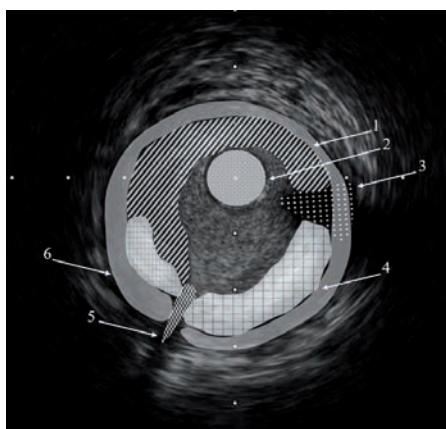


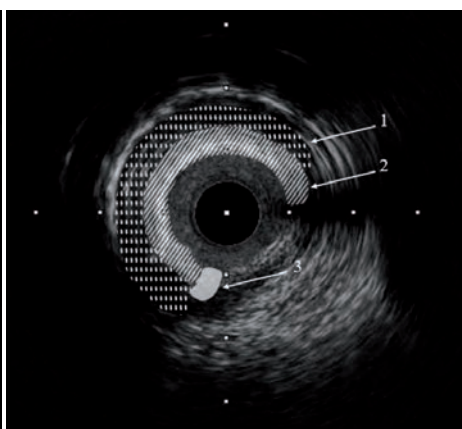
Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Результати 1-річного спостереження за хворими із тяжким перебігом міокардиту, асоційованим із COVID-19, на тлі застосування глюкокортикоїдної терапії**
Results of one-year follow-up of patients with severe myocarditis associated with COVID-19 on glucocorticoid therapy
- **Геріатрична кардіологія. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику в похилому і старечому віці**
Geriatric cardiology. Hypertension as a risk factor in elderly patients
- **Внутрішньосудинна візуалізація, оцінка коронарної фізіології та перкутанна терапія в пацієнта з уразливою атеросклеротичною бляшкою в коронарній артерії**
Intravascular imaging, coronary physiology, and percutaneous therapy in a patient with a vulnerable plaque in a coronary artery



Обструкція атеросклеротичною бляшкою



Ускладнена (уразлива) бляшка



ISSN 1608-635X (Print)

ISSN 2664-4479 (Online)



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

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

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

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

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

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

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

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

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

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»

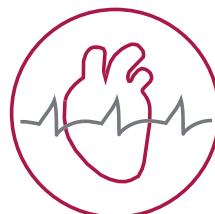
Том
Volume

31

Номер
Number

6

2024



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2024 • Kyiv



Український кардіологічний журнал

Рецензоване науково-практичне видання

Головний редактор: О. М. Пархоменко

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

Відповідальний секретар: Л. А. Міщенко

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Тащук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягенський (Луцьк)

Міжнародна наглядова рада:

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

Ідентифікатор R30-05236

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 2048 щодо реєстрації суб'єкта у сфері друкованих медіа (Протокол № 18 від 13.06.2024 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
Тел.: 050-358-86-06

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори

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

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

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

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

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 26.12.2024 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Myriad Pro

Тираж 100 прим.



Ukrainian Journal of Cardiology

Reviewed Scientific and Practical Publication

Editor-in-Chief: O. M. Parkhomenko

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

Responsible editor: L. A. Mishchenko

Editorial board:

K. M. Amosova (Kyiv)

I. P. Vakaliuk (Ivano-Frankivsk)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia)

M. M. Dolzhenko (Kyiv)

V. Ye. Dosenko (Kyiv)

I. M. Yemets (Kyiv)

O. J. Zharinov (Kyiv)

V. M. Zhebel (Vinnytsia)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

V. M. Kovalenko (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

M. I. Lutay (Kyiv)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

E. G. Nesukai (Kyiv)

V. Z. Netyazhenko (Kyiv)

M. V. Rishko (Uzhhorod)

A. V. Rudenko (Kyiv)

K. V. Rudenko (Kyiv)

Yu. S. Rudyk (Kharkiv)

O. S. Sychov (Kyiv)

Yu. M. Sirenko (Kyiv)

T. V. Talaeva (Kyiv)

V. K. Tashchuk (Chernivtsi)

B. M. Todurov (Kyiv)

S. M. Furkalo (Kyiv)

V. I. Tseluyko (Kharkiv)

V. O. Shumakov (Kyiv)

A. V. Yagenskyi (Lutsk)

International board:

M. Banach (Poland)

J.-P. Bassand (France)

S. Goto (Japan)

I. Gusak (USA)

R. Hatala (Slovakia)

H. Katus (Germany)

M. Kosiborod (USA)

V. Tchimburiidze (Georgia)

A. Torbicki (Poland)

F. Verheugt (Netherlands)

M. Viigimaa (Estonia)

P. Widimsky (Czech Republic)

ID R30-05236

Decision of the National Council of Ukraine on television and radio broadcasting No. 2048 regarding the registration of print media (Protocol No. 18 dated June 13, 2024)

The founders of the journal:

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

Editorial office:

03680, Ukraine, Kyiv, 5, Sviatoslava Khorobroho St
Phone: 050-358-86-06

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

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

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

Publisher: Ltd Chetverta Khvyliya
Certificate subject of publishing N 6172
dated May 07, 2018

Publisher's address:

03189, Ukraine, Kyiv, PO Box 59

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

Computer layout: T. Yu. Tsyhanchuk

Literary editor: I. M. Chubko

Corrector: L. O. Sidko

Prepared for publication on December 26, 2024
Paper size 84×108 1/16. Set of Myriad Pro
Circulation 100 copies

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

6 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Результати 1-річного спостереження за хворими із тяжким перебігом міокардиту, асоційованим із COVID-19, на тлі застосування глюкокортикоїдної терапії

**С.В. Чернюк, В.М. Коваленко,
Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Б.В. Бацак,
К.С. Марченко, О.Г. Несукай**

7 Results of one-year follow-up of patients with severe myocarditis associated with COVID-19 on glucocorticoid therapy

**S.V. Cherniuk, V.M. Kovalenko,
R.M. Kirichenko, A.S. Kozliuk, B.V. Batsak,
K.S. Marchenko, E.G. Nesukay**

Серцева недостатність / Heart failure

Клінічна характеристика та рівень тривожних проявів у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від впливу соціально-побутових стресогенних чинників, асоційованих із воєнним станом

Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач

14 Clinical characteristics and level of anxiety in patients with heart failure depending of social and household stressogenic factors associated with martial law

L.G. Voronkov, A.V. Liashenko, N.A. Tkach

Інтервенційна кардіологія / Interventional cardiology

Порівняння результатів ендovasкулярного протезування аорти та оптимальної медикаментозної терапії в пацієнтів із неускладненою дисекцією низхідного відділу грудної аорти типу В

**А.Ю. Шкандала, О.В. Зеленчук,
С.М. Фуркало**

23 Comparison of the results of thoracic endovascular aortic repair and optimal medical therapy in patients with uncomplicated type B aortic dissection

**A.Yu. Shkandala, O.V. Zelenchuk,
S.M. Furkalo**

Фундаментальна кардіологія / Fundamental cardiology

Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного міокардиту

**Ф.В. Гладких, Т.І. Лядова, Р.Р. Коморовський,
М.О. Чиж**

35 Ultrasonic characterization of the effect of conditioned medium from mesenchymal stem cells on cardiac function in experimental autoimmune myocarditis

**F.V. Hladkykh, T.I. Liadova,
R.R. Komorovsky, M.O. Chyzh**

Огляди / Reviews

Геріатрична кардіологія. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику в похилому і старечому віці

**Л.М. Єна, Г.М. Христофорова,
О.Г. Гаркавенко**

47 Geriatric cardiology. Hypertension as a risk factor in elderly patients

**L.M. Yena, G.M. Khrystoforova,
O.G. Garkavenko**

Клінічна практика / Clinical practice

Внутрішньосудинна візуалізація, оцінка коронарної фізіології та перкутанна терапія в пацієнта з уразливою атеросклеротичною бляшкою в коронарній артерії

М.Ю. Соколов, М.В. Левчук

56 Intravascular imaging, coronary physiology, and percutaneous therapy in a patient with a vulnerable plaque in a coronary artery

M.Yu. Sokolov, M.V. Levchuk

Інформація / Information

Правила для авторів

63 Information for authors

Мета журналу

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

Редакційна політика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

UDC: 616.127-002-036.17:616.988:616.085+615.357«450.1»

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.713>

Results of one-year follow-up of patients with severe myocarditis associated with COVID-19 on glucocorticoid therapy

S.V. Cherniuk, V.M. Kovalenko, R.M. Kirichenko, A.S. Kozliuk, B.V. Batsak, K.S. Marchenko, E.G. Nesukay

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

The aim of the study – to investigate the effectiveness and safety of glucocorticoid therapy in patients with severe myocarditis associated with COVID-19.

Materials and methods. The results are based on data obtained from 72 patients with severe acute myocarditis (AM) and heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF $\leq 40\%$). Patients were divided into two groups: the group 1 included 34 patients with AM, who had a documented history of coronavirus disease ≤ 3 months before the onset of clinical symptoms of AM; the group 2 consisted of 38 patients with AM, who had no history of coronavirus disease. All patients received optimal therapy for heart failure during all period of follow-up and immunosuppressive therapy with glucocorticoids (GKs) within first 6 months from the onset of AM. Patients underwent for echocardiography with speckle tracking and cardiac magnetic resonance (CMR). The studies were conducted three times: in the first month from the onset of clinical symptoms of myocarditis, after 6 months, and after 12 months of observation.

Results and discussion. After 6 months of follow-up, improvements in the structural and functional state of the heart were observed in both groups, with group 1 showing greater increases in LVEF and LGSS by 13.1 % and 22.2 %, respectively ($p < 0.05$). Additionally, group 1 exhibited a reduction in the number of LV segments affected by inflammatory changes and the total number of damaged segments by 28.4 % and 18.3 %, respectively, compared to group 2 ($p < 0.05-0.001$). After 12 months results of CMR demonstrated significantly less myocardial damage in group 1 compared to group 2: the total number of LV segments affected by inflammation and/or fibrosis was 39.0 % lower ($p < 0.001$). The most common complications of GKs therapy after 6 months were obesity (13.88 %) and leukocytosis (12.50 %), while hypokalemia occurred in 6.94 % of cases. Complications such as arterial hypertension, hyperglycemia, functional hypercortisolism, and myalgia were recorded in 4.16 % of cases. After 12 months, a significant reduction or complete resolution of GC-associated complications was observed in most patients: only 7 cases (9.72 %) of pathology associated with GC therapy were recorded.

Conclusions. In patients with acute severe myocarditis with a history of coronavirus disease, glucocorticoid therapy demonstrated greater efficacy in improving the structural and functional state of the heart after 6 months of follow-up compared to patients without a history of COVID-19. The use of glucocorticoids in patients with severe myocarditis was associated with the development of complications in more than a half of patients within the first 6 months of follow-up, while after 12 months, there was a significant reduction in their frequency or their complete regression. During the 12-month observation period, none of the patients developed diseases or pathological conditions associated with glucocorticoid use that required inpatient treatment.

Key words: acute myocarditis, COVID-19, glucocorticoids, cardiac magnetic resonance, complications.

Чернюк Сергій Володимирович, пров. наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
ORCID ID: 0000-0002-7151-5437
E-mail: cherniuk.sergey@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 4 грудня 2024 року

Cherniuk Serhii, Leading Researcher of the Department Of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology And Therapy
ORCID ID: 0000-0002-7151-5437
E-mail: cherniuk.sergey@gmail.com

Received 04.12.2024

In recent years, the COVID-19 pandemic has become one of the main factors contributing to the increasing prevalence and severity of cardiovascular pathologies worldwide [2, 4]. Among cardiovascular diseases, the incidence of which has significantly increased during the coronavirus pandemic, myocardial damage occupies a leading position. Some international authors have reported that the detection rate of myocarditis during the active phase of the epidemic has increased several times during the active phase of the epidemic [3, 17].

It is now proven that the coronavirus itself is a relatively rare direct cause of myocarditis; in the structure of viral genomes detected in the myocardium during endomyocardial biopsy, its share did not exceed 5 % even during the pandemic [17]. However, COVID-19 has the ability to induce autoimmune inflammation with hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, primarily interleukin 1- β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), referred to in global literature as the «cytokine storm» [4, 6]. On the other hand, it is well known that the activation of autoimmune inflammation with hypersecretion of pro-inflammatory cytokines is one of the main mechanisms for the long-term persistence of inflammation in the myocardium [2, 3]. Thus, both coronavirus disease and myocarditis share common pathogenetic mechanisms of development and corresponding shared targets for pathogenetic therapy, primarily anti-inflammatory and immunosuppressive [1, 6, 13].

In recent years, immunosuppressive therapy, which includes glucocorticoids (GCs) alone or in combination with cytostatics, has been one of the main alternatives for treating both severe myocarditis and severe coronavirus disease [6, 13]. Despite the fact that the administration of GCs in patients with myocarditis associated with COVID-19 seems pathogenetically justified, the effectiveness and safety of such therapy remain insufficiently studied to this day.

