тексту статті – В.Ж.*

## Література

1. Бондар В.М., Чернишова К.С. Особливості кардіореомделювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2016. № 1. С. 52–60.
2. Коваленко В.М., Сичов О.С., Долженко М.М. та ін. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. *Webcardio.org*. 2016. URL: <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhocardiografichnojiotsinkydiastolichnojiifunksiji-livogho-shlunochka.aspx>.
3. Колесник М.Ю. Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіну-1 та анексину v в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т. 5, № 1 (49). С. 110–115.
4. Стрільчук Л.М. Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка з дилатацією його порожнини та без неї: відмінності клінічних, лабораторних та інструментальних показників. *Практикуючий лікар*. 2017. № 2. С. 5–7.
5. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A, Gallego I, Brugnolaro C, Díez J. Cardiostrophin-1 in hypertensive heart disease. *Endocrine*. 2012;42:9-17. doi:10.1007/s12020-012-9649-4.
6. López N, Díez J, Fortuño MA. Differential hypertrophic effects of cardiostrophin-1 on adult cardiomyocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Molecular and Cellular Cardiol*. 2006;41(5):902-13. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.03.433.
7. López-Yoldi M, Stanhope KL, Garaulet M, Chen XG, Marcos-Gómez B, Carrasco-Benso MP, Santa Maria EM, Escoté X, Lee V, Nunez MV, Medici V, Martínez-Ansó E, Sáinz N, Huerta AE, Laiglesia LM, Prieto J, Martínez JA, Bustos M, Havel PJ, Moreno-Aliaga MJ. Role of cardiostrophin-1 in the regulation of metabolic circadian rhythms and adipose core clock genes in mice and characterization of 24-h circulating CT-1 profiles in normal-weight and overweight/obese subjects. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2017;31:1639-49. doi: 10.1096/fj.201600396RR.
8. Lutz S, Franck O, Böhm A, Machann J, Schick F, Machicao F, Fritsche A, Häring H, Staiger H. Common genetic variation in the human CTF1 locus, encoding cardiostrophin-1, determines insulin sensitivity. *PLoS One*. 2014; 9(7):e100391. doi:10.1371/journal.pone.0100391.
9. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagnosis and Ther*. 2020;10(2):296-304. doi:10.21037/cdt.2019.09.10.
10. Pemberton C, Raudsepp S, Yandle T, Cameron VA, Richards AM. Plasma cardiostrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res*. 2005;68:109-17. doi:10.1016/j.cardiores.2005.05.014
11. Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiostrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: A meta-analysis. *J Clin Hypertension*. 2014;16:686-92. doi:10.1111/jch.12376.
12. Pemberton C, Raudsepp S, Yandle T, Cameron VA,

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в чоловіків з есенціальною гіпертензією II стадії та есенціальною гіпертензією з хронічною серцевою недостатністю, носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіну-1, статистично значуще частіше траплялася концентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

2. Рівень кардіотрофіну-1 у плазмі крові в чоловіків з есенціальною гіпертензією II стадії, носіїв генотипів GA+AA, статистично значуще вищий при концентричній гіпертрофії лівого шлуночка ( $p < 0,05$ ).

3. При есенціальній гіпертензії, що ускладнилася хронічною серцевою недостатністю, концентрація кардіотрофіну-1 у плазмі крові при носійстві будь-якого варіанта кодувального гена вища, ніж при есенціальній гіпертензії II стадії.

- Richards AM. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res.* 2005;68:109-17. doi:10.1016/j.cardiores.2005.05.014.
13. Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: A meta-analysis. *J Clin Hypertension.* 2014;16:686-92. doi:10.1111/jch.12376.
14. Watanabe T, Konii H, Sato K. Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J.* 2018;1(1):94-105. doi:10.3390/j1010010.

### **Cardiotrophin-1 as a possible marker of myocardial remodeling in patients with essential hypertension, carrying polymorphic variants of the coding gene**

**M.O. Matokhnyuk, H.O. Palagniuk, S.V. Franchuk, V.M. Zhebel**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**The aim** – to improve the diagnosis of left ventricular remodeling in patients with essential hypertension (EH) by determining the concentration of cardiotrophin-1 (CT-1) in plasma in carriers of polymorphic variants of the CT-1 gene (rs8046707).

**Materials and methods.** The study included 100 men aged 40–60, residents of Podillya with EH of varying severity. The first group included patients with stage II EH with a mean age of  $50.62 \pm 0.73$  years, and the second group included patients with EH complicated by chronic heart failure (CHF) with a mean age of  $51.86 \pm 0.81$  years. Structural and functional parameters of the myocardium were evaluated using ultrasound of the heart. Polymorphism of the CT-1 gene (rs8046707) was determined by the polymerase chain reaction method. Determination of the concentration of CT-1 was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis of the results was performed using the software package Statistica 10.0. All tests were bilateral, statistically significant differences were considered at  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** Carriers of GA+AA genotypes – 65.00 % ( $n=65$ ) are significantly more often registered in men with EH of different severity than in GG genotype – 35.00 % ( $n=35$ ) ( $p < 0.05$ ). It was found that in carriers of any polymorphic variant of the CT-1 gene, men with left ventricular hypertrophy (LVH) and chronic heart failure on the background of EH, concentric left ventricular hypertrophy (LVH) is most common. At the same time, the plasma level of CT-1 in EH is not only higher at higher left ventricular myocardial mass, but is also associated with the carrier of a certain variant of the coding gene. In particular, at EH the level of plasma concentration of CT-1 in eccentric left ventricular hypertrophy (ELVH) is probably higher in carriers of GA+AA genotypes of CT-1 gene ( $p < 0.05$ ). In EH with CHF, regardless of the polymorphism of the CT-1 gene, the concentration of this peptide in blood plasma in different variants of LV hypertrophy is higher than in patients with EH stage II ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Thus, concentric LVH was significantly more common in men with EH stage II and EH with CHF carriers of polymorphic variants of the CT-1 gene. Men with stage EH II carriers of GA+AA genotypes had significantly higher levels of CT-1 in blood plasma with concentric LV hypertrophy ( $p < 0.05$ ). In the case of the development of chronic heart failure on the background of EH, the level of CT-1 in blood plasma when carrying any variant of the gene encoding it is higher than in EH stage II.

**Key words:** left ventricular hypertrophy, essential hypertension, chronic heart failure, cardiotrophin-1.

# Порівняльна характеристика проксимального і дистального трансрадіальних доступів у клінічній практиці

С.В. Сало, О.В. Левчишина, А.Ю. Гаврилишин, С.С. Шпак

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

За понад 30 років існування в інтервенційній кардіології судинних доступів, а саме проксимального і дистального трансрадіального, та накопичення знань щодо їхніх переваг і недоліків, досі залишаються питання щодо застосування кожного з них у різних клінічних ситуаціях. Огляд літератури присвячений порівнянню проксимального і дистального трансрадіального судинних доступів. Незважаючи на домінування проксимального трансрадіального доступу у всьому світі, що пов'язано з меншою кількістю ймовірних ускладнень та більшим комфортом для пацієнта порівняно з трансфеморальним, усе більше даних з'являється про переваги саме дистальної пункції променевої артерії. Нерідко ендovasкулярний хірург стикається з неможливістю проведення втручання ще на етапі доступу через такі фактори, як неуспішність пункції, оклюзія променевої артерії, складнощі при проходженні інструментарієм обраним доступом або малий досвід, що далі частіше за все супроводжується зміною доступу на контралатеральну променеву артерію або феморальну пункцію. Власний досвід, вивчення зарубіжної літератури та клінічних досліджень у порівнянні цих двох доступів дали нам можливість згрупувати та проаналізувати отримані нами дані і зробити висновок щодо доцільності й безпечності того чи іншого артеріального доступу.

**Ключові слова:** історія кардіології, артеріальний доступ, оклюзія променевої артерії, трансрадіальний доступ, кровопостачання кисті.

**В**ибір судинного доступу залежить не тільки від переваг його над іншими, а й від можливості його виконання в кожному конкретному випадку. Шість років тому відзначали ювілей – 30 років з моменту виконання першого трансрадіального доступу (ТРД), здійсненого Lucien Samraeu у 1986 р. Цікаво, що ще до цього моменту в інтервенційній кардіології відбулося немало важливих відкриттів. Це і лазерна реканалізація хронічної оклюзії правої коронарної артерії у 1983 р., і перша атеректомія поверхневої феморальної артерії ротаблатаром у 1985 р. Усі ці втручання та загалом більшість на той ранній час виконувалися трансфеморально або трансбрахіально, і доступу через проксимальну чи дистальну частину променевої артерії знадобилося кілька десятиків років, щоб справедливо посісти своє місце.

На сьогодні ТРД отримав ІА клас рекомендацій у виборі доступу пацієнтам з гострим коронарним синдромом згідно з Європейським протоколом з ревааскуляризації міокарда [1]. ТРД уперше був використаний саме в інтервенційній кардіології, але на теперешній час уже багато інших ендovasкулярних хірургів усе більше ним користуються: інтервенційна неврологія, інтервенційна радіологія, в анестезіології як пері- та післяопераційний інвазивний моніторинг артеріального тиску [2]. У кардіології Lucien Samraeu був першим, хто провів діагностичну коронарографію як проксимальним, так і дистальним трансрадіальним доступом (ДТР). А вже першість у процедурах ангіопластики та стентування належить F. Kiemeneij на початку 1990-х років [3].

Однак є згадки, що ще в далекому 1948 р. доктор Bruce Radner запропонував ДТР доступ для



проведення аортографії [4]. При цьому цікаво, що як і Werner Forssman у 1929 р. провів свій експеримент з катетеризації власного серця, так і Bruce Radner випробував ДТР доступ на собі. До L. Samreau проводив ангиографію трансрадіально у 1970 р. у Франції доктор Michel Bertrand, однак тільки хірургічним способом, шляхом артеріальної секції проксимальної частини *arteria radialis* на кілька сантиметрів дистальніше від місця звичної секції плечової артерії [5]. Процедура була завершена накладанням швів на судину. Таким чином він провів до 100 операцій та відзначив, що в жодному випадку не спостерігалася ішемія кисті. Більше того, навіть зберігалася пульсація на променевої артерії. Серед перших 100 пацієнтів L. Samreau коронарографія була успішною у 88 осіб, 10 хворим не вдалося провести пункцію променевої артерії та 2 пацієнтам не вдалося селективно катетеризувати коронарні артерії.

Незважаючи на те, що ДТР доступ є безпечнішим та комфортнішим для пацієнта, інтервенційні кардіологи все ж досі вважають його складним у проведенні та обмеженим лише коронарографією.

В Україні першим закладом, в якому запровадили в інтервенційних втручаннях трансрадіальний доступ, був Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України [6]. Сьогодні однією з провідних тем інституту є запровадження ДТР доступу для реканалізації хронічних оклюзій променевої артерії. Таким чином, у випадках оклюзії променевої артерії коронарографія дистальним доступом стає не тільки діагностичною, а й лікувально-діагностичною процедурою [7].