The aim of the study was to investigate the effectiveness and safety of glucocorticoid therapy in patients with severe myocarditis associated with COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

The results of the study are based on data obtained from 72 patients with severe acute myocarditis (AM) and heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF \leq 40 %), who underwent inpatient treatment in the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology, and Therapy at the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine from September 2021 to December 2023. The diagnosis of myocarditis was established

based on the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myocarditis of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine [9, 10].

The patients were divided into two groups: the group 1 included 34 patients with AM with a mean age of (35.7 \pm 2.6) years, who had a documented history of coronavirus disease \leq 3 months before the onset of clinical symptoms of AM; the group 2 consisted of 38 patients with AM with a mean age of (35.1 \pm 2.5) years, who had no history of coronavirus disease and had negative laboratory test on COVID-19 persistence.

Before the study, all patients signed informed consent forms for the processing of personal data in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 110 dated 14.02.2012 «On Approving the Forms of Primary Accounting Documentation and Instructions for Their Completion Used in Healthcare Institutions Regardless of Ownership and Subordination». Data processing was conducted in compliance with the requirements of the Law of Ukraine «On Personal Data Protection».

To determine the functional class (FC) of HF according to NYHA criteria, a six-minute walk test (6MWT) was performed.

Transthoracic echocardiography (EchoCG) was performed on the Aplio Artida SSH-880 CV ultrasound diagnostic system by Toshiba Medical System Corporation (Japan). In the two-dimensional mode, during systole and diastole, end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) of the left ventricle (LV) were calculated. LVEF was assessed using the biplane disk method by Simpson [12]. The EDV of the LV was related to the body surface area to obtain the indexed indicator (EDVi). Using the speckle-tracking (ST) method, longitudinal global systolic strain (LGSS) and circumferential global systolic strain (CGSS) were assessed [12]. The analysis of indicators was conducted using the Wall Motion Tracking software package. The results of ST EchoCG were presented in absolute values.

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging of the heart with gadolinium enhancement was performed on a «Toshiba Vantage Titan HSR 1.5 Tesla scanner» (Japan). Images of the heart in the T2 Black Blood Fsat, early T1 contrast, and delayed T1 contrast enhancement (LGE) modes were evaluated [7]. To assess the number of LV segments affected by inflammatory changes (IC) or fibrotic/necrotic changes, as evidenced by the presence of LGE, the modern concept of the 17-segment structure of the LV was used [5].

All patients received comparable doses of beta-adrenergic blockers, ACE inhibitors or the sacubitril/valsartan combination, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, as well as diuretics, anticoagulants, and antiarrhythmics as indicated [15]. GCs were prescribed to all included

Table 1

Indicators of the structural and functional state of the heart in the study groups after 6 months of treatment

Indicator	Mean value (M±m)		p
	Group 1 (n=34)	Group 2 (n=38)	
Mean NYHA FC	II	II	–
6MWT, m	376.7±25.1	343.8±26.6	>0.05
LVEDVi, ml/ml	82.2±5.1	92.3±5.5	>0.05
LV EF, %	47.5±2.4	41.3±2.4	<0.05
LGSS, %	15.72±1.25	12.23±1.20	<0.05
CGSS, %	13.48±1.20	11.87±1.11	>0.05
Number of IC segments	2.45±0.21	3.42±0.27	<0.001
Number of LGE segments	2.46±0.20	2.60±0.24	>0.05
Total number of affected LV segments	4.91±0.39	6.02±0.44	<0.05

FC – functional class; 6MWT – six-minute walk test; LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index; LV EF – left ventricular ejection fraction; LGSS – longitudinal global systolic strain; CGSS – circumferential global systolic strain; IC – inflammatory changes; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle.

patients for 6 months according to the scheme described by us earlier [9].

The studies were conducted three times: in the first month from the onset of clinical symptoms of myocarditis, after 6 months, and after 12 months of observation.

Statistical processing of the results obtained was carried out using Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, USA) and the statistical program STATISTICA 10.0 Portable (Statsoft, USA). The calculated quantitative indicators are presented as mean values and the standard error of the mean (M±m); for comparison of mean values in all groups, the Student's t-test was used. For all types of analysis, the critical level of statistical significance was $p < 0.05$.

RESULTS

Before the administration of GCs, both groups were comparable in terms of the severity of structural and functional heart abnormalities and the clinical manifestations of HF. According to the results of EchoCG and CMR during the initial examination, the LVEDVi and LVEF values, LGSS, CGSS, as well as the number of LV segments affected by inflammatory lesions and segments with LGE presence, did not differ significantly. The total volume of myocardial damage, as determined by CMR, was also comparable – (7.29±0.81) segments in group 1 and (7.08±0.74) segments in group 2 ($p > 0.05$). The groups did not differ in terms of the severity of clinical manifestations of HF:

the mean distance walked during the 6MWT was (249.1±19.6) meters in group 1 and (257.8±20.7) meters in group 2 ($p > 0.05$), which corresponded to NYHA class III.

After 6 months of follow-up, improvements in the structural and functional state of the heart were observed in both groups, with group 1 showing greater increases in LVEF and LGSS by 13.1 % and 22.2 %, respectively ($p < 0.05$) (Table 1). Additionally, group 1 exhibited a reduction in the number of LV segments affected by inflammatory changes and the total number of damaged segments by 28.4 % and 18.3 %, respectively, compared to group 2 ($p < 0.05$ –0.001).

After 12 months of follow-up, the mean LVEF in group 1 had almost normalized, averaging (51.2±2.6) %, while the LGSS and CGSS values in group 1 were 17.9 % and 21.5 % higher, respectively, than those in group 2 ($p < 0.05$). The results of CMR demonstrated significantly less myocardial damage in group 1 compared to group 2: the total number of LV segments affected by inflammation and/or fibrosis was 39.0 % lower ($p < 0.001$) (Table 2). On this background, the results of the 6MWT were consistent: the distance covered by patients in group 1 was 17.4 % greater than that of patients in group 2 ($p < 0.05$), corresponding to NYHA class I, while in group 2, the mean FC remained at class II.

After completing the immunosuppressive therapy course, the frequency of complications potentially associated with GC administration was assessed after 6 months (Table 3). These complications were primarily recorded within the first 6 months of treatment and

Table 2
Indicators of the structural and functional state of the heart in the study groups after 12 months of treatment

Indicator	Mean value (M±m)		p
	Group 1 (n=34)	Group 2 (n=38)	
Mean NYHA FC	I	II	–
6MWT, m	459.7±34.2	379.1±32.7	<0.05
LVEDVi, ml/ml	76.9±4.8	83.7±5.2	>0.05
LV EF, %	51.2±2.6	46.3±2.5	>0.05
LGSS, %	17.31±1.32	14.23±1.28	<0.05
CGSS, %	15.84±1.35	12.45±1.27	<0.05
Number of IC segments	0.67±0.08	1.65±0.12	<0.001
Number of LGE segments	1.65±0.13	2.15±0.18	<0.01
Total number of affected LV segments	2.32±0.20	3.80±0.29	<0.001

FC – functional class; 6MWT – six-minute walk test; LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index; LV EF – left ventricular ejection fraction; LGSS – longitudinal global systolic strain; CGSS – circumferential global systolic strain; IC – inflammatory changes; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle.

Table 3
Frequency of diseases and pathological conditions associated with GC therapy over 12 months of follow-up

Diseases and pathological conditions	Amount of patients (%) from all included	
	Persistence within first 6 months	Persistence after 12 months
Hypersensitivity reactions	2 (2.77 %)	–
Arterial hypertension	3 (4.16 %)	2 (2.77 %)
Obesity	10 (13.88 %)	5 (6.94 %)
Hypokaliemia	5 (6.94 %)	–
Leukocytosis	9 (12.50 %)	–
Hyperglycemia	3 (4.16 %)	–
Erosive lesions of the esophagus/stomach	2 (2.77 %)	–
Myalgia/Myopathy	3 (4.16 %)	–
Functional hypercortisolism	3 (4.16 %)	–

included a total of 40 cases (55.55 %). The most common complications were obesity (13.88 %) and leukocytosis (12.50 %), while hypokalemia occurred in 6.94 % of cases. Complications such as arterial hypertension, hyperglycemia, functional hypercortisolism, and myalgia were recorded in 4.16 % of cases. Additionally, it is noteworthy that 2 patients (2.77 %) developed erosive lesions of the esophagus/stomach. Patients with arterial hypertension were prescribed antihypertensive therapy in accordance with current recommendations, and patients with extracardiac

pathology were referred for consultations with specialized professionals.

After 12 months, a significant reduction or complete resolution of GC-associated complications was observed in most patients: only 7 cases (9.72 %) of comorbid pathology associated with GC therapy were recorded. This included obesity in 6.94 % of cases and arterial hypertension in 2.77 % of cases (Table 3). It is important to note that two patients who exhibited persistent arterial hypertension after 12 months of follow-up had a family history of this condition. Patients

with persistent obesity were provided with recommendations for its management.

Thus, GC therapy as an immunosuppressive treatment for myocarditis was associated with the development of a fairly wide spectrum of complications, including arterial hypertension, hypokalemia, erosive lesions of the gastrointestinal tract, and others. However, during the 12-month observation period, none of the patients developed conditions requiring inpatient treatment directly related to GC administration.

DISCUSSION

The results of the study demonstrated higher efficacy of GCs in patients with myocarditis who, within 3 months from the onset of AM symptoms, had a history of COVID-19 infection, compared to patients without COVID-19. Data obtained after 6 and 12 months showed a faster recovery of LV contractile function and a significant reduction in the volume of inflammatory LV damage in patients with COVID-19 in their medical history. The higher LVEF, LGSS, and CGSS values observed in group 1 compared to group 2 at 6 and 12 months of follow-up were directly related to the smaller number of LV segments affected by inflammation and the reduced overall damage volume according to CMR findings. Predictably, this was reflected in greater physical exercise tolerance in group 1 patients after 12 months of treatment.

A possible explanation for the greater efficacy of GCs in patients with AM and a history of COVID-19 is that myocarditis associated with coronavirus disease primarily develops via an autoimmune mechanism caused by lymphocyte auto-sensitization, macrophage and monocyte activation, and, consequently, the hypersecretion of pro-inflammatory cytokines [1, 2, 6]. Immune cells, such as lymphocytes, monocytes, and macrophages producing pro-inflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-2, and TNF- α , represent the primary targets for the anti-inflammatory and immunosuppressive effects of GCs [14, 19]. The results of this study confirmed this hypothesis: a more substantial reduction in the volume of inflammatory damage to the LV in group 1 patients was observed as early as 6 months, with this effect persisting at 12 months. This contributed positively to reducing the overall volume of LV damage. As it is known, the evolution of the inflammatory process in the myocardium is characterized by the gradual transformation of inflammatory changes into fibrotic ones, which is indicated by the presence of LGE on CMR [8, 11, 16, 18]. The smaller number of LV segments showing LGE in group 1 patients after 12 months may be attributed to the more pronounced anti-inflammatory

effect of GCs, which significantly reduced the volume of inflammatory changes in the LV as early as 6 months. This was accompanied by better structural and functional parameters of the heart compared to group 2.

Analysis of the spectrum of complications associated with GC therapy allowed the identification of the frequency of typical side effects, such as obesity, leukocytosis, hypokalemia, hyperglycemia, erosive gastrointestinal lesions, and others, as described in the global literature [19, 20]. After discontinuation of GCs, the majority of GC-associated diseases and pathological conditions gradually regressed, which, considering the efficacy of GCs, argues in favor of their use, especially in patients with AM associated with a history of COVID-19 infection, strictly following modern recommendations and algorithms, and only in cases of severe myocarditis.

CONCLUSIONS

1. In patients with acute severe myocarditis with a history of coronavirus disease, glucocorticoid therapy demonstrated greater efficacy in improving the structural and functional state of the heart after 6 months of follow-up compared to patients without a history of COVID-19. This was evidenced by a 28.4 % lower number of left ventricle segments affected by the inflammatory process and an 18.3 % smaller total volume of left ventricle damage on cardiac magnetic resonance, accompanied by 13.1 % and 22.2 % higher values of left ventricular ejection fraction and longitudinal global systolic strain, respectively.

2. After 12 months of follow-up, in the group of patients with myocarditis and a history of coronavirus disease, the number of left ventricle segments with inflammatory changes or late gadolinium enhancement was 39.0 % lower compared to patients without a history of COVID-19. This was associated with normalization of the average left ventricular ejection fraction (51.4 %), 17.9 % and 21.5 % higher values of longitudinal global systolic strain and circumferential global systolic strain respectively and a lower functional class of heart failure based on the 6-minute walk test results.

3. The use of glucocorticoids in patients with severe myocarditis was associated with the development of complications in 55.55 % of patients within the first 6 months of follow-up, while after 12 months, there was a significant reduction in their frequency (down to 9.72 %) or their complete regression. Importantly, during the 12-month observation period, none of the patients developed diseases or pathological conditions associated with glucocorticoid use that required inpatient treatment.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation: research project – S.Ch., V.K., E.N.; collection of material – R.K., A.K., B.B., K.M.; database creation – R.K., A.K., B.B., K.M.; data analysis – S.Ch., A.K., R.K., B.B.; article writing – S.Ch., R.K., A.K., K.M., E.N.; editing of the article – S.Ch., V.K., E.N.

Література

1. Brociek E, Tymińska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, Ozierański K. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. *Biology*. 2023;12:874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>.
2. Castiello T, Georgieopoulos G, Finochiarro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, Aimò A, Prasad S. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27:251-61. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>.
3. Davis MG, Bobba A, Chourasia P, Gangu K, Shuja H, Dandachi D, Farooq A, Avula SR, Shekhar R, Sheikh AB. COVID-19 Associated Myocarditis Clinical Outcomes among Hospitalized Patients in the United States: A Propensity Matched Analysis of National Inpatient Sample. *Viruses*. 2022;14(12):2791. <https://doi.org/10.3390/v14122791>.
4. Fearweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, Masigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circulation Research*. 2023;132(10):1302-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878>.
5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.
6. Ho HT, Peischard S, Strutz-Seebohm N, Klingel K, Seebohm G. Myocardial Damage by SARS-CoV-2: Emerging Mechanisms and Therapies. *Viruses*. 2021;13:1880. <https://doi.org/10.3390/v13091880>.
7. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614-62. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f>.
8. Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, et al. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: A two-year follow-up study. *Frontiers in Cardiovasc Med*. 2023;10:1144469. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144469>.
9. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and treatment of myocarditis. Recommendations of All-Ukrainian Association of Cardiology. *Ukr Cardiol J*. 2021;32(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>. (in Ukrainian).
10. Kovalenko VM, Sychov OS, Voronkov LG, Lutai MI, et al., editors. *Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment*. 7th ed. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2024. 432 p. ISBN: 978-966-529-364-4. (in Ukrainian).
11. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in non-ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovasc Imag*. 2014;7(2):250-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>.
12. Lang R, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
13. Lim V, Topiwala G, Apinova E, Diiioia M. Systematic review of case reports on COVID-19 associated myocarditis: a discussion on treatments. *Virology*. 2024;21:252. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02499-4>.
14. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(8):631-7. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
16. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelmann, J et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *Diagnostics*. 2022;12:399. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020399>.
17. Thaker R, Faraci J, Derti S, Schiavone HF. Myocarditis in SARS-CoV-2: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e48059. <https://doi.org/10.7759/cureus.48059>.
18. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>.
19. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*. June 2018;63(6):655-70. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>.
20. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023; Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462>.

Результати 1-річного спостереження за хворими із тяжким перебігом міокардиту, асоційованим із COVID-19, на тлі застосування глюкокортикоїдної терапії**С.В. Чернюк, В.М. Коваленко, Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Б.В. Бацак, К.С. Марченко, О.Г. Несукай**

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

Мета роботи – дослідити ефективність і безпечність призначення глюкокортикоїдів у хворих із тяжким перебігом міокардиту, асоційованим із COVID-19 інфекцією.

Матеріали і методи. Результати дослідження базуються на даних обстежень 72 хворих із тяжким перебігом гострого міокардиту (ГМ) і серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ $\leq 40\%$). Хворих розподілили на дві групи: 1-ша група – 34 хворих на ГМ, які мали в анамнезі документально підтверджену коронавірусну хворобу, перенесену в строки ≤ 3 місяців до початку клінічних симптомів ГМ; 2-га група – 38 хворих на ГМ, які не мали в анамнезі коронавірусної хвороби. Пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію СН згідно із сучасними рекомендаціями протягом усього періоду спостереження та глюкокортикоїдну (ГК) терапію протягом перших 6 місяців від початку клінічних симптомів міокардиту. Всім пацієнтам проводили спекл-трекінг ехокардіографію та магнітно-резонансну томографію серця. Дослідження проводили тричі: в 1-й місяць від початку клінічних симптомів міокардиту, через 6 та 12 місяців спостереження.

Результати та обговорення. Через 6 місяців спостереження структурно-функціональний стан серця покращився в обох групах, при цьому в 1-й групі порівняно з 2-ю відзначали більші величини показників ФВ та поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка (ЛШ) на 13,1 та 22,2 % відповідно ($p < 0,05$). Також в 1-й групі кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, як і загальна кількість уражених сегментів, були на 28,4 та 18,3 % відповідно меншими порівняно з такими в 2-й групі ($p < 0,05-0,001$). Через 12 місяців результати магнітно-резонансної томографії засвідчили суттєво менший об'єм як запального, так і фібротичного ураження ЛШ в 1-й групі, при цьому загальна кількість уражених сегментів ЛШ була на 39,0 % меншою ($p < 0,001$) порівняно з 2-ю групою. Найчастіше ускладненнями терапії ГК були ожиріння (13,88 %) та лейкоцитоз (12,50 %), гіпокаліємія розвинулася в 6,94 % випадків. Ускладнення, такі як артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, функціональний гіперкортицизм, міалгії реєстрували в 4,16 % випадків, також привертає увагу те, що у 2 (2,77 %) пацієнтів розвинулись ерозії стравоходу/шлунку. Через 12 місяців спостереження суттєво зменшилася частота ускладнень, асоційованих із лікуванням ГК – реєстрували тільки 7 (9,72 %) випадків такої патології.

Висновки. У хворих із ГМ із тяжким перебігом та коронавірусною хворобою в анамнезі порівняно з такими без COVID-19 призначення глюкокортикоїдів було ефективнішим щодо поліпшення структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження. Застосування глюкокортикоїдів у хворих із тяжким перебігом міокардиту асоціювалось із розвитком ускладнень у більше ніж половини хворих протягом перших 6 місяців спостереження, через 12 місяців відзначали суттєве зменшення їх частоти або їх повний регрес. При цьому в жодного з досліджуваних пацієнтів протягом 12 місяців спостереження не виникло захворювань і патологічних станів, пов'язаних із прийманням глюкокортикоїдів, що потребували стаціонарного лікування.

Ключові слова: гострий міокардит, COVID-19, глюкокортикоїди, магнітно-резонансна томографія серця, ускладнення.

УДК 616.12-008.46-036.12-037-092+616.379-008.64
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.1422>

Клінічна характеристика та рівень тривожних проявів у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від впливу соціально-побутових стресогенних чинників, асоційованих із воєнним станом

Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач

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

Мета роботи – дослідження впливу потенційних стресогенних чинників, пов'язаних із воєнним станом, на базові рутинні клініко-інструментальні параметри та вираженість тривожних проявів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Матеріали і методи. З метою оцінки потенційного впливу чинників, асоційованих із воєнним станом, на клініко-інструментальні та лабораторні показники пацієнтів із ХСН у період III–IV квартали 2022 року – I–II квартали 2023 року було обстежено 200 пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН II–IV функціональних класів за NYHA, що перебували на стаціонарному лікуванні на базі відділу серцевої недостатності. Діагноз серцевої недостатності визначили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2021 року із залученням даних загальноклінічного обстеження, електрокардіографії, ехокардіографії та рутинних лабораторних тестів. Окрім зазначеного, пацієнтам проводили стандартизоване опитування за двома анкетами, а саме – за оригінальною анкетною загальною тягаря впливу воєнного стану та за стандартною анкетною тривожності/депресії HADS.

Результати та обговорення. Отримані результати засвідчили насамперед високий рівень тривожності, який відповідав клінічно значущому (≥ 11 балів за шкалою HADS) в тих пацієнтів, що зазнавали різного потенційно стресогенного впливу (фактично внутрішньо переміщеної особи (ВПО) – період перебування в зоні бойових дій, розлука з близькими, нещодавній період відсутності доступу до медичної допомоги та/або ліків). Досвід тривалої відсутності доступу до медичної допомоги асоціювався також зі статистично значущо вищим порівняно з іншими пацієнтами рівнем С-реактивного протеїну та статистично значущо нижчою відносною кількістю лімфоцитів у крові. Пацієнти з досвідом неможливості придбання ліків вирізнялися відповідно вищим рівнем тривожності та меншою (на межі статистичної значущості) відносною кількістю лімфоцитів у крові. Використана нами оригінальна шкала АВВС, що інтегрує основні, пов'язані з різними аспектами воєнного стану побутові стресогенні чинники, могла б надалі досліджуватися як допоміжний інструмент у фаховій оцінці психологічного стану пацієнтів. Не було виявлено залежності основних клініко-інструментальних показників пацієнтів від впливу потенційно стресогенних чинників. Можна припустити, що реалізація впливу останніх на базові клінічні характеристики пацієнтів і на клінічний прогноз є інерційним процесом, темп якого може визначатися подальшою персистенцією потенційно стресогенного впливу.

Висновки. В пацієнтів із ХСН та фактичним статусом ВПО була статистично значущо вища сума балів за анкетною загальною тягаря впливу воєнного стану (АВВС) порівняно з іншими пацієнтами з ХСН ($p < 0,0001$). Пацієнти з досвідом перебування в зоні бойових дій, а також пацієнти, що перебували у тривалій розлуці з родичами, мають високий

Ляшенко Аліна Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів

ORCID ID: 0009-0004-8152-673X

E-mail: Lyashenko2007@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 5 грудня 2024 року

Liashenko Alina, Cand Med Sc, Senior Research of Department of Heart Failure Combined with Pathology of Internal Organs

ORCID ID: 0009-0004-8152-673X

E-mail: Lyashenko2007@ukr.net

Received 05.12.2024

рівень тривожності, що відповідає визначенню останньої як клінічно значущої – відповідно 15,5 проти 8,0 балів ($p=0,009$) та 13,0 проти 8,0 балів ($p=0,008$) – порівняно з іншими пацієнтами. Пацієнти з ХСН з досвідом відсутності медичної допомоги характеризувалися високим рівнем тривожності (12,0 балів за шкалою HADS проти 8,0 в інших пацієнтів, $p=0,008$), статистично значущо вищим рівнем С-реактивного протеїну ($(13,4\pm 10,10)$ проти $(8,6\pm 11,6)$ мг/мл в інших пацієнтів, $p=0,03$) та нижчим відносним вмістом лімфоцитів у периферійній крові порівняно з іншими пацієнтами ($(17,8\pm 6,6)$ проти $(21,0\pm 7,9)\cdot 10^9/\text{л}$ відповідно, $p=0,03$). Подібні ж відмінності, за винятком рівнів С-реактивного протеїну, спостерігали в групах пацієнтів, що пережили період відсутності доступу до приймання ліків.

Ключові слова: тривожність, стресогенні чинники, воєнний стан.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є доволі поширеним (2–3 % у дорослій популяції) клінічним синдромом, що характеризується незадовільним прогнозом (смертність до 50 % упродовж 5 років) [1]. Сама клінічна симптоматика СН, зниження функційної спроможності та соціальної активності пацієнтів, їх стурбованість щодо свого майбутнього є потенційним чинником хронічного психічного стресу, який, зокрема, виявляється тривожними порушеннями [2, 3]. Останні своєю чергою через такі механізми, як активація симпатичної ланки серцево-судинної системи, низькоінтенсивне системне запалення, ендотеліальна дисфункція, здатні негативно впливати на клінічний перебіг ХСН [4–7].

Умови, в яких опинилося населення України під час широкомасштабної російської агресії, сприяють підвищенню поширеності психологічних і психічних розладів [8]. З огляду на все викладене вище, обґрунтованим вбачається розглядати вітчизняних пацієнтів із ХСН як особливо вразливу когорту, в яких на базовий хронічний стресовий стан, пов'язаний із хворобою, потенційно накладаються пов'язані з воєнними умовами стресогенні чинники, вираженість яких може, вочевидь, варіювати залежно від індивідуальних обставин.

Мета роботи – дослідження впливу потенційних стресогенних чинників, пов'язаних із воєнним станом, на базові рутинні клініко-інструментальні параметри та вираженість тривожних проявів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Щоб оцінити потенційний вплив чинників, асоційованих із воєнним станом, на клініко-інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із ХСН у період III–IV квартали 2022 року – I–II квартали 2023 року, було обстежено 200 пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН II–IV функціональних класів за NYHA, що перебували на стаціонарному лікуванні на базі відділу серцевої недостатності. Діагноз серцевої недостатності (СН) визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2021 року [9] із залученням

даних загальноклінічного обстеження, електрокардіографії, ехокардіографії та рутинних лабораторних тестів.

Клініко-демографічну характеристику пацієнтів наведено в *табл. 1*.

Діагностику СН проводили на підставі даних суб'єктивних та об'єктивних симптомів; об'єктивних доказів наявності систолічної дисфункції серця у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії.