Активно ДТР доступ почали використовувати після 2020 р., і вже за два минулі роки застосували в більш як 700 пацієнтів, з яких близько у 300 проведено стентування. Тобто, згідно з європейськими кваліфікаційними вимогами, наш центр повністю відповідає сучасним критеріям якості надання інтервенційних послуг. Загалом, питання щодо необхідної кількості виконаних пункцій артерії, яка дозволяє вважати оператора здатним це робити безпечно, досі дискутується. Можливо, це пов'язано з обмеженою кількістю досліджень щодо ДТР доступу. Однак, якщо ми проаналізуємо, наприклад, криву навченості пункціям дистальної частини променевої артерії, яка була досліджена J.W. Roh та Y. Kim [8], то частота успішних пункцій у 1000 пацієнтів у молодих операторів сягала 94 %. При цьому спроби проколу та час на заведення інтродюсера зменшувалися пропорційно до кількості виконаних втручань.

Графічно крива частоти вдалих спроб зростала до перших 200 пацієнтів, та надалі мала більш-менш стабільний вигляд. Предикторами невдачі в

цьому дослідженні були жіноча стать і систолічний артеріальний тиск менше 120 мм рт. ст. Ці фактори можна пояснити з анатомічної точки зору. Жінки мають менший діаметр дистальної частини променевої артерії, ніж чоловіки, а саме  $(2,40 \pm 0,53)$  проти  $(2,65 \pm 0,46)$  мм ( $p < 0,016$ ) ангиографічно та  $(2,5 \pm 0,5)$  проти  $(2,6 \pm 0,5)$  мм при ультразвуковому дослідженні ( $p < 0,08$ ) [9, 10]. Цікаво, що аналогічно з розумінням кривої успішності пункції проксимальної частини променевої артерії можемо аналізувати й дистальну пункцію. Тобто, щоб вважатися досвідченим оператором, необхідно виконати 200 пункцій дистальної та 50 пункцій проксимальної частини променевої артерії [11].

Цікаво, що С. Spaulding та співавтори [12] також проаналізували криву успішності теж з проксимального, але вже лівостороннього доступу та показали, що кількість невдач сягала 14 % при застосуванні в перших 80 пацієнтів, тоді як після 100 пацієнтів цей показник падав до 2 %.

В іншому дослідженні, яке було опубліковано у 2021 р., рівно через 4 роки після публікації F. Kiemeneij щодо успішності пункції на рівні 89,0 % [13], було показано, що ДТР доступ у пацієнтів з гострим коронарним синдромом не тільки можливий, а й може бути успішним у 92,8 % випадків [14]. Також важливо зауважити, що в одному з визначних досліджень щодо порівняння трансрадіального і трансфеморального доступу – RIVAL (Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) – не було жодного оператора, який зробив би менше 50 трансрадіальних пункцій [15]. Можливо, як уже зазначалося раніше, одна з причин різниці щодо навченості проксимальній та дистальній пункції в тому, що розмір дистальної частини менший.

Однак це теж дискусійне питання, тому що, за даними Y. Kawamura та співавторів [16], дійсно, анатомічно проксимальна частина сягає в діаметрі  $(3,34 \pm 0,53)$  мм, а дистальна –  $(2,99 \pm 0,60)$  мм. Проте щодо інструментарію, то обидва доступи можливі для використання як 6F (2,22 мм), так і 7F (2,55 мм). Для стандартної інтервенційної кардіології цих параметрів загалом достатньо, чого не скажеш про більшість нейроінтервенцій, де наприклад процедура тромбоекстракції потребує від 8F.

Анатомічно кровопостачання кисті відбувається з двох артеріальних басейнів: променевої та ліктьової артерії. У ділянці передньої поверхні зап'ястка променева артерія залягає між сухожиллями м'язів *flexor carpi radialis et brachioradialis*, саме в цій ділянці вона проходить найбільш поверхнево, що і є типовим місцем для виконання артеріальної пункції. Далі артерія прямує під сухожилля *extensor pollicis longus* та проходить у «анато-

Таблиця 1

**Діаметр променевої та ліктьової артерії на рівні зап'ястка при замкненому та незамкненому типі кровопостачання кисті, мм**

Артерія	Замкнута поверхнева ліктьова дуга		Незамкнута поверхнева ліктьова дуга	
	Справа	Зліва	Справа	Зліва
Променева	3,1±0,2	3,1±0,2	2,6±0,3	2,7±0,2
Ліктьова	2,5±0,2	2,6±0,1	2,6±0,2	2,6±0,2

мічній табакерці» під гілками поверхневих розгалужень променевого нерва. Тобто місце потенційної пункції при дистальному доступі більш безпечне щодо можливої ішемії кисті порівняно з проксимальним, оскільки променева артерія встигає віддати кілька гілок до *a. ulnaris*. Закінчується артерія формуванням *arcus palmaris profundus*, яка анастомозує з *arcus palmaris superficialis* від ліктьової артерії. У 42 % випадків артеріальні дуги можуть бути замкненими, при цьому на лівій кінцівці дещо частіше, ніж на правій. У 2004 р. V.P. Fazan та співавтори дослідили діаметри променевої та ліктьової артерії, результати представлені в *табл. 1* [17].

Маючи власний досвід більше 700 пацієнтів з дистальним доступом, хочемо відзначити, що запорукою успішної пункції є анатомічно правильне розміщення кисті. Вона повинна бути в положенні пронації із заведенням великого пальця та трохи зігнута в променево-зап'ястковому суглобі, як представлено на *рис. 1–3*.

Щодо ускладнень, то, наприклад, на думку F. Kiemeneij, найчастішим ускладненням ГРД є оклюзія променевої артерії, а найзагрозливішим – внутрішньогрудна кровотеча внаслідок перфорації хребтової артерії при проходженні гідрофільним провідником. Ускладнення проксимальної пункції

описані в літературі та добре вивчені. У великому дослідженні, проведеному у період 1996–2015 рр., із загальною кількістю 31 345 пацієнтів, частота оклюзії променевої артерії варіює в межах 1–33 %. Майже такі ж дані – 0,8–38 % – наведено й у інших дослідженнях [18–22].

Щодо дистального доступу, то існує кілька метааналізів та систематичних оглядів щодо ускладнень, які при цьому виникають. Так, одне з найбільших досліджень, проведених E.A. Coomes, показує, що серед загальної кількості пацієнтів з ГТР доступом, частота ускладнень сягає 2,4 % серед загальної кількості 4209 пацієнтів [23], в яких оклюзія променевої артерії спостерігалася тільки в 1,7 % із 2003 випадків.

У 2018 р. Європейська асоціація кардіоторакальної хірургії визначила вибір радіальної артерії як шунта як клас рекомендацій IB [25], що в недалекому майбутньому буде дуже проблематично, оскільки більшість процедур коронарографії проводять трансрадіальним шляхом і оклюзія променевої артерії, як найчастіше ускладнення, зробить неможливою цю опцію для кардіохірургів. У загрозовому положенні опиняються також пацієнти, які є потенційними кандидатами для проходження гемодіалізу, адже

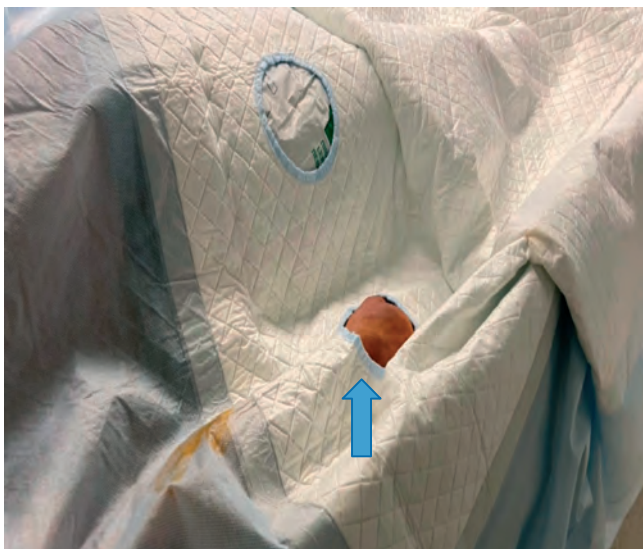


Рис. 1. Кисть у положенні пронації.



Рис. 2. Пункція променевої артерії дистальним доступом.



Рис. 3. Заведення провідника в променево артерію.

аналогічно радіальну артерію неможливо буде використовувати.

У більшості досліджень для діагностики оклюзії використовували ультразвукове дослідження, тому що ізольовано пальпаторне визначення пульсації може призвести до гіпердіагностики цього ускладнення [26]. Та навіть збережена пульсація не свідчить про прохідність артерії, адже за рахунок колатералей вона може зберігатися в 70 % випадків [27, 28]. Особливо важливо пам'ятати про це ускладнення в тому випадку, коли після діагностичної коронарографії потрібна пауза в кілька днів для підготовки до повторного інтервенційного втручання, необхідного для контролю або стентування. Пам'ятаємо, що спонтанна реоклюзія радіальної артерії можлива після першого місяця від втручання і реєструється у 10–65 % випадків [29]. Існують спостереження, в яких показано, що за 10 років, починаючи з 2008 до 2018 р., кількість випадків оклюзії променевої артерії при проксимальній пункції зменшилася з 7 до 4 % [30]. Загалом це стало можливим завдяки вдосконаленню інтервенційного інструментарію, а саме зменшенню розміру обладнання та запровадженню гідрофільних провідників.

Одним із останніх досліджень щодо вивчення ускладнень у порівнянні двох доступів є DISCO RADIAL (дистальний радіальний проти проксимального доступу) [31]. Оператори, які проводили це дослідження, вільно володіли методикою проксимальної пункції та виконали щонайменше 100 пункцій дистально. Критеріями вилучення були пацієнти на гемодіалізі, гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, черезшкірне коронарне втручання при хронічних оклюзіях коронарних артерій. Загалом увійшло 1307 пацієнтів, з них 657 у групі проксимального та 650 у групі дистального

доступів. Кількість невдалих спроб пункції та заміна на контралатеральну артерію в обох групах становила 23 при проксимальному та 48 при дистальному доступі. Кінцевою точкою дослідження було вивчення частоти випадків оклюзії променевої артерії шляхом дуплексного ультразвукового дослідження в період 8–48 год післяопераційно. Вторинними кінцевими точками були успішне заведення інтродюсера, час затрачений на процедуру, кровотечі тощо.

Згідно з результатами цього дослідження, частота оклюзії при проксимальному доступі становила 0,81 %, а при дистальному – 0,34 % ( $p=0,45$ ). Спазм променевої артерії був частішим при ДТР доступі, ніж при проксимальному трансрадіальному (ПТР) (5,4 % проти 2,7 %;  $p=0,015$ ). Больові відчуття при заведенні інструментарію були однаковими в обох групах. Середній час гемостазу становив 180 хв при ПТР та 153 хв при ДТР доступах. Жодної значущої різниці щодо частоти післяопераційних кровотеч не відзначено.

Як показано в дослідженні, ДТР доступ потребує менше часу для гемостазу, що є дуже важливим для профілактики оклюзії променевої артерії, адже час гемостазу, за даними одного з досліджень, був найбільш вагомим фактором ризику оклюзії променевої артерії [32]. До цього також проводили рандомізовані дослідження з вивчення різниці між частотою оклюзій при двох доступах. Наприклад, ретроспективне дослідження, проведене G. Tsigkas [33], за участю 796 пацієнтів показало статистично значуще меншу частоту виникнення оклюзії при застосуванні доступу ДТР, ніж ПТР: 3,7 % проти 7,9 % ( $p=0,014$ ). Проте частота успішної імплантації інтродюсера була значно меншою при дистальному доступі: 78,7 % проти 94,8 % ( $p<0,001$ ). Час гемостазу при дистальній пункції був на 60 хв менший. Ці та інші дослідження з порівняння доступів представлені в *табл. 2*.

Цікаво, що, незважаючи на достатньо тривалий термін застосування дистального доступу, тільки одне дослідження стосувалося вивчення функції кисті та можливих нервових або сухожилкових пошкоджень у післяопераційний період – RATATOUILLE study [35]. Обґрунтуванням для цього дослідження було те, що, з огляду на менший розмір дистальної частини променевої артерії, вірогідна кількість пробних пункцій буде більшою, а отже, ризик пошкодження нервів і сухожилля набагато вищий. Слід зауважити, що гематома, набряк або оклюзія променевої артерії також можуть окремо мати негативний вплив на моторику кисті.

Усі оператори в цьому дослідженні мали досвід більше 50 пункцій. Загалом дослідження охопило 321 пацієнта. Функцію кисті оцінювали за

Таблиця 2

**Дослідження, в яких вивчали виникнення оклюзій променевої артерії після чрезшкірних втручань**

Дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Проксимальний доступ	Дистальний доступ	p
DISCO RADIAL [33]	2022	1307	0,81 %	0,34 %	p=0,45
E.A. Coomes та співавт. [23]	2020	2003	–	1,70 %	p=0,015
G. Tsigkas та співавт. [33]	2022	796	7,90 %	3,70 %	p=0,014
G. Eid-Lidt та співавт. [34]	2021	282	5,60 %	0,70 %	p=0,002

допомогою опитувальників DASH, Levine – Katz, тесту Semmes Weinstein Monofilaments та опитувальника з приводу самовідчуття роботи кисті в повсякденному житті. Контрольними датами були 1, 6 та 12 місяців після операції. Згідно з отриманими результатами, дистальний трансрадіальний доступ не супроводжувався погіршенням жодного з функціональних показників. До того ж, у дослідженні також було відзначено меншу кількість оклюзій променевої артерії при застосуванні дистального доступу. Звичайно, існують певні рекомендації, запропоновані для зменшення ризиків оклюзії променевої артерії при проксимальному доступі як такому: патентний гемостаз [36], введення нітроглицерину перед видаленням інтродюсера [37], компресія іпсилатеральної ліктьової артерії під час гемостазу променевої тощо. Було проведено кілька досліджень, в яких вивчали кореляцію між тривалістю гемостазу та ризиком оклюзії. У 2011 р. дослідження Rancholy показало, що в разі тривалості гемостазу 6 год ризик оклюзії становить 12 %, у разі 2 год – 5,5 % [38]; у 2017 р. дослідження CRASOC: 7,9 % – у разі 4 год та 2,3 % – у разі 1 год 30 хв [39]. Однак, незважаючи

на всі методи профілактики, ризики залишаються високими.

**Підсумки**

На підставі даних літератури та спираючись на власний досвід можемо стверджувати, що кожен із судинних доступів можливий у роботі інтервенційного кардіолога. Проте порівнюючи обидва методи, дистальний трансрадіальний доступ на сьогодні є більш комфортним як для пацієнта, так і для оператора та корелює з меншою кількістю ускладнень, зокрема таких як оклюзія променевої артерії, кровотеча або спазм. Вибір артеріального доступу залежить від багатьох факторів: анатомічних, фізіологічних або клінічних. Тому в тих випадках, де це можливо, краще застосовувати дистальний трансрадіальний доступ. При цьому ми не повинні забувати про проксимальний трансрадіальний чи трансфеморальний доступи, вони мають своє місце і нішу, але якщо дистальна пункція можлива – потрібно цьому вчитися і застосовувати в рутинній клінічній практиці.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, збір матеріалу – С.С.; опрацювання матеріалу – О.Л., А.Г.; огляд літератури, написання тексту – С.Ш.*

**Література**

- 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) 2017. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Titano JJ, Patel RS. Transradial Access in Interventional Radiology. *Advances in Clin Radiology.* 2020;2:127-38. <https://doi.org/10.1016/j.yacr.2020.06.007>.
- Piers LH, Vink MA, Amoroso G. Transradial Approach in Primary Percutaneous Coronary Intervention: Lessons from a High-volume Centre. *Interv Cardiol.* 2016;11(2):88-92. <https://doi.org/10.15420/icr.2016.21:3>.
- Vorobcsuk A, Kónyi A, Aradi D, Horváth IG, Ungi I, Louvard Y, et al. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: Systematic overview and meta-analysis. *Amer Heart J.* 2009;158(5):814-21.
- Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Amer Heart J.* 2009;157(1):132-40.
- Panichkin YuV, Salo SV. Transradial access in patients with

- chronic coronary heart disease. *Praktychna medycyna*. 2003;9(1):98-9 (Ukrainian). Панічкін Ю.В., Сало С.В. Трансрадіальний доступ у пацієнтів із хронічною формою ішемічної хвороби серця. *Практична медицина*. 2003;9(1):98-9.
7. Застосування дистального трансрадіального доступу для реканалізації хронічних оклюзій променевої артерії. Сало С.В., Гаврилишин А.Ю., Левчишина О.В., Шпак С.С. *Укр журн серцево-судинної хірургії*. 2022. Т. 30, № 2. [https://doi.org/10.30702/ujcvsv/22.30\(02\)/SG024-6771УДК 616.13-008.64-089.844](https://doi.org/10.30702/ujcvsv/22.30(02)/SG024-6771УДК 616.13-008.64-089.844).
  8. Ji Woong Roh, Yongcheol Kim. The learning curve of the distal radial access for coronary intervention. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92742-7>.
  9. Norimatsu K, et al. Importance of measurement of the diameter of the distal radial artery in a distal radial approach from the anatomical snuffbox before coronary catheterization. *Heart Vessels*. 2019;34:1615-20.
  10. Kim Y, et al. Gender differences in the distal radial artery diameter for the snuffbox approach. *Cardiol J*. 2018;25:639-41.
  11. Warren T. Ball, Waseem Sharieff. Characterization of Operator Learning Curve for Transradial Coronary Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):336-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960864>
  12. Spaulding C, Lefevre T, Funck F, Thebault B, Chauveau M, Ben Hamda K, Chalet Y, Monsegu H, Tsocanakis O, Py A, Guillard N, Weber S. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39:365-70.
  13. Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (ldTRA) and interventions (ldTRI). *EuroIntervention*. 2017;13:851-7.
  14. Kim Y. et al. Feasibility of primary percutaneous coronary intervention via the distal radial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med*. 2021;36:S51-61.
  15. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-20.
  16. Numasawa Y, Kawamura A, Kohsaka S, Takahashi M, Endo A, Arai T, et al. Anatomical variations affect radial artery spasm and procedural achievement of transradial cardiac catheterization. *Heart Vessels*. 2014;29(1):49-57. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0324-3>
  17. Fazan VPS, Borges CT, de Silva JH, Caetano AG, Filho OAR. Superficial palmar arch: an arterial diameter study. *J. Anat*. 2004;204:307-11.
  18. Stella PR, Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. Incidence and outcome of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;40:156-8.
  19. Sanmartin M, Gomez M, Rumoroso JR, Sadaba M, Martinez M, Baz JA, Iniguez A. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70:185-9.
  20. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke Thomas M. Prevention of radial artery occlusion patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:335-40.
  21. Cubero JM, Lombardo J, Pedrosa C, Diaz Bejarano D, Sanchez B, Fernandez V, Gomez C, Vazquez R, Molano FJ, Pastor LF. Radial compression guided by mean artery pressure versus standard compression with a pneumatic device (RACOMAP). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:467-72.
  22. Kumar Chugh S, Chugh S, Chugh Y, Rao SV. Feasibility and utility of pre-procedural ultrasound imaging of the arm to facilitate transradial coronary diagnostic and interventional procedures (PRIMAFACIE-TRI). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:64-73.
  23. Coomes EA, Haghbayan H, Cheema AN. Distal transradial access for cardiac catheterization: A systematic scoping review. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2020;96:1381-9.
  24. Paper Ivo Bernat, Adel Aminian, Samir Pancholy. Best Practices for the Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Diagnostic Angiography and Intervention An International Consensus. *JACC: Cardiovasc interv*. 2019;12(22). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.043>
  25. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
  26. Hahalis G, Aznaouridis K, Tsigkas G. Radial Artery and Ulnar Artery Occlusions Following Coronary Procedures and the Impact of Anticoagulation: ARTEMIS (Radial and Ulnar ARTERy Occlusion Meta-AnalysIS) Systematic Review and Meta-Analysis. Originally published 23 Aug 2017. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005430>. *J Amer Heart Ass*. 2017.
  27. Kerawala CJ, Martin IC. Palmar arch backflow following radial forearm free flap harvest. *Brit J Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;41(3):157-60. [https://doi.org/10.1016/S0266-4356\(03\)00023-8](https://doi.org/10.1016/S0266-4356(03)00023-8).
  28. van Leeuwen MAH, Hollander MR, van der Heijden DJ, van de Ven PM, Opmeer KHM. The ACRA Anatomy Study (Assessment of Disability After Coronary Procedures Using Radial Access). Originally published 10 Nov 2017 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005753> *Circulation: Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005753.
  29. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S. Radial Artery Occlusion After Transradial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. Originally published 25 Jan 2016 <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002686>. *J Amer Heart Ass*. 2016;5:e002686.
  30. Bernat PI, Aminian A, Pancholy S. Best Practices for the Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Diagnostic Angiography and Intervention: An International Consensus. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12(22):2235-46. PMID: 31753298 DOI:10.1016/j.jcin.2019.07.043.
  31. Tsigkas G, Papageorgiou A. Distal or Traditional Transradial Access Site for Coronary Procedures: A Single-Center, Randomized Study Author links open overlay panel. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.037> *JACC: Cardiovasc Interv*. 2022;15(1): 22-32.
  32. Pancholy SB, Patel TM. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access 21584923. DOI:10.1002/ccd.22963.
  33. Aminian A, Sgueglia GA, Wiemer M. Distal Versus Conventional Radial Access for Coronary Angiography