Дослідження пацієнтів проводили після етапу лікування, спрямованого на компенсацію СН та нівелювання ознак затримки рідини в організмі. На момент залучення в дослідження всі пацієнти, як правило, отримували стандартну фармакотерапію ХСН (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатори, анта-

Таблиця 1
Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів із серцевою недостатністю

Показник	n	%
Кількість пацієнтів	200	100
Чоловіки	152	76,1
Жінки	48	23,9
ІХС у поєднанні з ГХ	164	82,2
ІХС без ГХ	22	11,2
ГХ без ІХС	13	6,6
Інфаркт міокарда	78	39,4
Фібриляція передсердь	126	63,0
ФК II за NYHA	185	92,8
ФК III–IV за NYHA	15	7,2
ЦД	52	26,0
НД	88	44,1
Анемія	70	35,1
ХОЗЛ	43	21,8

ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ФК – функціональний клас; ЦД – цукровий діабет; НД – ниркова дисфункція; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Таблиця 2

Клініко-демографічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності фактичного статусу внутрішньо переміщеної особи

Показник	ВПО (n=30)	Не ВПО (n=170)	p
ЧСС за 1 хв	86,8±10,1	96,8±24,0	0,3
САТ, мм рт. ст.	137,0±20,5	132,3±24,0	0,4
ДАТ, мм рт. ст.	81,5±12,9	81,1±12,0	0,8
ФВ, %	37,3±15,2	45,0±11,0	0,43
Глікований гемоглобін, %	5,6±0,9	6,4±1,0	0,12
С-реактивний протеїн, мг/мл	14,3±12,0	9,2±11,7	0,17
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	19,1±7,5	21,1±7,8	0,4
Вік, роки	60,0±23,5	68,4±12,7	0,3
Доза фуросеміду (тиж), мг	427,2±251,2	546,0±264,4	0,3
ABBC, бали	3,5±3,0	2,0±1,0	0,0001
HADS, тривожність, бали	8,0±2,6	7,94±3,9	0,6
HADS, депресія, бали	8,15±3,7	8,16±1,8	0,9
Чоловіки/жінки, %	40/60	65/35	0,07
ФП/ТП, %	60	76	0,06
ФВ ≤ 40 %	60	56	0,51
ФВ > 40 %	40	44	0,6
ЦД, %	20	31	0,25
ХХН, %	60	50	0,12

ВПО – внутрішньо переміщена особа; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ABBC – Анкета Впливу Воєнного Стану; HADS – анкета депресії/тривожності; ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ХХН – хронічна хвороба нирок.

гоністи мінералокортикоїдних рецепторів у поєднанні з підтримувальною діуретичною терапією) відповідно до чинних рекомендацій із лікування ХСН.

Загальний аналіз крові проводили з підрахунком кількості еритроцитів, лейкоцитів, визначенням лейкоцитарної формули, вмісту гемоглобіну, колірного показника, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, лімфоцитів, моноцитів. Біохімічне дослідження крові містило визначення електролітів (калію, натрію), сечової кислоти, глюкози крові, глюкозотолерантного тесту, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої, низької і дуже низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності, білірубину, аланінаміно-трансфераз, аспаратаміно-трансфераз, креатинін-фосфокіназ сироватки крові, загального вмісту білка, альбумінів. У кожного хворого визначали рівень швидкості клубочкової фільтрації за допомогою рівняння СКД-EPI.

Окрім зазначеного, пацієнтам проводили стандартизоване опитування за двома анкетами, а саме – за оригінальною анкетою загального тягара впливу воєнного стану (ABBC) та за стандартною анкетою тривожності/депресії HADS.

Анкета Впливу Воєнного Стану (ABBC)

Пацієнтам пропонували заповнити розроблену у відділі СН оригінальну анкету загального тягара негативних соціальних чинників, пов'язаних з війною.

Анкета ABBC

1. Чи проживали Ви за час війни в зоні активних бойових дій або прилеглих населених пунктах?
Так – 2. Ні – 0.

2. Чи змінили Ви у зв'язку з війною місце постійного проживання?
Так – 1. Ні – 0.

3. Чи втрачали Ви особисте майно (будинок, квартира, автомобіль) за час війни?

Таблиця 3

Клініко-демографічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від досвіду перебування в зоні бойових дій

Показник	Перебування в ЗБД (n=36)	Не були в ЗБД (n=164)	p
ЧСС за 1 хв	90,0±9,5	95,0±10,1	0,9
САТ, мм рт. ст.	130,0±15,7	130,0±20,1	0,9
ДАТ, мм рт. ст.	80,0±13,1	80,0±12,5	0,46
ФВ, %	39,5±14,2	42,0±12,0	0,48
Глікований гемоглобін, %	5,95±0,90	5,80±0,85	0,57
С-реактивний протеїн, мг/мл	6,00±10,10	5,85±8,80	0,57
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	19,75±8,10	20,40±7,80	0,9
Вік, роки	67,5±11,2	70,0±12,3	0,65
Доза фуросеміду (тиж), мг	460,0±160,3	480,0±186,2	0,5
АВВС, бали	2,0±2,0	2,0±1,9	0,6
HADS, тривожність, бали	12,5±10,0	7,8 ±4,3	0,05
HADS, депресія, бали	8,3±4,1	8,2±1,8	0,9
Чоловіки/жінки, %	62/38	57/43	0,46
ФП/ТП, %	69	74	0,3
ФВ ≤ 40 %	50	54	0,27
ФВ > 40 %	50	46	0,23
ЦД, %	20	32	0,15
ХХН, %	56	52	0,42

ЗБД – зона бойових дій; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; АВВС – Анкета Впливу Воєнного Стану; HADS – анкета депресії/тривожності; ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ХХН – хронічна хвороба нирок.

Так – 2. Ні – 0.

4. Чи отримували Ви травмування або поранення за період війни?

Так – 2. Ні – 0.

5. Чи втрачали Ви близьких Вам людей у зв'язку з бойовими діями або обстрілами?

Так – 2. Ні – 0.

6. Чи розлучалися Ви на тривалий період із близькими людьми під час війни?

Так – 1. Ні – 0.

7. Чи мали Ви постійну можливість доступу до медичної допомоги з приводу Вашого основного захворювання за період війни?

Так – 0. Ні – 1.

8. Чи мали Ви постійну можливість доступу до придбання необхідних Вам основних ліків?

Так – 0. Ні – 1.

Максимальна сума балів – 12.

Мінімальна сума балів – 0.

РЕЗУЛЬТАТИ

Виходячи з мети дослідження, було виділено 5 критеріїв, за якими надалі проводився відповідний порівняльний аналіз даних.

1. Фактичний статус внутрішньо переміщеної особи (ВПО) – *так/ні*.

2. Досвід перебування в зоні бойових дій (ЗБД) – *так/ні*.

3. Досвід тривалої розлуки з родичами – *так/ні*.

4. Досвід відсутності можливості надання медичної допомоги – *так/ні*.

5. Досвід відсутності доступу до призначених лікарем медикаментів – *так/ні*.

Як видно з *табл. 2*, пацієнти з фактичним статусом ВПО статистично значущо не відрізнялися від інших пацієнтів за основними показниками, що вивчалися, за винятком кількості балів за шкалою АВВС, яка в них була суттєво вищою ($p < 0,0001$).

Таблиця 4

Клініко-демографічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від досвіду тривалої розлуки з близькими родичами

Показник	Тривала розлука з родичами (n=42)	Не було тривалої розлуки з родичами (n=158)	p
ЧСС за 1 хв	99,5±20,1	95±23,3	0,3
САТ, мм рт. ст.	132,5±21,5	132,7±24,7	0,9
ДАТ, мм рт. ст.	99,5±13,5	81,1±12,9	0,8
ФВ, %	39,1±14,3	41,0±11,5	0,8
Глікований гемоглобін, %	6,1±1,2	6,0±1,1	0,9
С-реактивний протеїн, мг/мл	9,3±5,6	9,6±5,4	0,5
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	21,0±8,3	20,7±7,3	0,7
Вік, роки	64,4±13,4	69,3±12,3	0,14
Доза фуросеміду (тиж), мг	610,0±300,3	519,0±277,6	0,2
ABBS, бали	2,0±1,0	2,0±1,0	0,8
HADS, тривожність, бали	13,0±5,1	7,6±4,6	0,01
HADS, депресія, бали	7,8±3,2	8,2±3,8	0,6
Чоловіки/жінки, %	64/36	61/39	0,4
ФП/ТП, %	68	75	0,15
ФВ ≤ 40 %	50	56	0,24
ФВ > 40 %	50	44	0,17
ЦД, %	27	29	0,38
ХХН, %	45	49	0,31

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ABBS – Анкета Впливу Воєнного Стану; HADS – анкета депресії/тривожності; ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ХХН – хронічна хвороба нирок.

Як видно з *табл. 3*, досвід перебування в зоні бойових дій був асоційований із високим рівнем тривожності за шкалою HADS; за іншими параметрами ці пацієнти статистично значущо не відрізнялися від пацієнтів без досвіду перебування в ЗБД.

Як видно з *табл. 4*, за винятком високого рівня тривожності, пацієнти, що мали тривалу розлуку з родичами, не відрізнялися від інших обстежених пацієнтів із ХСН.

Як видно з *табл. 5*, досвід тривалої відсутності доступу до медичної допомоги асоціювався з високим рівнем тривожності пацієнтів, а також зі статистично значущо вищим порівняно з іншими пацієнтами рівнем С-реактивного протеїну та статистично значущо нижчою відносною кількістю лімфоцитів крові.

З *табл. 6* видно, що в пацієнтів з досвідом неможливості придбання ліків був вищий рівень

тривожності та менша (на межі статистичної значущості) відносна кількість лімфоцитів у крові.

ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження є першою спробою здійснити порівняльний аналіз базових клініко-інструментальних показників та загального рівня тривожних проявів у пацієнтів із клінічно маніфестною СН залежно від соціально-побутових чинників, спричинених станом війни всередині країни.

Отримані результати засвідчили насамперед високий рівень тривожності, який відповідав клінічно значущому (≥ 11 балів за шкалою HADS) в тих пацієнтів, що зазнавали різного потенційно стресогенного впливу (фактичний ВПО – період перебування в ЗБД, розлука з близькими, нещодавній період відсутності доступу до медичної допо-

Таблиця 5

Клініко-демографічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від досвіду відсутності доступу до медичної допомоги

Показник	Не мали доступу до медичної допомоги (n=33)	Мали доступ до медичної допомоги (n=167)	p
ЧСС за 1 хв	92,9±20,0	96,0±23,7	0,31
САТ, мм рт. ст.	127,8±22,6	133,3±23,8	0,05
ДАТ, мм рт. ст.	78,8±10,8	81,4±12,6	0,24
ФВ, %	37,3±13,8	38,3±7,1	0,17
Глікований гемоглобін, %	6,3±0,8	6,33±1,3	0,25
С-реактивний протеїн, мг/мл	13,4±10,1	8,6±11,6	0,03
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	17,8±6,6	21,0±7,9	0,03
Вік, роки	65,5±13,0	68,6±12,6	0,2
Доза фуросеміду (тиж), мг	587,7±360,0	510,8±260,1	0,17
ABBC, бали	2,0±1,0	2,0±1,0	0,8
HADS, тривожність, бали	12,0±5,8	7,1±4,0	0,008
HADS, депресія, бали	8,1±3,8	7,8±4,1	0,7
Чоловіки/жінки, %	62/38	67/33	0,49
ФП/ТП, %	62	71	0,37
ФВ ≤ 40 %	62	57	0,21
ФВ > 40 %	38	43	0,32
ЦД, %	31	30	0,46
ХХН, %	46	56	0,31

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ХХН – хронічна хвороба нирок; ABBC – Анкета Впливу Воєнного Стану; HADS – анкета депресії/тривожності.

моги та/або ліків). При цьому варто зазначити, що в пацієнтів кожної з груп порівняння (тобто таких, які не відповідали критеріям потенційного стресогенного впливу) також був підвищений рівень тривожності, що відповідав субклінічному (діапазон 8–10 балів). Останнє збігається з отриманими раніше даними щодо пацієнтів із СН у мирний час [10]. Беручи до уваги дані щодо прямого зв'язку між рівнем тривожних проявів та смертністю при хронічній СН [11, 12], вбачається можливим визначити в нашому дослідженні групу хворих із клінічно значущим рівнем тривожності (сума балів за шкалою HADS ≥ 11 балів) як пацієнтів із СН високого додаткового ризику. Використана оригінальна шкала ABBC, що інтегрує основні, пов'язані з різними аспектами воєнного стану побутові стресогенні чинники, могла б, на нашу думку, надалі досліджуватися як допоміжний інструмент у фаховій оцінці психологічного стану пацієнтів.

У дослідженні ми не виявили, попри очікування, залежності основних клініко-інструментальних показників пацієнтів від впливу згаданих вище потенційно стресогенних чинників. Утім можна припустити, що реалізація впливу останніх на базові клінічні характеристики пацієнтів і, відповідно, на клінічний прогноз, є інерційним процесом, темп якого, очевидно, може надалі визначатися персистенцією потенційно стресогенного впливу. Для підтвердження цього припущення потрібне відповідне тривале спостереження.

Поєднання високого рівня тривожності з лімфоцитопенією в групах пацієнтів із попереднім періодом недоступності до медичної допомоги та до придбання ліків вбачається цікавим, але, вочевидь, потребує подальшого підтвердження.

Виконане дослідження є попереднім. Його обмеженнями є відносно лімітована база даних, переважно регіональний характер, а також від-

Таблиця 6

Клініко-демографічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від досвіду відсутності доступу до придбання медикаментів

Показник	Не мали можливості придбати ліки (n=39)	Мали можливість придбати ліки (n=161)	p
ЧСС за 1 хв	92,0±32,0	96,6±23,8	0,55
САТ, мм рт. ст.	125,1±18,3	134,2±24,4	0,23
ДАТ, мм рт. ст.	78,2±9,8	81,7±12,8	0,37
ФВ, %	41,0±15,1	40,2±11,5	0,75
Глікований гемоглобін, %	6,2±1,3	6,0±0,9	0,42
С-реактивний протеїн, мг/мл	10,5±6,7	10,1±7,8	0,7
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	18,4±7,2	21,4±7,7	0,05
Вік, роки	68,1±13,4	68,3±12,5	0,8
Доза фуросеміду (тиж), мг	541,1±275,6	519,4±272,0	0,73
ABBC, бали	2,0±1,0	2,0±1,0	0,8
HADS, тривожність, бали	13,1±6,1	8,1±4,0	0,008
HADS, депресія, бали	8,1±3,7	8,0±4,1	0,8
Чоловіки/жінки, %	58/42	62/38	0,37
ФП/ТП, %	74	70	0,47
ФВ ≤ 40 %	68	58	0,23
ФВ > 40 %	32	42	0,32
ЦД, %	47	27	0,03
ХХН, %	53	48	0,32

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ХХН – хронічна хвороба нирок; ABBC – Анкета Впливу Воєнного Стану; HADS – анкета депресії/тривожності.

сутність лабораторного визначення біомаркерів стресу та нейрогуморальної активації, що має стати наступним етапом роботи у відповідному напрямку.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фактичним статусом внутрішньо переміщеної особи мають статистично значущо вищу суму балів за анкету загального тягаря впливу воєнного стану (ABBC) порівняно з іншими пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю ($p < 0,0001$).

2. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з досвідом перебування в зоні бойових дій, а також у пацієнтів, що перебували в тривалій розлуці з родичами, відзначали високий рівень три-

вожності, що відповідав визначенню останньої як клінічно значущої – відповідно 15,5 і 8,0 балів ($p = 0,009$) та 13,0 і 8,0 балів ($p = 0,008$) порівняно з іншими пацієнтами.

3. Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю, надходженню яких у стаціонар передувала період фактичної відсутності доступу до медичної допомоги, характеризувалися високим рівнем тривожності (12,0 балів за шкалою HADS, проти 8,0 в інших пацієнтів, $p = 0,008$), статистично значуще вищим рівнем С-реактивного протеїну ((13,4±10,1) проти (8,6±11,6) мг/мл в інших пацієнтів, $p = 0,03$) та нижчим відносним вмістом лімфоцитів у периферійній крові порівняно з іншими пацієнтами ((17,8±6,6) проти (21,0±7,9) · 10⁹/л відповідно, $p = 0,03$). Подібні ж відмінності, за винятком рівнів С-реактивного протеїну, спостерігали в групах пацієнтів, що пережили період відсутності доступу до приймання ліків.

4. Отримані дані можуть бути враховані під час обґрунтування фармакотерапевтичних медичних заходів, спрямованих на пом'якшення тривожних проявів у пацієнтів із хронічною серце-

вою недостатністю та клінічно значущим рівнем тривожності, асоційованої зі впливом стресогенних чинників, притаманних умовам воєнного стану.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту – Л.В., А.Л.; збір матеріалу, оформлення статті – А.Л., Н.Т.; статистичне опрацювання даних, написання статті – А.Л.

Література

1. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017 Nov;106(11):913-22. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7>.
2. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Nov;18(11):101. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5>.
3. Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2016 Jul-Aug;31(4):367-79. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000265>.
4. Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular diseases: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2001 Oct;24(10):1793-8. <https://doi.org/10.2337/diabetes.24.10.1793>.
5. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol.* 1995 May 1;75(14):882-5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80680-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80680-8).
6. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2212-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn326>.
7. Mercer DA, Lavoie KL, Ditto B, Pelletier R, Campbell T, Arsenault A, Bacon SL. The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients. *Biol Psychol.* 2014 Oct;102:44-50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.012>.
8. Kornats'kyi V.M. [Problema zdorov'ya v umovakh viyny. Stres i sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya v umovakh voyennoho stanu]. Kyiv, 2022. s. 5-23. Ukrainian.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
10. Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J.* 2006 Nov;152(5):940.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.05.009>.
11. Wei Jiang, Maragatha Kuchibhatla, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Blazing MA, Gauden LH, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2004 Nov 4;110(22):3452-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148138.25157.F9>

Clinical characteristics and level of anxiety in patients with heart failure depending of social and household stressogenic factors associated with martial law

L.G. Voronkov, A.V. Liashenko, N.A. Tkach

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

The aim – to study the impact of potential stressogenic factors associated with martial law on basic clinical and instrumental parameters and the severity of anxiety symptoms in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. 200 patients with CHF of NYHA II-IV functional classes were examined, which had treatment at the cardiological department. The diagnosis of heart failure was determined according to the recommendations of the European Society of Cardiology in 2021 with the involvement of indicators of general clinical examination, electrocardiography, echocardiography, and laboratory tests. Patients were given a standardized survey of two questionnaires, namely, the original General Burden of Martial Law questionnaire and the standard HADS anxiety/depression questionnaire.

Results and discussion. The high level of anxiety, which corresponded to clinically significant (≥ 11 points on the HADS scale) in those patients who were exposed to various potentially stressful influences (internally displaced persons,

separation from family, absence of medical care and/or medicines). The period of long-term absence of medical care was also associated with a statistically significantly higher level of C-reactive protein and a statistically significantly lower relative number of lymphocytes in the blood compared to other patients. Patients without medicines had a higher level of anxiety and a lower (at the limit of statistical significance) relative number of lymphocytes in the blood. The original ABVS scale can use in patients with psychological problems. The main clinical and instrumental indicators of patients was not depended of potentially stressful factors.

Conclusions. Internally displaced persons with CHF had a statistically significantly higher sum of points of War Impact Questionnaire (ABVS) compared to other patients with CHF ($p < 0.0001$). Patients from a combat zone, as well as patients who were separated from their relatives for a long time, had a high level of anxiety compared to other patients. Patients with CHF without medical care were characterized by a high level of anxiety (12.0 points on the HADS scale against 8.0 in other patients, $p = 0.008$), a statistically significantly higher level of C-reactive protein (13.4 ± 10.10 vs 8.6 ± 11.6 mg/ml in other patients, $p = 0.03$) and a lower relative content of lymphocytes in peripheral blood compared to other patients (17.8 ± 6.6 versus 21.0 ± 7.9), $p = 0.03$).

Key words: anxiety, stressogenic factors, martial law.

УДК 616.132-007.64-089.168.1:303.22

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.2334>

Порівняння результатів ендоваскулярного протезування аорти та оптимальної медикаментозної терапії в пацієнтів із неускладненою дисекцією низхідного відділу грудної аорти типу В

А.Ю. Шкандала^{1, 2}, О.В. Зеленчук¹, С.М. Фуркало³¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ³ Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Київ

Мета роботи – охарактеризувати клінічні події та порівняти результати, отримані в пацієнтів, яким проводили ендоваскулярне протезування грудної аорти (thoracic endovascular aortic repair – TEVAR) разом з оптимальною медикаментозною терапією (ОМТ) та яким тільки ОМТ.

Матеріали і методи. У проведене ретроспективне дослідження залучені дорослі пацієнти (від 18 років), госпіталізовані в ДУ «Інститут серця МОЗ України» в період 2018–2024 рр. з приводу розшарування низхідного відділу грудної аорти. Залежно від методу лікування розшарування низхідного відділу грудної аорти усіх пацієнтів було розподілено на дві групи: група А – пацієнти, яким початково призначили TEVAR з ОМТ; та група Б – пацієнти, яким початково призначили ОМТ.

Результати. Перебіг госпітального періоду статистично значущо не відрізнявся між групами дослідження, за винятком кількості загальних хірургічних ускладнень у пацієнтів групи А – 4 (10,00 %). Тривалість госпіталізації була статистично значущо нижчою в пацієнтів групи А порівняно з пацієнтами групи Б (10,5 (8,00;12,0) доби проти 12,0 (10,25;14,0) доби, $p=0,001$). Значення систолічного та діастолічного артеріального тиску в групах А і Б були статистично значущо нижчими порівняно з вихідними значеннями на всіх етапах протягом 3 років спостереження. У пацієнтів групи А спостерігали збільшення діаметра істинного просвіту на $(15,90\pm 7,65)$ мм, тоді як у пацієнтів групи Б – зменшення на $(3,80\pm 3,43)$ мм, що становило статистично значущу відмінність між групами дослідження ($p=0,002$). У групі А пізні аортальні події були статистично значущо рідше на 26,7 % ($p=0,025$) порівняно з групою Б. Аналіз 3-річної летальності показав, що в пацієнтів групи А вона була нижчою порівняно з групою Б на 18,3 % ($p=0,032$).

Висновки. Проведення TEVAR разом з ОМТ характеризувалося кращими показниками щодо ремоделювання низхідної аорти та нижчим рівнем пізніх аортальних ускладнень порівняно з ізольованою ОМТ. Необхідно й надалі проводити рандомізовані дослідження для аналізу віддалених результатів.

Ключові слова: розшарування аорти типу В, ендоваскулярне протезування грудної аорти, TEVAR, оптимальна медикаментозна терапія, атеросклероз, виживаність, якість життя.

Шкандала Анна Юріївна, аспірант кафедри кардіохірургії, рентгеноендоваскулярних та екстракорпоральних технологій
ORCID ID: 0009-0004-8489-8280
E-mail: annashkandala@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2024 року

Shkandala Anna, PhD student of Department of Cardiac Surgery, X-Ray Endovascular, and Extracorporeal Technologies
P.L. Shupyk National HealthCare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0009-0004-8489-8280
E-mail: annashkandala@gmail.com

Received 21.10.2024

За даними низки досліджень частота розшарування грудної аорти типу В становить 3 випадки на 100 000 населення, понад 60 % випадків мають неускладнений перебіг – немає ознак розриву або неправильної перфузії [1].

На сьогодні ендovasкулярне протезування грудної аорти (*thoracic endovascular aortic repair – TEVAR*) вважається стандартом лікування пацієнтів з ускладненим перебігом розшарування грудної аорти типу В, однак його роль у лікуванні неускладненого перебігу цієї патології до кінця не з'ясована, що обумовлено можливим застосуванням оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) [2]. Так, у першому рандомізованому дослідженні елективного встановлення стент-графта пацієнтам із неускладненим розшаруванням аорти типу В застосування TEVAR не змогло покращити 2-річну виживаність і знизити частоту побічних ефектів, незважаючи на сприятливе ремодельування аорти [3].

Водночас у наступному рандомізованому дослідженні J. Brunkwall та співавторів показали, що неускладнене розшарування низхідної аорти типу В можна безпечно лікувати за допомогою стента Gore TAG, крім того, стент-графтом індукуються ремодельування з тромбозом помилкового просвіту і зменшенням його діаметра, однак, як зазначили автори, потрібний аналіз віддалених результатів [4]. Слід зазначити, що дані рандомізованих досліджень були невеликими, недостатніми для клінічних результатів і проводилися лише в однорідній європейській популяції.

Що стосується багатьох обсерваційних досліджень ефективності застосування TEVAR при неускладненому перебігу розшарування аорти типу В, то в більшості випадків вони охоплювали гетерогенні або обмежені когорти пацієнтів, що не давало перенести отримані результати на загальну когорту пацієнтів [5–7].

Ба більше, в опитуванні щодо неускладненого перебігу розшарування грудної аорти типу В, проведеного B. Munshi та співавторами (2020), близько половини хірургів рекомендували превентивне проведення TEVAR у вибраних випадках. А найбільш впливовими факторами під час прийняття рішення щодо застосування TEVAR була прихильність хірурга до цього інвазивного втручання та великий діаметр низхідної аорти. Ці висновки підкреслюють невизначеність у сучасній практиці та підкреслюють потребу в кращих інструментах прогнозування [8].

Мета роботи – охарактеризувати клінічні події та порівняти результати, отримані в пацієнтів, яким проводили ендovasкулярне протезування грудної аорти (TEVAR) разом з оптимальною меди-

каментозною терапією та яким тільки оптимальну медикаментозну терапію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було схвалено комітетом з етики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження оформлене відповідно до рекомендацій «Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology» (STROBE).

У ретроспективне дослідження залучені дорослі пацієнти (від 18 років), госпіталізовані в Інститут серця МОЗ України у період 2018–2024 рр. з приводу розшарування низхідного відділу грудної аорти. Критеріями незалучення були: супутні додаткові кардіохірургічні втручання; вік менше ніж 18 років; декомпенсований цукровий діабет.

Відповідно до схеми лікування всі пацієнти були розподілені на дві групи. Групу А становили пацієнти з неускладненим перебігом розшарування низхідного відділу грудної аорти типу В, які отримували TEVAR разом з ОМТ. Групу Б становили пацієнти з неускладненим перебігом розшарування низхідного відділу грудної аорти типу В, які отримували лише ОМТ.