- and Intervention. The DISCO RADIAL Trial. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.032>.
34. Guering Eid-Lidt, Agustín Rivera Rodríguez, Joaquín Jimenez Castellanos, Julio I Farjat Pasos, Kathia E Estrada López, Jorge Gaspar. Distal Radial Artery Approach to Prevent Radial Artery Occlusion Trial. *JACC: Cardiovasc Interventions*. 2021;14(4):378-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.013>.
35. Sgueglia GA, Hassan A, Harb S. International Hand Function Study Following Distal Radial Access: The RATATOUILLE Study Author links open overlay panel. *JACC: Cardiovasc Interventions*. 2022;15(12):1205-15. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.023>.
36. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. PMID: 18726956 DOI:10.1002/ccd.21639.
37. Surya Dharma, Sasko Kedev, Tejas Patel, Ferdinand Kiemeneij, IC Gilchrist. A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization: postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):818-25. PMID: 25179153 DOI:10.1002/ccd.25661.
38. Pancholy SB, Bernat I, Bertrand OF, Patel TM. Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization: The PROPHET-II Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):1992-9. PMID: 27712733 DOI:10.1016/j.jcin.2016.07.020.
39. Dangoisse V, Guédès A, Chenu P. Usefulness of a Gentle and Short Hemostasis Using the Transradial Band Device after Transradial Access for Percutaneous Coronary Angiography and Interventions to Reduce the Radial Artery Occlusion Rate (from the Prospective and Randomized CRASOC I, II, and III Studies). *Amer J Cardiol*. 2017;120(3):374-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.037>.

### **Comparative characteristics of proximal and distal transradial approaches in clinical practice**

**S.V. Salo, O.V. Levchyshyna, A.Yu. Gavrylyshyn, S.S. Shpak**

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

The literature review is devoted to the fact that for more than 30 years of the existence of vascular accesses in interventional cardiology, proximal and distal transradial, and the accumulation of knowledge about their advantages and disadvantages, there are still questions about the use of each of them in different clinical situations. Despite the dominance of the proximal transradial approach worldwide, which is associated with fewer potential complications and greater patient comfort compared to the transfemoral approach, more and more data are emerging about the advantages of the distal radial artery puncture. Our own experience, the foreign literature and different clinical studies comparing these two accesses gave us the opportunity to analyze the data we received and make a conclusion about the feasibility and safety of one or another arterial access.

**Key words:** history of cardiology, arterial access, radial artery occlusion, transradial access, hand blood supply

# Ренін-ангіотензинова система: відомі наукові факти та сучасна концепція кардіометаболічних ефектів

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена огляду літературних джерел щодо ідентифікації компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС) та їхньої тригерної ролі в патофізіологічних процесах з трансформацією в серцево-судинні захворювання і метаболічну дисфункцію. На підставі визначення біологічних ефектів подано сучасну інтерпретацію розподілу мультифункціонального комплексу на дві складові, а саме класичну та альтернативну ренін-ангіотензинову систему. Підкреслено пошкоджувальні ефекти класичної гілки РАС з проявами вазоконстрикції, активації прозапального каскаду, оксидативного стресу, проліферативних процесів, порушень вуглеводного та ліпідного гомеостазу, що є платформою розвитку артеріальної гіпертензії, ремоделювання серця та судин, серцевої недостатності, інсулінорезистентності, ожиріння. Значна увага приділена висвітленню контррегуляторного впливу на ангіотензин II альтернативної гілки РАС, що здійснює кардіальний захисний ефект, корекцію метаболічних порушень. З урахуванням результатів експериментальних і клінічних досліджень представлено аргументацію поглибленого вивчення агоністів і антагоністів компонентів альтернативної РАС з метою створення нового класу фармакологічних засобів з подальшою імплементацією їх у лікувальну практику.

**Ключові слова:** ренін-ангіотензинова система, ангіотензинперетворювальний фермент, ангіотензин II, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор, кардіометаболічний синдром.

**Р**енін-ангіотензинова система (РАС) потребує всебічного розгляду щодо сьогоденного розуміння та подальшого поглибленого вивчення для аналізу співіснування її субстратів і клінічної імплементації новітніх знань. Згідно із сучасними уявленнями, РАС – це мультикомпонентний механізм з різними фізіологічними регуляторними функціями, що взаємодіють за принципом зворотного зв'язку. Провідні ефекти РАС значною мірою залежать від функціонального балансу двох гілок РАС, які в наш час поділяються на класичні та некласичні.

Класична вісь РАС представлена ангіотензиногеном, реніном, ангіотензином I, ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ), ангіотензином II, його рецепторами: першого типу (AT1R) та другого типу (AT2R). Дослідженню ролі компонентів класичної РАС присвячена велика кількість наукових розробок, починаючи з кінця XIX століт-

тя. За цей період встановлено численні ефекти складових РАС, їхню участь у фізіологічних та патофізіологічних процесах, тригерна роль у формуванні патологічних станів. Головним гравцем РАС розглядається ангіотензин II, який через AT1R здійснює затримку натрію, вазоконстрикцію, вивільнення катехоламінів та альдостерону, активацію прозапального каскаду, оксидативний стрес, що запускають патофізіологічний каскад артеріальної гіпертензії. Стимуляція AT1R призводить до проліферативних процесів у серці та судинах, що спричиняє гіпертрофію міокарда з подальшим формуванням серцевої недостатності, ремоделювання судин, розвитку нефросклерозу. Активація AT2R може безпосередньо протидіяти AT1R-залежним ефектам ангіотензину II через гетеродимеризацію обох рецепторів на поверхні клітини, що приводить до вазодилатації, пригнічення проліферації, натрійурезу.

У 1968 р. почався новий етап у дослідженні РАС завдяки встановленню вченими Н.У. Yang, E.G. Erdös, T.S. Chiang гептапептиду, що отримав назву ангіотензин (1–7) [42]. У публікації 1988 р. група вчених повідомили про результати дослідження метаболізму ангіотензину в мозку тварин та зробили висновок, що ангіотензин (1–7) утворюється з ангіотензину II [30]. Також було отримано докази локалізації специфічних рецепторів ангіотензину (1–7) у вентролатеральних відділах та солітарному тракту мозку [12]. У подальшому розширилися уявлення стосовно функціональної ролі ангіотензину (1–7) як ендogenous ліганда для Mas-рецептора, який містить онкоген-кодований G-білок [32]. Новою знахідкою стосовно РАС слід вважати відкриття, майже через півстоліття після визначення АПФ, біологічного пептиду, здатного каталізувати перетворення ангіотензину I в ангіотензин (1–9) та ангіотензину II в ангіотензин (1–7) [6]. Цей ензим, гомологічний до вже відомого АПФ, але з новими характеристиками, було ідентифіковано як ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ 2) [38].

Таким чином, на підставі цих досліджень, за межами класичної РАС, було створено концепцію нової складової, так званої неklasичної РАС з компонентами – ангіотензином (1–7), Mas-рецептором і головним медіатором цих реакцій, а саме АПФ 2. З'явилися нові наукові дані стосовно рецепції та експресії цих пептидів у різних клітинах та тканинах, фізіологічної ролі в регуляції артеріального тиску та впливу на розвиток кардіальних захворювань в умовах коморбідності [31].

Ефекти компонентів неklasичної РАС значно відрізняються від раніше встановлених складових класичної РАС. Безперечним науковим надбанням попередніх років є факти, що найбільш важливим ефектом головного компонента класичної РАС ангіотензину II є вазоконстрикція, яка супроводжується підвищенням артеріального тиску у відповідь на вивільнення реніну нирками в умовах низького тиску. Компоненти неklasичної РАС мають протилежні ефекти. Виявлено, що АПФ 2, конвертуючи ангіотензин II в ангіотензин (1–7) через Mas-рецептор, викликає вазодилатацію. Перше визначення гіпотензивної дії ангіотензину (1–7) було встановлено в 1989 р. *in vivo* на тваринах, що підтверджувалося значним зниженням артеріального тиску після мікроін'єкції дослідженого ензиму в клітини солітарного тракту мозку щурів [4]. Ці експериментальні роботи доводять, що компонент неklasичної РАС ангіотензин (1–7) здатен відігравати роль у центральному контролі артеріального тиску. Гіпотензивний ефект унаслідок дії ангіотензину (1–7) здійснюється різними шляхами, серед яких доцільно зазначити зменшен-

ня резистентності периферичних судин з подальшою вазодилатацією, обумовленою оксидом азоту, а також пригнічення вазоконстрикції за рахунок ефектів ангіотензину II [3]. Серед можливих пояснень гіпотензивних ефектів неklasичних компонентів РАС потрібно додати натрійуретичний ефект ангіотензину (1–7) та зниження активності симпатoadреналової системи [5]. З огляду на центральні та периферичні ефекти ангіотензину (1–7), було зроблено висновок стосовно ролі цього ензиму як важливого модулятора артеріального тиску. Загалом нові компоненти ангіотензин (1–7), АПФ 2, Mas-рецептор та вже відомий AT2R визnano як антигіпертензивні складові РАС [39].

Окрім ефектів контролю артеріального тиску, функціональний аналіз нової складової РАС показав численні протективні ефекти стосовно серцево-судинної системи [15]. Захисні властивості АПФ 2, ангіотензину (1–7) полягають у протидії фіброзу, пригніченні росту міоцитів та формуванні патологічної гіпертрофії, уповільненні ремоделювання міокарда у хворих внаслідок дії ангіотензину II, як у процесі формування гіпертензивного серця, так і в післяінфарктний період, що висвітлювалося в публікаціях щодо результатів експериментальних досліджень [18, 22, 35]. Активація АПФ 2 та експресія Mas-рецептора встановлені в щурів при експериментальній моделі стенозу аорти, формуванні ремоделювання серця, можливо, як компенсаторний протективний механізм [43]. Зменшення фіброзу міокарда в генетично гіпертензивних щурів, регуляція гіпертрофії серця *in vivo* та *in vitro* також є характеристикою ефектів ангіотензину (1–9), що діє через AT2R [10, 11, 25]. Важливою знахідкою були результати дослідження мишей з гіперхолестеринемією стосовно можливості АПФ 2 запобігати розвитку атеросклерозу та аневризми абдомінального відділу аорти, індукованих ангіотензином II [37].

Представлено також значення показника неklasичної гілки РАС як прогностичного маркера у клінічній практиці [40]. У 110 амбулаторних хворих та пацієнтів реанімаційного відділення із серцевою недостатністю визначали в плазмі рівні альдостерону, В-натрійуретичного пептиду, реніну та пептидів РАС. Спостереження за хворими тривало від 4,7 до 5,7 року з кінцевими точками – госпіталізація та смертність. Згідно з результатами дослідження, збільшення відношення «ангіотензин (1–7) / ангіотензин II» є прогностичним маркером сприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих, а саме маркером скорочення терміну госпіталізації, збільшення виживання. Автори припускають, що динамічне спостереження за станом РАС надає можливість робити довгострокові прогнози у хворих із серцевою недостатністю. Ці



дані також надають важливі клінічні докази доцільності застосування в лікувальній практиці методології конкурування альтернативної гілки PAC з класичною PAC за допомогою фармакологічних засобів.

За останні роки були здійснені дослідження, що визначили роль PAC у розвитку кардіометаболічного синдрому: ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпидемії, порушень вуглеводного гомеостазу [2, 28].

Експресія медіаторів PAC бере участь у модуляції утворення адипоцитів, обміну вуглеводів, процесах ліполізу, що відіграють тригерну роль у формуванні негативних метаболічних наслідків ожиріння [7]. Встановлено, що адипоцити жирової тканини є локальним джерелом ангіотензиногену, ангіотензину I і здатні здійснювати секрецію адіпокінів у відповідь на локальну генерацію ангіотензину II, активація якого асоціюється з надлишковою масою тіла. Дисфункція AT1R у жировій тканині знижує диференціацію адипоцитів і сприяє їх гіпертрофії в мишей без ожиріння, що провокує в подальшому розвиток ожиріння [27]. В осіб з ожирінням, з переважанням вісцерального типу, що розглядається як головний фактор метаболічних порушень, виявлено підвищення плазматичної концентрації реніну, ангіотензиногену, ангіотензину II, альдостерону [13].

Відомо, що представники класичної гілки PAC ангіотензин II та альдостерон беруть участь у метаболізмі глюкози з подальшими негативними ефектами. Активація PAC жирової тканини відповідальна за формування і прогресування інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [21]. Так, ангіотензин II через AT1R провокує інсулінорезистентність у печінці, адипоцитах та підшлунковій залозі [9]. Згідно з дослідженням J. Joshua та співавторів, у когорті осіб різних етнічних груп високий рівень альдостерону асоціюється з інсулінорезистентністю, гіперглікемією та ризиком цукрового діабету 2-го типу в результаті плеiotропних ефектів – пригнічення переносу інсуліну в клітини білком GLUT-4, порушення утилізації глюкози адипоцитами, скелетними м'язами і гладеньком'язовими клітинами судин [17].

Разом з тим, слід зазначити, що недостатня увага приділена висвітленню ролі альтернативної гілки PAC у формуванні кардіометаболічних проявів. Аргументом зосередження досліджень у цьому напрямку слід вважати отримані наукові факти щодо експресії АПФ 2, ангіотензину (1–7), Mas-рецептора в жировій тканині, які регулюють різні функції адипоцитів і здійснюють автокринний контроль адипогенезу поряд із сигнальною системою ангіотензин II / AT1R [36].

Дослідження взаємозв'язку між активністю неklasичної PAC та артеріальною гіпертензією, обумовленою ожирінням, доцільно вважати перспективним, тому що АПФ 2, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор та AT2R розглядаються як антигіпертензивні компоненти PAC [33]. Встановлено, що в мишей, яких утримували на дієті з високим вмістом жиру, в умовах дефіциту ангіотензину (1–7) виявлено підвищення систолічного артеріального тиску [16].

На відміну від ефектів класичної PAC, компоненти неklasичної PAC причетні до корекції та усунення метаболічних порушень. У дослідженнях на тваринах визначено контррегуляторну роль альтернативної гілки PAC щодо ангіотензину II стосовно впливу на метаболізм глюкози, тому що ангіотензин (1–7) / Mas-рецептор пригнічує оксидативний стрес, збільшує чутливість тканин до інсуліну та поглинання глюкози в адипоцитах [19]. Отримані дані стосовно позитивного впливу ангіотензину (1–7) / Mas-рецептора на метаболізм глюкози. Хронічне введення ангіотензину (1–7) щурів зменшує інсулінорезистентність, обумовлену дієтою з високим вмістом фруктози [14]. Показано *in vivo*, що в щурів ангіотензин (1–7), Mas-рецептор підсилюють поглинання глюкози скелетними м'язами та поліпшують чутливість до інсуліну [8]. У мишей лінії нокаут АПФ 2 встановлено значно більший рівень глюкози натще, ніж у контрольній групі експериментальних тварин, навіть робиться припущення щодо ролі дефіциту цього ензиму в розвитку цукрового діабету [1]. Компоненти альтернативної гілки PAC попереджають ускладнення цукрового діабету, уповільнюючи розвиток діабетичної нефропатії, що було показано в експериментальних дослідженнях. Специфічна для подоцитів гіперекспресія АПФ 2 у мишей з цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином, привела до зниження рівня мезангіального розширення та гіпертрофії клубочків, що підтверджує послаблення діабетичної нефропатії [24]. Навпаки, АПФ 2-нокаут у мишей з діабетом, індукованим стрептозотоцином, продемонстрував прискорений гломерулосклероз, пошкодження каналців, інтерстиціальний фіброз, апоптоз подоцитів і підвищення рівня креатиніну в сироватці крові [34].

Інтерпретація захисних властивостей компонентів неklasичної PAC у пацієнтів із захворюваннями серця, діабетичною нефропатією, тяжким перебігом вірусних інфекцій лежить у площині протизапального, антиоксидативного потенціалу АПФ 2, ангіотензину (1–7) [26]. Встановлено, що хронічне призначення ангіотензину (1–7) призвело до супресії показників, які характеризують патофізіологічні прояви діабетичної нефропатії, а

саме зниження продукції реактивних форм кисню, запалення в преренальній жировій тканині, ниркового фіброзу та ліпотоксичності [23].

Поряд з цими ефектами, компоненти альтернативного сигнального шляху РАС відповідальні за адипогенез, стимулюють ліполіз. Призначення ангіотензину (1–7) *per os* шурам з високим вмістом жиру в їжі приводило до підвищення експресії ендогенного АПФ 2, зниження відкладання жиру, тим самим запобігало розвитку ожиріння, запалення печінки за рахунок пригнічення *resistin*/TLR4/MARK/NF-κB [29].

Можливість модулювати метаболічний профіль шляхом активації ендогенної АПФ 2 було продемонстровано в дослідженні S.M. Macedo та співавторів [20]. Впродовж 30 діб миші *per os* отримували активатор АПФ 2 (*diminazene aceturate*, DIZE) з подальшим визначенням за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі параметрів ліпідного обміну, ангіотензиногену, АПФ, АПФ 2. Контрольній групі мишей призначали фізіологічний розчин. Результати показали в основній групі тварин порівняно з контролем зменшення маси тіла та відкладання жирової тканини ретроперитонеально і в тканині яєчка, зниження рівня холестерину, тригліцеридів. Ці ефекти супроводжувалися пригніченням експресії АПФ, ангіотензиногену та підвищенням експресії АПФ 2. Автори дійшли висновку, що в мишей активація АПФ 2 здатна знижувати відкладання жиру, поліпшувати метаболічні маркери ліпогенезу.

Таким чином, РАС – це багатофункціональний комплекс, який відповідає за множинні функції в організмі і, отже, бере участь у формуванні патологічних станів. У попередні роки фокус наукових досліджень було сконцентровано здебільшого на фундаментальній ролі класичної гілки РАС з головними медіаторами ангіотензин II/AT1R, які є промоторами вивільнення катехоламінів із наднирників і пресинаптичних мембран, вазоконстрикції, підвищення секреції альдостерону, артеріального тиску, ліпогенезу, адипогенезу, формування фіброзу, оксидативного стресу, стимуляції секреції фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-6, інсулінорезистентності, міграції ендотеліальних та гла-

деньком'язових клітин, що загалом становлять патогенетичні ланки артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, діабетичної нефропатії, ожиріння.

З огляду на клітинні, органні, метаболічні ефекти некласичної РАС (АПФ 2, ангіотензин (1–7), Mas-рецептор) можна констатувати, що її компоненти виконують роль фізіологічних антагоністів ангіотензину II, протидіючи пошкодjuвальним ефектам медіаторів класичної РАС завдяки контррегуляторним механізмам – вазорелаксації, залученню протизапальних, антифібротичних, антиоксидантних ефектів, нормалізації метаболізму ліпідів та вуглеводів. У фізіологічних умовах існує баланс між головними гілками РАС, а дисбаланс є патофізіологічним фактором глобальних процесів, залучених до формування, прогресу або регресу артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, тромбоутворення, дисліпідемії, гіперглікемії, ускладнень, асоційованих з ожирінням [41]. Підвищена активність АПФ та/або депресія АПФ 2 посилює утворення ангіотензину II з подальшими негативними ефектами, протилежна ситуація – підвищена активність АПФ 2 та/або депресія АПФ спричиняє кардіальний захисний ефект, нейропротекторну дію, корекцію дисметаболічних проявів.

У наш час не повністю з'ясовані механізми зміщення балансу АПФ2/АПФ у напрямку прозапальних, профібротичних, прооксидантних та інших патогенетичних ефектів, що є стимулом до подальших наукових досліджень. Потребують ретельного вивчення та ідентифікації потенційні механізми активації або депресії компонентів РАС на рівні рецепції. Подальші наукові факти безперечно поширять уявлення стосовно патобіології поширених захворювань серцево-судинної системи та метаболічного синдрому. Безумовно, слід вважати обнадійливими результати досліджень, переважно експериментального характеру та поодинокі клінічні, спрямовані на встановлення поглибленої дії агоністів та антагоністів компонентів альтернативної РАС, що надає суттєву та переконливу перспективу створення нового класу фармакологічних засобів для лікування найбільш поширених та загрозливих захворювань людини.