Основною метою ОМТ було зменшення напруги зсуву на уражений сегмент аорти шляхом зниження артеріального тиску та серцевої скоротливості. Усі пацієнти із систолічним артеріальним тиском (САТ) > 120 мм рт. ст. отримували активну антигіпертензивну терапію. При госпіталізації було розпочато антигіпертензивне лікування за допомогою внутрішньовенних бета-адреноблокаторів, нітрогліцерину та блокаторів кальцієвих каналів, щоб знизити САТ до 100–120 мм рт. ст. і зменшити частоту серцевих скорочень. Пацієнтам з рефрактерною гіпертензією призначали комбінацію кількох антигіпертензивних засобів. Симптоми болю в пацієнтів із гострим неускладненим перебігом розшарування низхідного відділу грудної аорти типу В зазвичай полегшувалися після антигіпертензивної терапії. Після виписування з клініки проводилося коригування САТ до рівня нижче 140 мм рт. ст., як шляхом зміни способу життя, так і завдяки підбору адекватної комбінації антигіпертензивних засобів.

Рішення про виконання TEVAR у пацієнтів із неускладненим перебігом розшарування низхідного відділу грудної аорти типу В зазвичай приймали пацієнт та його родина з огляду на повне розуміння переваг та недоліків різних терапевтичних схем. Процедуру TEVAR проводили в ангиографічній лабораторії під контролем черезстравохідного ультразвукового дослідження.

Для оцінки відстані між лівою підключичною артерією і входом, а також для оцінки діаметра аорти, куди буде імплантовано стент-трансплантат, у висхідну аорту через стегову артерію вводили 5-Fr ангиографічний катетер. Довжина стент-графта зазвичай становила 170 мм, а діаметр приблизно на 5 % перевищував діаметр аорти при імплантації стент-графта. Під час процедури внутрішньовенно вводилось 70 ОД/кг гепарину натрію. Після введен-

ня гепарину, через стегову артерію по жорсткому провіднику 0,035 дюйма було введено систему стент-трансплантат 22–24F. Стент-трансплантат розгортався зі зниженим систолічним тиском до ≈ 50 мм рт. ст. за допомогою швидкої стимуляції правого шлуночка. Після того як пристрій було розгорнуто, проведено артеріографію, щоб підтвердити положення пристрою відносно розриву входу та оцінити розмір і потік у просвітах аорти та

Таблиця 1

Вихідні показники досліджуваних груп пацієнтів із розширенням низхідного відділу грудної аорти

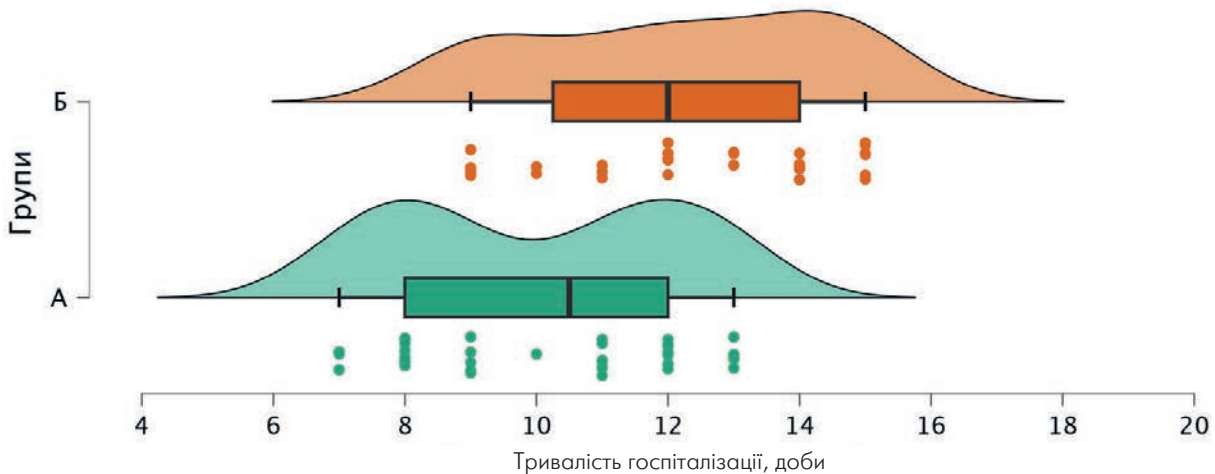
Показник	Група А (n=40)	Група Б (n=30)	p
Вік, роки	54 (45; 65)	59 (50; 66)	0,198
Чоловіча стать, n (%)	35 (87,5 %)	21 (70,0 %)	0,070
ІМТ, кг/м ²	28,30±3,70	27,10±3,47	0,157
Площа поверхні тіла, м ²	1,91±0,13	1,87±0,14	0,277
ФК за NYHA, n (%)			0,428
I	7 (17,5 %)	8 (26,7 %)	
II	20 (50,0 %)	16 (53,3 %)	
III	13 (32,5 %)	6 (20,0 %)	
СН, n (%)			0,945
I	19 (47,5 %)	14 (46,7 %)	
IIA	15 (37,5 %)	13 (43,3 %)	
IIB	6 (15,0 %)	3 (10,0 %)	
Куріння, n (%)	17 (42,5 %)	11 (36,7 %)	0,622
Операції на серці в анамнезі, n (%)	3 (7,50 %)	4 (13,3 %)	0,421
Супутні захворювання			
Стадія АГ, n (%)			0,428
0	6 (15,0 %)	9 (30,0 %)	
1	7 (17,5 %)	6 (20,0 %)	
2	24 (60,0 %)	13 (43,3 %)	
3	3 (7,50 %)	2 (6,67 %)	
Аритмії, n (%)	8 (20,0 %)	6 (20,0 %)	1,000
ІХС, n (%)	13 (32,5 %)	9 (30,0 %)	0,824
ІМ в анамнезі, n (%)	2 (5,00 %)	1 (3,33 %)	0,194
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (7,50 %)	3 (10,0 %)	0,712
ХОЗЛ, n (%)	5 (12,5 %)	3 (10,0 %)	0,745
ЦД, n (%)	11 (27,5 %)	8 (26,7 %)	0,938
Периферійний атеросклероз, n (%)	15 (37,5 %)	17 (56,7 %)	0,111
ХНН, n (%)	4 (10,0 %)	3 (10,0 %)	1,000
Ожиріння, n (%)	8 (20,0 %)	8 (26,7 %)	0,511
Синдром Марфана, n (%)	4 (10,0 %)	1 (3,33 %)	0,284

ІМТ – індекс маси тіла; СН – серцева недостатність; АГ – артеріальна гіпертензія; ІХС – ішемічна хвороба серця; ІМ – інфаркт міокарда; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД – цукровий діабет; ХНН – хронічна ниркова недостатність.

Таблиця 2

Госпітальні ускладнення в пацієнтів із розшаруванням низхідного відділу грудної аорти залежно від лікування

Показник	Група А (n=40)	Група Б (n=30)	p
Плеврит, n (%)	1 (2,50 %)	0 (0,00 %)	0,383
Потреба в трахеостомії, n (%)	1 (2,50 %)	0 (0,00 %)	0,383
Ендолік I типу, n (%)	3 (7,50 %)	0 (0,00 %)	0,125
Органна недостатність, n (%)	1 (2,50 %)	0 (0,00 %)	0,836
Інсульт, n (%)	1 (2,50 %)	0 (0,00 %)	0,383
Розрив аорти, n (%)	0 (0,00 %)	1 (3,33 %)	0,098
Загальні хірургічні ускладнення, n (%)	4 (10,00 %)	0 (0,00 %)	0,044
Гостре пошкодження нирок, n (%)	5 (12,5 %)	1 (3,33 %)	0,175
Госпітальна летальність, n (%)	0 (0,00 %)	1 (3,33 %)	0,254

**Рис. 1. Тривалість госпіталізації в пацієнтів із розшаруванням низхідного відділу грудної аорти залежно від лікування.**

її гілках. Постдилатацію балоном не проводили через високий ризик розриву грудної аорти. За потреби, в операційній проводять хірургічну ревааскуляризацію лівої підключичної артерії.

Успіх процедури визначали як повне покриття первинного розриву без ендоліку типу I або III наприкінці процедури. Ранні аортальні ускладнення визначали як будь-яке ускладнення, пов'язане з дисекцією, що виникло в лікарні. Пізні аортальні ускладнення визначалися як будь-яке серйозне ускладнення, пов'язане з розшаруванням (зокрема розрив, ендолік, нове розшарування або ретроградне розшарування аорти типу А, що виникло більше ніж через 30 днів після підтверджувального діагнозу).

З метою аналізу комплаєнсу до ОМТ залучених у дослідження пацієнтів оцінювали прихильність до фармакотерапії з використанням шкали Моріскі на 1-му, 2-му та 3-му році спостереження [9].

Результати дослідження подавалися як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квартилі – Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення статистичної значущості статистичних показників використовувався t-критерій Стьюдента, а за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна – Вітні. Для аналізу категори-

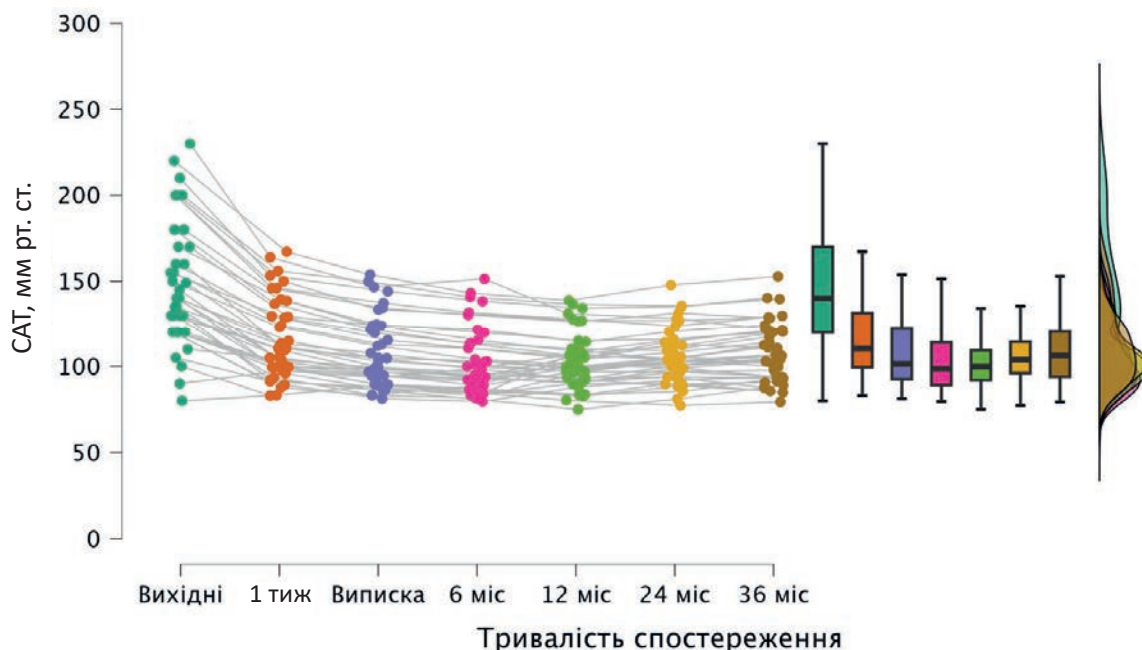


Рис. 2. Динаміка систолічного артеріального тиску на тлі оптимальної медикаментозної терапії в групі А.

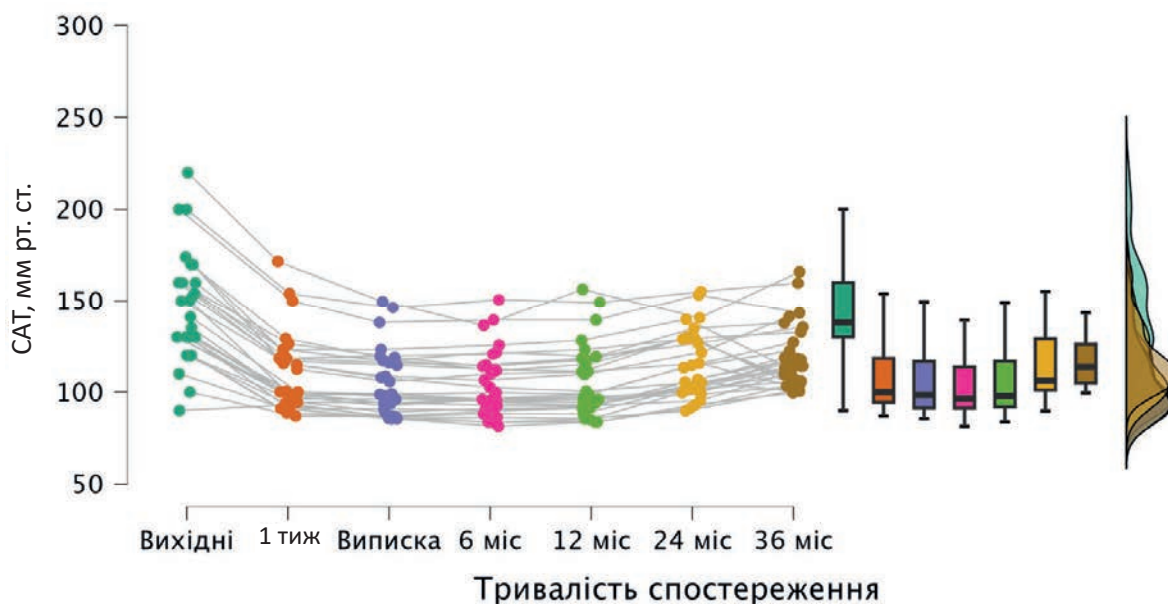


Рис. 3. Динаміка систолічного артеріального тиску на тлі оптимальної медикаментозної терапії у групі Б.