## Література

1. Bindom SM, Lazartiques E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008;302:193-202. doi:10.1016/j.mce.09.020.
2. Borghi F, Seva-Pessoa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res.* 2016. DOI 10.1007/s00441-016-2515-6.
3. Botelho-Santos GA, Sampaio WO, Reudelhuber TL, et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in rats induced marked changes in regional vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2485-90.
4. Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RA, et al. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol Heart*

- Circ Physiol.* 1989;257(1 Pt 2):H324-9. doi:10.1152/ajpheart.1989.257.1.H324.
5. Delli-Pizzi AM, Hilchey SD, Bell-Quilley CP. Natriuretic action of angiotensin (1-7). *Br J Pharmacol.* 1994;111:1-3. doi:10.1111/j.1476-5381.1994.tb14014.x
  6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
  7. Dünner N, Quezada C, Berndt FA, Cánovas J, Rojas CV (2013) Angiotensin II signaling in human preadipose cells: participation of ERK1,2-dependent modulation of Akt. *PLoS ONE. Cell Tissue Res.* 2016;8:e75440. DOI:10.1007/s00441-016-2515-6.
  8. Echeverría-Rodríguez O, Del Valle-Mondragón L, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Peptides.* 2014;51:26-30.
  9. Favre GA, Esnault VLM, Van Obberghen E. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(06): E435-49.
  10. Flores-Muñoz M, Godinho BM, Almalik, et al. Adenoviral delivery of angiotensin-(1-7) or angiotensin-(1-9) inhibits cardiomyocyte hypertrophy via the mas or angiotensin type 2 receptor. *PLoS One.* 2012;7:e45564. doi:10.1371/journal.pone.0045564.
  11. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, et al. Angiotensin (1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012;59:300-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177485.
  12. Fontes MA, Silva LC, Campagnole-Santos MJ, et al. Evidence that angiotensin-(1-7) plays a role in the central control of blood pressure at the ventro-lateral medulla acting through specific receptors. *Brain Res.* 665:175-80, 1994. doi:10.1016/0006-8993(94)91171-1.
  13. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutritional Biochem.* 2013;24(12):2003-15.
  14. Giani JF, Mayer MA, Muñoz MC, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E262-71. doi:10.1152/ajpendo.90678.2008.
  15. Gironacci MM. Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9:209-16.
  16. Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1392-9. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248559.
  17. Joshua J, Tcheugui JD, Effoe VS, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *MESA J Amer Heart Ass.* 2018;7:17-24.
  18. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* 2009;2:446-55. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124 31.
  19. Liu C, Lv XH, Li HX, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol.* 2012;49:291-9.
  20. Macedo SM, Guimaraes TA, Andrade JM, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activator (DIZE) modulates metabolic profiles in mice, decreasing lipogenesis. *Protein Pept Lett.* 2015;22:332-40.
  21. Marcus Y, Shefer G, Stern. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378:1-14. DOI:10.1016/j.mce.2012.06.021.
  22. Mercure C, Yogi A, Callera GE, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res.* 2008;103:1319-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184911.
  23. Mori J, Patel VB, Ramprasath T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F812-21. doi:10.1152/ajprenal.00655.2013.
  24. Nadarajah R, Milagres R, Dilauro M, et al. Podocyte-specific overexpression of human angiotensin-converting enzyme 2 attenuates diabetic nephropathy in mice. *Kidney Int.* 2012;82:292-303. doi:10.1038/ki.2012.83.
  25. Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE, et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *J Hypertens.* 2010;28:1054-64. doi:10.1097/hjh.0b013e328335d291.
  26. Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The anti-inflammatory potential of ace2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-13. doi:10.2174/1389450117666160727142401.
  27. Putnam K, Batifoulier-Yiannikouris F, Bharadwaj KG, et al. Deficiency of angiotensin type 1a receptors in adipocytes reduces differentiation and promotes hypertrophy of adipocytes in lean mice. *Endocrinology.* 2012;153:4677-86.
  28. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, et al. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:H1219-30.
  29. Santos SH, Andrade JM, Fernandes LR, et al. Oral Angiotensin (1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF-kappaB in rats fed with high-fat diet. *Peptides.* 2013;46:47-52.
  30. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertens.* 1988;11(2 Pt 2):1153-7. doi:10.1161/01.hyp.11.2\_pt\_2.i153.
  31. Santos RA, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H958-70.
  32. Santos RA, Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8258-63. doi:10.1073/pnas.1432869100.
  33. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, et al. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32:197-209. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016>
  34. Shiota A, Yamamoto K, Ohishi M, Tatara Y, Ohnishi M,

- Maekawa Y, et al. Loss of ACE2 accelerates time-dependent glomerular and tubulointerstitial damage in streptozotocin-induced diabetic mice. *Hypertens Res.* 2010;33:298–307. doi:10.1038/hr.2009.231.
35. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H1560-6. doi:10.1152/ajpheart.00941.
  36. Than A, Leow MK, Chen P. Control of adipogenesis by the autocrine interplays between angiotensin 1-7/Mas receptor and angiotensin II/AT1 receptor signaling pathways. *J Biol Chem.* 2013;288:15520-31.
  37. Thatcher SE, Zhang X, Howatt DA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 decreases formation and severity of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2617-23.
  38. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000;275:33238-43. doi:10.1074/jbc.M002615200.
  39. Van Twist DJ, Kroon AA, de Leeuw PW. Angiotensin-(1-7) as a strategy in the treatment of hypertension? *Curr Opin Nephrol.* 2014;23:480-6.
  40. Wang K, Basu R, Poglitsch M, et al. Elevated Angiotensin 1-7/Angiotensin II Ratio Predicts Favorable Outcomes in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Fail.* 2020;13(7). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006939>.
  41. Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(07):e108-16.
  42. Yang HY, Erdös EG, Chiang TS. New enzymatic route for the inactivation of angiotensin. *Nature.* 1968;218:1224-6. doi:10.1038/2181224a0.
  43. Zhang Y, Li B, Wang B, et al. Alteration of cardiac ACE2/Mas expression and cardiac remodeling in rats with aortic constriction. *Chin J Physiol.* 2014;57:335-42.

### Renin-angiotensin system: known scientific facts and modern conception of cardiometabolic effects

O.M. Kovalyova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to review of published sources regarding the identification of renin-angiotensin system components and their trigger role in pathophysiological processes with transformation in cardiovascular diseases and metabolic dysfunction. Based on definition of biological effects the modern interpretation of the distribution the multifunctional complex in two parts as classical axis and non-classical axis of renin-angiotensin system is shown. The injure actions of classical axis of renin-angiotensin system with vasoconstriction, activation of proinflammatory cascade, oxidant stress, proliferative processes, violation of glucose and lipid homeostasis, cardiovascular remodeling, heart failure, insulin resistance, obesity are emphasized. The special attention is paid to the description of counterregulatory actions related to angiotensin II of renin-angiotensin system alternative axis for protection of cardiovascular diseases, correction of metabolic disorders. Taking in account the results of experimental and clinical investigation is presented the argumentation for evaluation of agonists and antagonists relevant to alternative renin-angiotensin system components aimed to creation the novel class of pharmacological agents with future implementation in clinical practice.

**Key words:** renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin – (1-7), Mas receptor, cardiometabolic syndrome.

УДК 616.127-002: 616.981.21/.958:578.834.1  
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.4955>

## Розвиток гострого міокардиту як ускладнення COVID-19

І.Р. Вишнеvsька, О.В. Петюніна

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

На сьогодні отримано безперечні докази ушкоджувальної дії SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему. Ушкодження серця може бути як первинним, котре минає ушкодження легень і котре в літературі стали називати «серцевим фенотипом», так і вторинним, яке розвивається на тлі легеневого ураження, так званий «змішаний серцево-легеневий фенотип». Причини переважання того чи іншого фенотипу достеменно невідомі, але зі впевненістю можна стверджувати, що ушкодження міокарда погіршує прогноз пацієнта. Представлено клінічний випадок пацієнта віком 19 років, який переніс коронавірусну інфекцію COVID-19. Перебіг захворювання відбувався в легкій формі, без ушкодження легень. Клінічно міокардит фіксують через 2 тижні, після виникнення симптомів коронавірусної інфекції. У наведеному випадку в пацієнта із 17-ї доби хвороби повторно спостерігалася стійка гіпертермія, також на початок захворювання рівень С-реактивного протеїну був значно підвищеним, у зв'язку з чим пацієнта було обстежено на наявність можливих ускладнень після перенесеного COVID-19. Пацієнту провели ехокардіографічне дослідження з оцінкою показників деформації, за результатами якого було виявлено зниження останніх. Припустили діагноз «гострий міокардит», який було підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з посиленням гадолінієм. Призначено лікування: карведилол 3,125 мг 2 рази на добу з титруванням дози до 25 мг 2 рази на добу, зофінаприл 7,5 мг 2 рази на добу, спіронолактон 25 мг 1 раз на добу, колхіцин 0,5 мг 2 рази на добу, триметазидин 80 мг за добу, жорстке обмеження фізичних навантажень і раціональне харчування. На повторній МРТ виявлено резолуцію гострого міокардиту, залишилися лише елементи вогнищового неішемічного міокардіофіброзу легкого ступеня. Тобто, в пацієнтів з COVID-19 може розвинути міокардит. Механізм розвитку цього ускладнення потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** гострий міокардит, коронавірусна інфекція, COVID-19, запалення.

**М**іокардит, що розвинувся після COVID-19, – одне з ускладнень цієї інфекції, що неодноразово висвітлювалися в літературі [14, 15, 24, 30] та є причиною смерті в деяких пацієнтів [24].

Патологія зазвичай розташовується вогнищово в міокарді, але є субстратом для виникнення аритмій, а також прогресування серцевої недостатності та виникнення кардіогенного шоку. Тобто, міокардит – це запальне захворювання серця, для якого притаманна наявність запальних інфільтратів та ушкодження міокарда без ішемічних причин [8].

Поширеність міокардиту серед пацієнтів з COVID-19 невідома, частково тому що більш ранні випадки описували, коли ще не було точних діа-

гностичних заходів щодо міокардиту. Низка дослідників підтверджують, що близько 7 % смертей, асоційованих з COVID-19, відбувається внаслідок міокардиту [7].

Клінічна презентація SARS-CoV-2 міокардитів варіює серед випадків. Деякі пацієнти мають відносно м'які симптоми, такі як втомлюваність та задишка [15, 16], у той час як інші автори доповідають про наявність у хворих болю або стискання в грудях при навантаженні. Стан багатьох пацієнтів погіршується, вони мають симптоми тахікардії та гострої серцевої недостатності з кардіогенним шоком [15, 16, 31].

У таких тяжких випадках пацієнти можуть також мати ознаки правобічної пневмонії, до яких належать підвищений югулярний венозний тиск,

периферичні набряки та біль у правому верхньому квадранті [17].

Найнебезпечніша форма фульмінантного міокардиту – дисфункція шлуночка та серцева недостатність протягом 2–3 тижнів від моменту контакту з вірусом [8].

Ранні ознаки фульмінантного міокардиту зазвичай нагадують такі самі, як при сепсисі: в пацієнта підвищується температура тіла, спостерігається низьке наповнювання пульсу, холодні кінцівки, синусова тахікардія [17].

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт Н., чоловік, 19 років, захворів гостро, 30.12.2020 р. Захворювання розпочалося з підвищення температури тіла до 38 °С, вираженої загальної слабкості, головного болю, міалгії, втрати нюху, відчуття закладення носа. Відомо, що напередодні члени його сім'ї захворіли на COVID-19. Пацієнт звернувся до сімейного лікаря по телефону, йому надані рекомендації щодо контролю гемодинамічних показників, скеровано на тест для ідентифікації збудника захворювання на 3-тю–5-ту добу після виникнення перших симптомів. Завдяки тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) вірус SARS-CoV-2 був ідентифікований. Гемодинаміка була стабільною: артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст., частота скорочень серця 80–90 за 1 хв, SpO<sub>2</sub> 97–99 %.

Пацієнт проходив курс лікування вдома: осельтамівір 75 мг двічі на добу з 30.12.2020 до 3.01.2021 р., вітамін D 4000 ОД на добу, вітамін С 500 мг двічі на добу, цинк 75 мг за добу, фамотидин 20 мг двічі на добу, кверцитин 250 мг за добу, мелатонін 3 мг на ніч, АЦЦ 600 мг за добу, аспірин кардіо 100 мг, інтерферонові краплі в ніс, пити значну кількість рідини, ліжковий режим.

На сьомий день хвороби в пацієнта нормалізувалася температура тіла, однак зберігався головний біль, закладення носа справа, нюх не повернувся. Гемодинаміка залишалася стабільною, SpO<sub>2</sub> 98–99 %.

З 16.01.2021 р., тобто через майже 2 тижні від моменту захворювання, пацієнт знов став помічати підвищення температури тіла до 37,2 °С ввечері, посилилася загальна слабкість, суттєво підвищувалося потовиділення при незначному фізичному навантаженні. Протягом тижня в пацієнта зберігалася підвищення температури до 37,4 °С, головний біль, закладення носа. Гіпертермія тривала до 07.02.2021 р.

Пацієнт звернувся в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» для

обстеження на 25-й день з моменту виникнення перших симптомів.

Анамнез життя не обтяжений. У дитячому віці переніс інфекцію, викликану збудником вірусу Епштейна – Барр.

У тестах крові виявлені такі показники: С-реактивний протеїн (С-РП) 9,86 (< 5) мг/л, гемоглобін 163 (до 155) г/л, моноцити 12 (до 11) %. D-димер 0,08 (< 0,5) мг/мл; феритин 341 (30–400) нг/мл; інтерлейкін-6 3,13 (< 5,9) нг/мл; тропонін I < 0,02 (< 0,06) нг/мл. Також проведено рентгенографію органів грудної клітки, вогнищевих та інфільтративних змін не виявлено.

Через 2 тижні з моменту звернення повторно проведено лабораторні тести: високочутливий С-РП 1,16 (1,0–3,0) мг/л; D-димер 249 (< 500) нг ФЕО/мл; гемоглобін 166 (до 155) г/л; гематокрит 49,4 (39–49) %; ширина розподілу еритроцитів 15,3 (11,5–14,4) %; тромбоцити 360 (145–355) · 10<sup>9</sup>/л, тромбокрит 0,316 (0,108–0,282) %; ШОЕ 5 (1–10) мм/год; лімфоцити 50 (19–37) %. Проведено рентгенографію органів грудної клітки і навколоносових пазух – виявлено правобічний гайморит. На ЕКГ клінічно значущих змін не було. При добовому моніторингу ЕКГ виявлені епізоди синусової тахікардії. Трансторакальна ехокардіографія з оцінкою показників деформації виявила такі ознаки: сегментарна деформація помірно знижена в базально-задньому, медіально-задньому, базально-антеросептальному, базально-нижньому, базально-передньому, медіально-латеральному, базально-латеральному сегментах лівого шлуночка (ЛШ). Глобальна скоротлива функція серця задовільна (фракція викиду 59 %). Кількість сегментів з післясистолічним закриттям – 3 (помірною). Глобальний час затримки скорочення сегментів – 16 мс, незначний (рис. 1).

Через 3 тижні з моменту звернення отримані такі лабораторні показники: високочутливий С-РП 1,57 (1,0–3,0) мг/л; тропонін I < 0,2 (< 0,5) нг/мл; тиреотропний гормон 1,12 (0,4–4,0) мкМО/мл; T<sub>4</sub> вільний 16,7 (11,5–22,7) мг/л; N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) 11,54 (0–200) нг/мл.

Було прийнято рішення провести магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця з посиленням гадолінієм. Отримані такі показники: слабко-інтенсивні лінійні ділянки – інтрамурально в міжшлуночкової перегородці (МШП), бічній стінці лівого шлуночка (БСЛШ) – ймовірні елементи неішемічного інтерстиціального набряку. Виявлено раннє посилення 1–3 мм, гіперемія, капілярне просочування, запалення, інфільтрація; «+» тонке смугоподібне вогнище інтрамурально в МШП, осередкова, середньої інтенсивності гіперфіксація



Рис. 1. Трансторакальна ехокардіографія з визначенням тримірної деформації міокарда.

контрасту субепі-/мезоміокардіально в БСЛШ (5, 6, 11, 12 сегменти) із залученням вісцерального перикарда вздовж БСЛШ: характеризується меншою інтенсивністю контрасту та більш дифузним його розподілом. Тромбів не виявлено. Правий шлуночок не змінений. Патологічного випоту в порожнині перикарда не виявлено. Ці зміни відповідають ознакам гострого активного міокардиту (рис. 2).

Додатково проведено аналіз крові на віруси сімейства *Herpesviridae*. Виявлено середнє вірусне навантаження вірусом Епштейна – Барр [9, 19].

Призначено лікування: карведилол 3,125 мг двічі на добу з титруванням дози до 25 мг двічі на добу, зофінаприл 7,5 мг двічі на добу, спіронолактон 25 мг 1 раз на добу, триметазидин 80 мг за добу, жорстке обмеження фізичних навантажень і раціональне харчування [1]. Було прийнято рішення посилити лікування за допомогою призначення колхіцину 0,5 мг двічі на добу. Пацієнт надав інформовану згоду на прийом колхіцину.

Слід зауважити, що після призначення колхіцину протягом 48 годин стан пацієнта став швидко покращуватися: температура тіла нормалізувалася, поліпшився загальний стан, навіть відновився нюх.

Пацієнт після призначеного лікування почувався задовільно. Скарг активно не висував. Через 2 тижні та через 1 місяць пацієнт був

запрошений до клініки для повторного огляду. Параметри гемодинаміки, температура тіла були нормальними. Зареєстровано ЕКГ, яка не показала патологічних змін. Корекцію дози призначених препаратів проводили для карведилолу, лікування пацієнт добре переносив. Колхіцин пацієнт приймав 3 місяці.

Повторно МРТ було проведено 25.10.2021 р., через 9 місяців після початку лікування (рис. 3). Вогнищевих змін високої інтенсивності, викликаних набряком міокарда ЛШ, а також недостатності перфузії не виявлено. EGE (early gadolinium enhancement): «-»/gRE < 4/патологічної ранньої фіксації контрасту не виявлено. Тромбів не виявлено. LGE: «+» / поодинокі слабо «гіперінтенсивні» (+1-2SD), невеликі (1,5–2 мм) вогнищеві зміни в базальному та медіальному сегментах міжшлуночкової перегородки та бічної стінки ЛШ. Правий шлуночок: LGE (late gadolinium enhancement): «-». Патологічного випоту в порожнині перикарда не виявлено. Виявлено елементи вогнищевого неішемічного фіброзу міокарда ЛШ (легкий ступінь, менше 6 сегментів ЛШ); не виявлено грубого постзапального замісного фіброзу. Постішемічних склеротичних змін у міокарді ЛШ не виявлено. Камери серця – в межах норми.

Лікування було відмінене, але рекомендовано подальший прийом спіронолактону 25 мг як антифібротичного засобу.

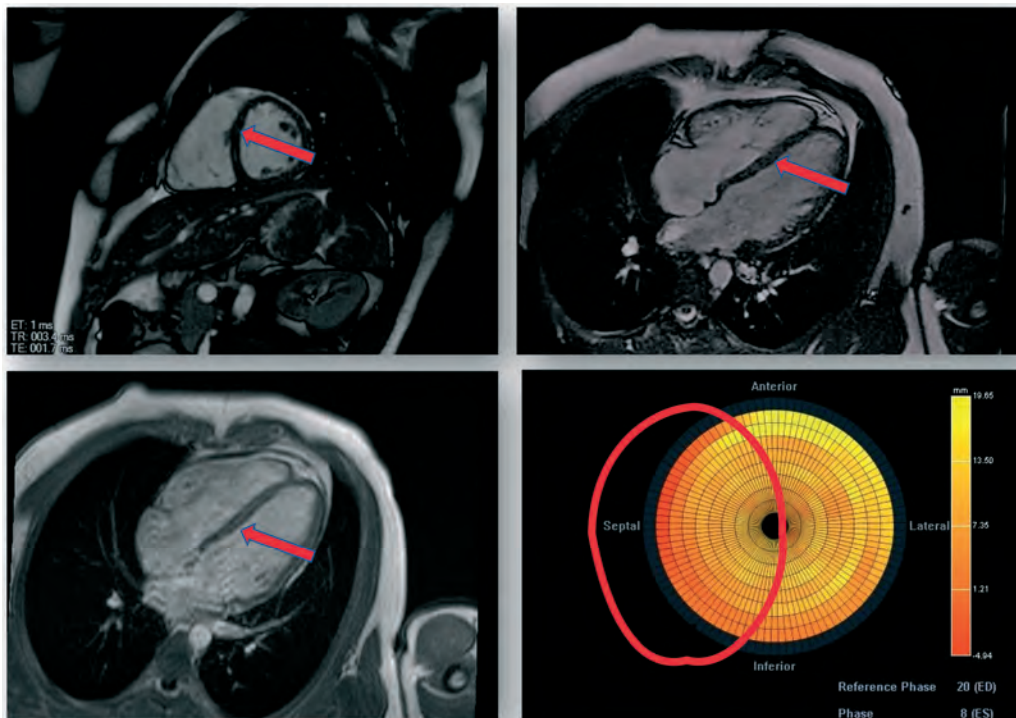


Рис. 2. Магнітно-резонансна томографія серця пацієнта Н. до лікування.

## ОБГОВОРЕННЯ

Гострий вірусний міокардит – запалення міокарда, що відбувається вторинно внаслідок інфільтрації лімфоцитами та/або патогенобумовленої цитотоксичності, що призводить до дегенерації та некрозу кардіоміоцитів неішемічного генезу. У результаті серцевого ремоделювання, яке відбувається в результаті депозиції фібробластів та формування грануляційної тканини, знижується серцевий викид та погіршується провідність [4].

У пацієнтів з COVID-19 вірусний міокарит – вагомий наслідок uszkodження міокарда. Він маніфестується як псевдоінфаркт, що характеризується підвищенням маркерів некрозу, ехокардіографічними ознаками кардіоміопатії та відсутністю патології коронарних судин [4, 27].

Точні механізми uszkodження серця при COVID-19 вивчені недостатньо. Маніфестація хвороби в серці частково відбувається внаслідок зниження ангіотензинперетворювального ферменту-2, збільшення ангіотензину II відповідно до ангіотензину 1–7, гіпоксії, розриву механізму коагуляції. Запальна відповідь відіграє велику роль у розвитку міокардиту внаслідок інфекції SARS-CoV-2. У аутопсіях пацієнтів, що померли внаслідок міокардиту, виявлено запальні інфільтрати, які містять велику кількість макрофагів та CD4+ Т-клітин [32].