альних змінних в обох групах використовували критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера (у відповідних випадках). Для аналізу повторюваних вимірювань застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз ANNOVA. Відмінності при $p < 0,05$ (95,5 %) вважалися статистично значущими. Для аналізу отриманих даних використовували програму статистичного опрацювання даних SPSS Statistics ver. 27.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 83 відібраних для дослідження історій хвороб, при ретельному аналізі 13 було вилучено. Зокрема, у 2 випадках в історії хвороби не були відображені всі необхідні параметри для дослідження, у 7 випадках лікування з приводу розширення низхідного відділу грудної аорти проводилося разом з іншими кардіохірургічними втручан-

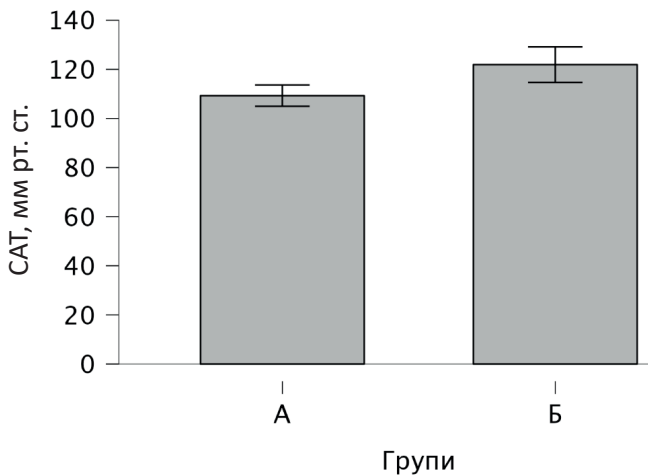


Рис. 4. Значення систолічного артеріального тиску в групах дослідження на 36-му місяці спостереження.

нями та у 4 пацієнтів був декомпенсований цукровий діабет.

Залежно від методу лікування розшарування низхідного відділу грудної аорти всіх пацієнтів було розподілено на дві групи (табл. 1):

- група А (n=40) – пацієнти, яким початково призначили TEVAR з ОМТ;
- група Б (n=30) – пацієнти, яким початково призначили ОМТ.

Госпітальні ускладнення, що виникли в пацієнтів досліджуваних груп наведено у табл. 2.

Що стосується аортальних подій під час госпіталізації, то в одного пацієнта (3,33 %) групи Б

виник розрив аорти, тоді як у групі А цього ускладнення не спостерігалось ($p=0,098$). Своєю чергою в групі А фіксувався ендолік І типу в 3 (7,50 %) випадках, що обумовлене власне ендovasкулярним протезом аорти, чого не виявлялося у групі Б. Також варто зазначити, що у групі А, на відміну від групи Б, виявлялися загальні хірургічні ускладнення (4 випадки), а саме в 1 випадку інфікування місця доступу для TEVAR та у 3 випадках кровотеча з місця доступу.

Жодного випадку госпітальної летальності не спостерігалось в групі А. Тоді як у групі Б один пацієнт (3,33 %) помер внаслідок геморагічного шоку, обумовленого розривом аорти (див. табл. 2). У цього пацієнта на комп'ютерній томографії були виявлені ознаки особливо важкого атеросклерозу стінок аорти.

Загалом тривалість госпіталізації була статистично значущо нижчою в пацієнтів групи А порівняно з пацієнтами групи Б (10,5 (8,00; 12,0) доби проти 12,0 (10,25; 14,0) доби, $p=0,001$) (рис. 1).

З метою аналізу ефективності проведення ОМТ в обох групах реєстрували й аналізували значення систолічного та діастолічного тиску протягом 3 років спостереження. Так, за даними однофакторного дисперсійного аналізу значення САТ в групі А було статистично значущо меншим порівняно з вихідними значеннями на всіх етапах спостереження ($F=105,8$; $p=0,002$) (рис. 2).

Схожу картину спостерігали щодо значень САТ і в групі Б. Зокрема, за даними однофакторного дисперсійного аналізу значення САТ в групі Б були також статистично значущо нижчими порів-

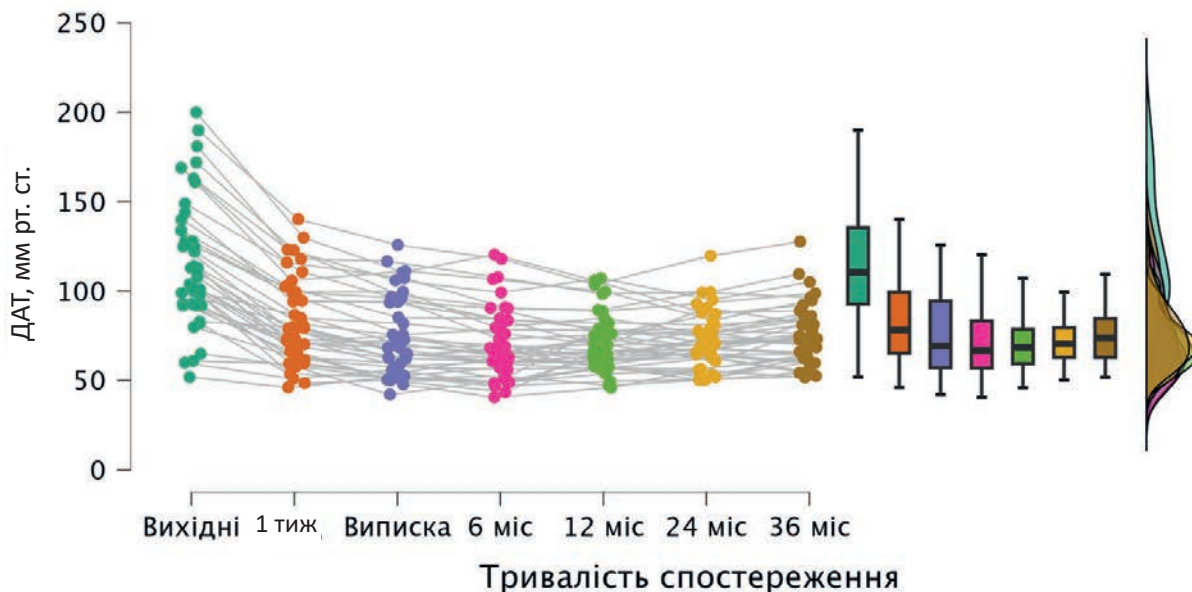


Рис. 5. Динаміка діастолічного артеріального тиску на тлі оптимальної медикаментозної терапії у групі А.

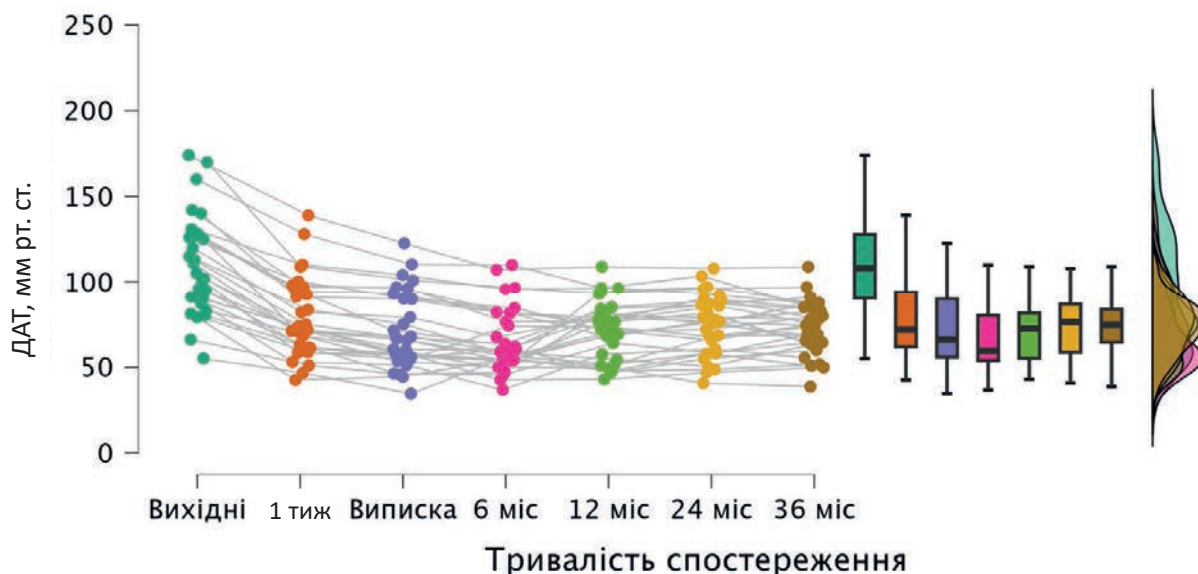


Рис. 6. Динаміка діастолічного артеріального тиску на тлі оптимальної медикаментозної терапії у групі Б.

няно з вихідними значеннями на всіх етапах спостереження ($F=86,8$; $p=0,005$) (рис. 3).

Надалі порівняльний аналіз між групами досліджень значення середнього артеріального тиску за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу не виявив істотної різниці між групами ($F=0,408$; $p=0,525$), за винятком показників на 36-му місяці спостереження, коли в пацієнтів групи А значення САТ були статистично значущо вищими порівняно з групою Б ($(113,0 \pm 10,3)$ мм рт. ст. проти $(121,5 \pm 14,2)$ мм рт. ст.; $p=0,049$) (рис. 4).

Також у нашому дослідженні на тлі ОМТ спостерігалось статистично значуще зниження діастолічного артеріального тиску в групах на всіх етапах спостереження. Так, у пацієнтів групи А, як показав однофакторний дисперсійний аналіз, спостерігалось статистично значуще зниження діастолічного артеріального тиску на всіх етапах спостереження порівняно з вихідним рівнем ($F=90,2$; $p=0,001$) (рис. 5).

У пацієнтів групи Б також спостерігалось статистично значуще зниження рівнів діастолічного

Таблиця 3

Ступінь прихильності до фармакотерапії в групах дослідження в різні періоди спостереження

Прихильність	Група А (n=40)	Група Б (n=30)	p
Через 12 місяців			
Низька, n (%)	3 (7,50 %)	4 (13,3 %)	0,713
Середня, n (%)	22 (55,0 %)	16 (53,3 %)	
Висока, n (%)	15 (37,5 %)	10 (33,4 %)	
Через 24 місяці			
Низька, n (%)	4 (10,0 %)	5 (16,7 %)	0,712
Середня, n (%)	23 (57,5 %)	16 (53,3 %)	
Висока, n (%)	13 (32,5 %)	9 (30,0 %)	
Через 36 місяців			
Низька, n (%)	5 (12,5 %)	11 (36,7 %)	0,049
Середня, n (%)	25 (62,5 %)	15 (50,0 %)	
Висока, n (%)	10 (25,0 %)	4 (13,3 %)	

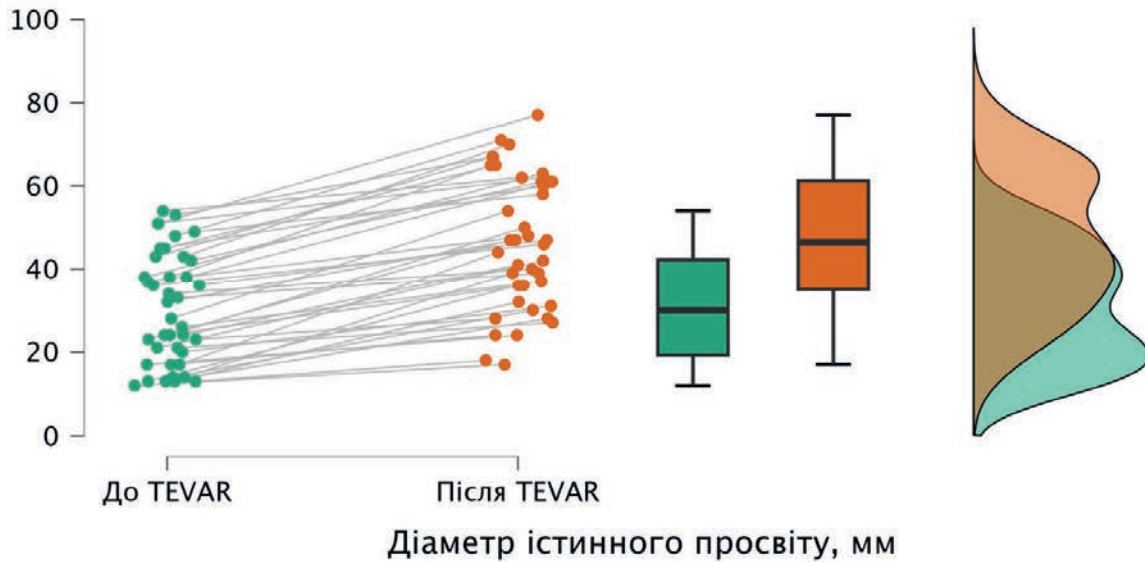


Рис. 7. Динаміка діаметра істинного просвіту в пацієнтів групи А.