Діагностика вірусної етіології потребує ендоміокардіальної біопсії з гістологічним дослідженням. Ідентифікація генома SARS-CoV-2 у тканині серця або вірусних часток у кардіоміоцитах вкрай необхідні [3, 4].

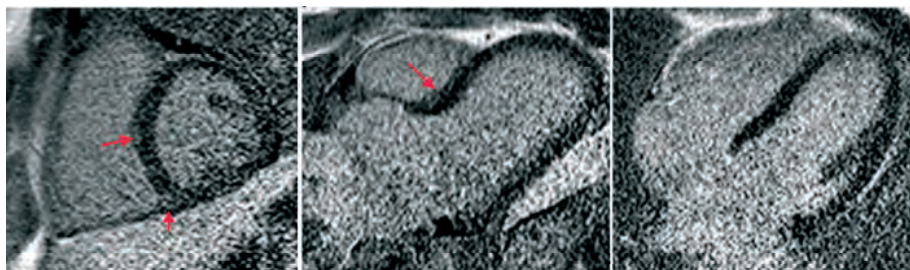


Рис. 3. Магнітно-резонансна томографія серця пацієнта Н. після лікування.



До слова, більшість випадків міокардитів, обумовлених SARS-CoV-2, у літературі описано на підставі лише тільки клінічного припущення без проведення МРТ серця та/або ендоміокардіальної біопсії [11, 13, 15, 16, 29, 31].

Передвісник вірусних продромів, комплекс симптомів та підтвердження SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР передбачає інфекційну етіологію серцевої декомпенсації в таких пацієнтів. Синусова тахікардія – найбільш частий симптом, який спостерігається при вірусному міокардиті [22].

Лабораторне підтвердження ушкодження міокарда, дилатація порожнин серця і дифузний гіпокінез при ехокардіографії та раптове виникнення симптомів свідчать на користь діагнозу міокардиту. За відсутності болю в грудях, факторів ризику ішемічної хвороби серця, клінічних симптомів хронічної серцевої недостатності або інших ознак ушкодження органів (збережена функція нирок, кліренс креатиніну 115 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта), відсутності легеневої гіпертензії також можна стверджувати, що погіршення стану пацієнта відбувається за рахунок скоріше серцевої недостатності, ніж декомпенсації серцевої діяльності, як результат тривалого існування артеріальної гіпертензії. Для уточнення діагнозу необхідно заперечити ішемічну кардіоміопатію за допомогою коронароангіографії, однак під час пандемії діагностичні ресурси обмежені під час спостереження.

У більшості праць опубліковано випадки гострого міокардиту з тяжким перебігом – наявністю в них вираженої тропоніемії, тяжкого ацидозу, підвищення маркерів цитокінового шторму, виражених змін на ЕКГ, гемодинамічних ускладнень, які потребують інотропної підтримки та розвитку фульмінантного міокардиту [11, 13, 15, 16, 29, 31].

Пацієнт Н. мав порівняно легкий перебіг хвороби. Він був гемодинамічно стабільним, у нього не спостерігалось підвищення маркерів некрозу та серцевої недостатності, він мав незначне підвищення маркерів запалення, показники серцевої гемодинаміки були в нормі. Однак підтвердження наявності інфекції SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР, МРТ-ознаки гострого міокардиту дозволили припустити саме наявність SARS-CoV-2 у розвитку ускладнення.

Пацієнт не мав ознак серцевої недостатності, однак з метою її профілактики було призначено β-адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Для профілактики розвитку фіброзу міокарда призначено спіронолактон [30].

Основний робочий механізм дії колхіцину як антизапального агента базується на пригніченні полімеризації мікротубул, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, колоніестимулювального фактора макрофагів і нуклеотид-зв'язувальної олігомеризації та інфламасом [5, 18, 23].

Колхіцин показав свою ефективність у лікуванні гострих міокардитів, викликаних різними вірусами [2, 12].

Особливо у випадку COVID-19 блокада запальних цитокінів та інфламасом NLRP3 може бути ключовим моментом у лікуванні пацієнтів [20].

Нові дані підтверджують, що комплекс колхіцин-тубулін може блокувати вірусну інвазію та реплікацію інфекції COVID-19, тому що мікротубули залучені в транспорт і збір спайк-протеїнів у віріони протягом циклу реплікації вірусу SARS-CoV-2 [26].

Крім того, колхіцин діє як антифібротичний засіб та агент, що захищає ендотелій [6], який нещодавно показав свою ефективність для лікування гострих перикардитів, посткардіотомного синдрому [14, 21, 28]. Перед призначенням колхіцину слід мати на увазі, що він має побічну дію, таку як гастроінтестинальні події, взаємодія з інгібіторами цитохрому P450 3A4 [21]. Треба відзначити, що колхіцин має токсичне вікно, яке асоціюється з гострою системною токсичністю і високим рівнем смертності в дозі більш ніж 0,5 мг/кг [10].

## ВИСНОВКИ

Як вказують різні посилання на перебіг захворювання та ускладнення після COVID-19, серйозні проблеми із серцем спостерігаються майже в половині людей, і найчастіше йдеться про міокардит. Особливо привертає увагу, що серце ушкоджується не лише внаслідок прямої ушкоджувальної дії вірусу на кардіоміоцит, а й вторинно, внаслідок запальних процесів, що призвели до зниження імунітету. У нашому випадку пацієнт не страждав на ковідну пневмонію, в нього були в нормі показники маркерів ушкодження міокарда (тропоніну I), маркера серцевої недостатності (NT-proBNP). Але поряд з цим він мав запальне захворювання навколоносових пазух, що могло сприяти виникненню міокардиту. Додавання до терапії колхіцину поліпшило стан хворого. Подальші дослідження, можливо, дадуть відповідь на питання про ушкоджувальну дію коронавірусної інфекції, чи вона відбувається первинно, чи вторинно – внаслідок загального зниження імунітету та запалення.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ведення пацієнта, огляд літератури – І.В.; написання тексту – І.В., О.П.; концепція клінічного випадку, критичне редагування статті – О.П.*

## Література

1. Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 р. № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20 вересня 2021р. №1979). URL: [https://moz.gov.ua/uploads/6/33091-dn\\_1979\\_20\\_09\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/6/33091-dn_1979_20_09_2021_dod.pdf).
2. Al-Zakhari R, Upadhy G, Galligan S, Shehaj F. The Myth of Colchicine in Treating Myopericarditis: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020;12(6):e8933. doi:10.7759/cureus.8933.
3. Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, et al. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *Int J Cardiol*. 2015;191:211-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008.
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, 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 Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
5. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):503-8. doi: 10.1016/j.ejim.2010.09.010.
6. Deffereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817-25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.726.
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
8. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:127-155. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534.
9. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
10. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol*. 2010;48:407-14. doi:10.3109/15563650.2010.495348.
11. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
12. Gultekin N, Kucukates E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(12):1420-3.
13. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
14. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-8. doi: 10.1056/NEJMoa1208536.
15. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
16. Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1859. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288.
17. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e69–e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745.
18. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
20. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62. doi:10.1038/s41577-020-0331-4.
21. Papadopoulos C, Patoulias D, Teperikidis E, et al. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(9):1419-29. doi:10.1007/s42399-020-00421-x.
22. Punja M, Mark DG, McCoy JV, et al. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. *Am J Emerg Med*. 2010;28(3):364-77. doi:10.1016/j.ajem.2008.12.017.
23. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – An Old Drug With New Life? *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013556. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13556.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
25. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
26. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):137-45. doi:10.1007/s40495-020-00225-6.
27. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With

- Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
28. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:2497–505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
  29. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5. doi: 10.1002/ejhf.1828.
  30. Wang WK, Wang B, Cao XH, Liu YS. Spironolactone alleviates myocardial fibrosis via inhibition of Ets-1 in mice with experimental autoimmune myocarditis. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):369. doi:10.3892/etm.2022.11296.
  31. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-7. doi:10.1007/s15010-020-01424-5.
  32. Zhyvotovska A, Yusupov D, Foronjy R, et al. Insights into Potential Mechanisms of Injury and Treatment Targets in COVID-19, SARS-Cov-2 Infection. *Int J Clin Res Trials.* 2020;5(1):147. doi:10.15344/2456-8007/2020/147.

## Development of acute myocarditis as a complication of COVID-19

### I.R. Vyshnevskaya, O.V. Petyunina

L.T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The definite proofs of injury of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular system are existing. Heart damage may be as primary without lung injury mentioned in literature «the heart phenotype», as secondary which is developed under lung injury and named «mixed cardio-pulmonary phenotype». The reason of prevalence of one or another phenotype is unknown but with confidence it can be confirmed that myocardial injury worsens the patient's prognosis. The clinical case concerns the 19-year-old patient after new coronavirus infection COVID-19. The illness coursed in mild form, without lung injury. Myocarditis is clinically fixed after 2 weeks after coronavirus symptoms beginning. In our case repeated consistent hypertermia observed since 17 day of disease, the level of C-reactive proteine was elevated. The patient was evaluated after COVID-19. Echocardiography was done, it has been revealed segmentary and global strain decrease. Acute myocarditis was suggested and confirmed by magnetic resonance investigation (MRI) with gadolinium enhancement. Carvedilol 3,125 mg twice daily with dose titration to 25 mg twice, zophinapril 7,5 mg twice a day, spironolacton 25 mg daily, colchicin 0,5 mg twice daily, trimetazidiin 80 mg daily, phisical load restriction, rational nutrition were prescribed to the patient. Repeated MRI demonstrated resolution of acute myocarditis, only elements of light focal unischemic myocardial fibrosis were remained. Conclusion is that in patients with COVID-19 can develop myocarditis. The mechanism of development of this complication is unknown and needs further investigation.

**Key words:** acute myocarditis, coronavirus infection, COVID-19, inflammation.

## 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 Google Академія, «Наукова періодика України», системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).

2. Стаття (українською або англійською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі *.jpg* або *.pdf*.

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, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно 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, контактні дані. **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 слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідо-

ляє 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 повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження 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 їх 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) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI,**

його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела. На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

**12. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повто-

рюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему СІ 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<sup>1</sup>

Для статей кирилицею:

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ 8302:2015)**

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів. *Клініч. фармація*. 2014. Т. 18, № 4. С. 8–11.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом CBE)**

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna pharmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18(4):8–11(in Ukr.).

Для статей латиницею:

#### **References (згідно зі стандартом CBE)**

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037-1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ 8302:2015)**

Жарінов О.Й., Куць В.О. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля, 2022. 248 с.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом CBE)**

Zharinov OI, Kuts VO. Atrial fibrillation and flutter. Kyiv: Chetverta hvylya, 2022. 248 p. (in Ukr.).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ 8302:2015, другий – згідно зі стандартом CBE. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).