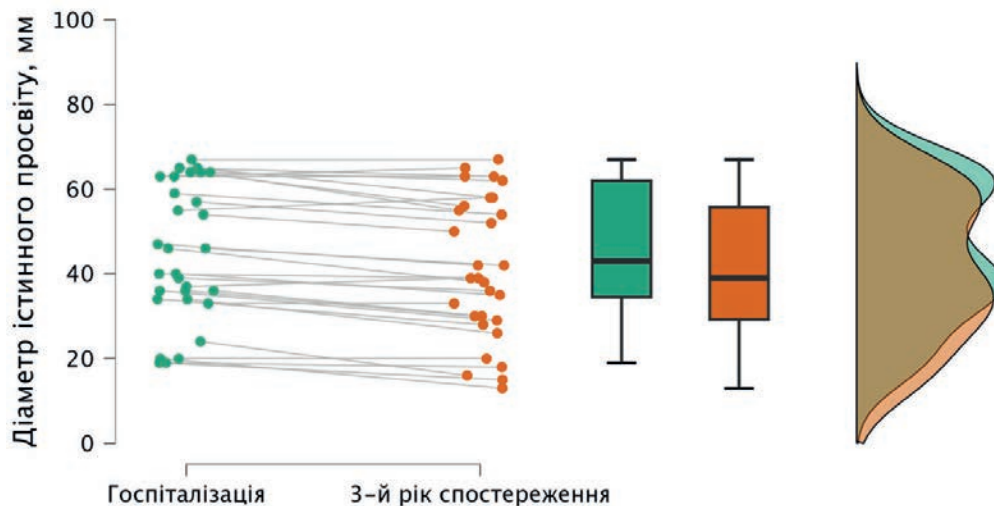


Рис. 8. Динаміка діаметра істинного просвіту в пацієнтів групи Б.

артеріального тиску на всіх етапах спостереження порівняно з вихідними значеннями ($F=52,3$; $p=0,011$) (рис. 6).

Надалі проведення однофакторного дисперсійного аналізу між групами дослідження не виявила статистично значущої різниці показників діастолічного артеріального тиску на всіх етапах спостереження ($F=0,368$; $p=0,546$).

З метою аналізу комплаєнсу пацієнтів, залучених у дослідження, до ОМТ ми оцінили прихильність до фармакотерапії з використанням шкали Моріскі через 1, 2 та 3 роки спостереження.

Згідно з нашим аналізом ступінь прихильності до фармакотерапії статистично значущо не відрізнявся між групами через 1 рік ($p=0,713$) та через 2

роки ($p=0,712$) спостереження, тоді як через 3 роки в пацієнтів групи А була статистично значущо вища прихильність до фармакотерапії порівняно з групою Б ($p=0,049$) (табл. 3).

Також ми проаналізували динаміку діаметра істинного каналу на різних етапах спостереження. Зокрема в пацієнтів групи А спостерігалось статистично значуще зростання діаметра істинного каналу у віддаленому періоді після TEVAR з $(30,60 \pm 10,30)$ до $(46,50 \pm 9,12)$ мм ($p=0,001$) (рис. 7).

Своєю чергою у групі Б відзначали статистично значуще зменшення діаметра істинного просвіту із $(44,80 \pm 8,43)$ мм на етапі надходження до стаціонару до $(41,1 \pm 13,3)$ мм на третьому році спостереження ($p=0,012$) (рис. 8).

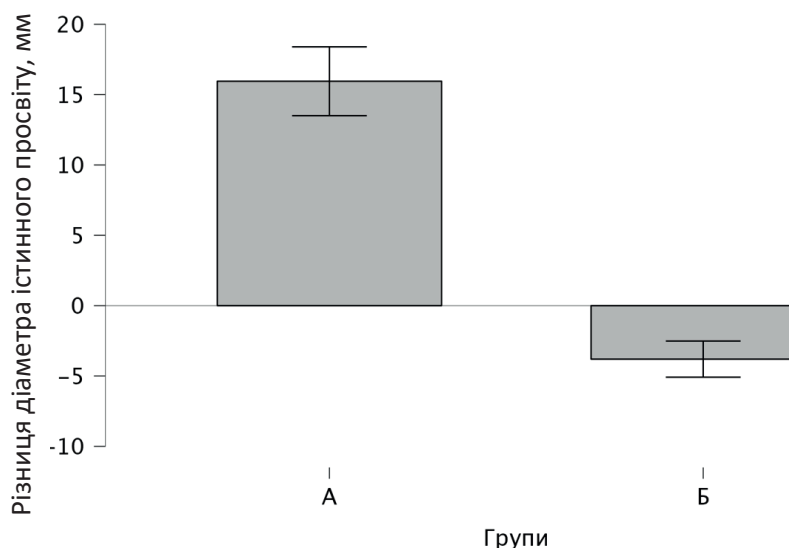


Рис. 9. Динаміка діаметра істинного просвіту в групах дослідження.

У підсумку, в пацієнтів групи А спостерігалася позитивна динаміка діаметра істинного просвіту на $(15,90 \pm 7,65)$ мм, тоді як у пацієнтів групи Б відзначалася негативна динаміка на $(3,80 \pm 3,43)$ мм, що статистично значущо відрізнялося між групами дослідження ($p=0,002$) (рис. 9).

Що стосується віддалених ускладнень, то в групі А пізні аортальні події спостерігали статистично значущо менше на 26,7 % ($p=0,025$) порівняно з групою Б (табл. 4).

Варто також зазначити, що в групі А розрив аорти фіксувався статистично значущо менше на 17,5 % ($p=0,016$) порівняно з групою Б (див. табл. 5). Крім того, в групі А повний тромбоз хибного про-

світу виявляли статистично значущо менше на 39,2 % ($p=0,0002$) порівняно з групою Б, а потребу у повторному втручанні на аорті – на 22,5 % ($p=0,023$) (див. табл. 4).

Загалом аналіз летальності упродовж 3 років спостереження показав, що летальність від усіх причин у пацієнтів групи А була на 18,3 % ($p=0,032$) нижчою порівняно з такою в групі Б (див. табл. 4).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження показали, що пацієнти, в яких проводили TEVAR разом з ОМТ,

Таблиця 4

Аналіз віддалених результатів у досліджуваних групах

Показник	Група А (n=40)	Група Б (n=30)	p
Пізні аортальні ускладнення, n (%)	12 (30,0 %)	17 (56,7 %)	0,025
Ендолік I типу, n (%)	5 (12,5 %)	–	
Розрив аорти, n (%)	1 (2,50 %)	6 (20,0 %)	0,016
Ретроградний тип дисекції типу А, n (%)	0 (0,00 %)	3 (10,0 %)	0,074
Розширення аорти, n (%)	3 (7,50 %)	6 (20,0 %)	0,158
Виразкування аорти, n (%)	0 (0,00 %)	2 (6,67 %)	0,180
Проксимальний SINE, n (%)	1 (2,50 %)	–	
Дистальний SINE, n (%)	2 (5,00 %)	–	
Повний тромбоз ХП, n (%)	17 (42,5 %)	1 (3,33 %)	0,0002
Потреба у (повторному) втручанні на аорті, n (%)	3 (7,50 %)	9 (30,0 %)	0,023
Летальність, n (%)	2 (5,00 %)	7 (23,3 %)	0,032

SINE – stent graft-induced new entry (дислокація кінця стент-графта в хибний канал); ХП – хибний просвіт.

характеризувалися статистично значущо коротшим періодом перебування в стаціонарі, нижчою частотою пізніх аортальних ускладнень та нижчою летальністю від усіх причин протягом 3 років спостереження порівняно з пацієнтами, які отримували лише ОМТ.

На сьогодні немає стійкого консенсусу щодо вибору методу лікування в пацієнтів із неускладненим розширенням низхідного відділу грудної аорти типу В, крім того, ці пацієнти лікуються медикаментозно [10]. Водночас, за даними М.А.А.М. Scherens, віддалений результат у пацієнтів, що отримують ОМТ при неускладненому розширенні низхідного відділу грудної аорти типу В, доволі несприятливий, а саме, як зазначає автор у своїй роботі – більше ніж у 75 % пацієнтів у майбутньому розвинулися постдисекційні аневризми, які потребуватимуть хірургічного лікування [11].

Більшість попередніх досліджень, у яких повідомлялося про TEVAR або ОМТ при розширенні низхідного відділу грудної аорти типу В, залучали пацієнтів як з ускладненим, так і з неускладненим розширенням аорти, а також змішаними випадками гострого та хронічного розширення [12, 13].

У нашому дослідженні частота ранніх аортальних подій у групі А (TEVAR + ОМТ) становила 7,50 %, що було вище, ніж у групі Б (тільки ОМТ) – 3,33 %, хоча різниця не була статистично значущою, крім того, частота ранніх подій у групі Б відповідала результатам попередніх досліджень [14].

Що стосується пізніх аортальних ускладнень, то в нашому дослідженні встановлено статистично значущо нижчу частоту цих ускладнень у пацієнтів, яким проводили TEVAR з ОМТ, порівняно з пацієнтами, що отримували тільки ОМТ. Схожі результати також отримані у дослідженні Y.L. Qin та співавторів, які показали, що у віддаленому періоді пацієнти, які отримували ОМТ, мали значно більше побічних ефектів, асоційованих з аортою, порівняно з пацієнтами в групі TEVAR ($p=0,025$) [5].

Зміна діаметра істинного каналу після лікування в пацієнтів із дисекцією грудної аорти відображає ефективність обраної стратегії. У групі А, де було застосовано TEVAR, спостерігалось статистично значуще зростання діаметра істинного каналу у віддаленому періоді, що вказує на ефективність стент-графта у стабілізації розширення, зменшенні компресії з боку хибного каналу та відновленні нормального кровоплину. Це також може бути пов'язано з поступовим тромбуванням хибного каналу та ремодельованням аорти. Натомість у групі Б, в якій пацієнти отримували лише ОМТ, зареєстровано зменшення діаметра істинного

каналу. Така динаміка, ймовірно, пов'язана з відсутністю фізичного втручання в структуру аорти та прогресуванням компресії істинного каналу через персистентний кровоплин у хибному каналі. Ці результати підкреслюють переваги TEVAR у довготривалому ремодельованні аорти та стабілізації гемодинаміки порівняно з виключно медикаментозним лікуванням, що може асоціюватися з підвищеним ризиком гіперперфузії органів і прогресуванням захворювання [13].

Також кілька попередніх досліджень, які порівнювали TEVAR з ОМТ для лікування гострого розширення низхідного відділу грудної аорти типу В, показали, що 30-денна летальність коливалася від 0,5 до 20,0 % у групі TEVAR і від 0 до 10,6 % у групі ОМТ [15].

У нашому ж дослідженні госпітальна летальність після TEVAR разом з ОМТ становила 0,00 %, тоді як у пацієнтів з лише ОМТ – 3,33 %, що загалом відповідає даним літератури. Мало того, наші результати повністю узгоджуються з дослідженням ADSORB (Acute Dissection: Stent graft OR Best Medical therapy), першим рандомізованим дослідженням гострої дисекції, у якому порівнювали ОМТ разом з TEVAR і ізольовану ОМТ для пацієнтів із гострим неускладненим розширенням низхідного відділу грудної аорти типу В [4]. Зокрема в цьому дослідженні повідомляли про відсутність ранньої летальності як у групі TEVAR, так і в групі ОМТ, протягом перших 30 днів [4]. Це дослідження з низькою летальністю мало загальні критерії залучення, якими були пацієнти з неускладненим розширенням низхідного відділу грудної аорти типу В.

Що стосується віддаленої летальності, то в нашому дослідженні вона була істотно нижчою порівняно з даними наукової літератури. Так, у низці досліджень повідомлялося, що рівень летальності після TEVAR наближався до 30 % через 3–5 років, тоді як у нашому дослідженні на 3-му році спостереження він становив 5,00 %, що, на нашу думку, обумовлено супутньою ОМТ [16, 17].

Варто зазначити, що важливим елементом у терапевтичному лікуванні пацієнтів є їх комплаєнс до фармакотерапії, що впливає на результати самого лікування [18]. За нашими даними, групи дослідження статистично значущо не відрізнялися залежно від прихильності до фармакотерапії згідно зі шкалою Моріскі на через 1 та 2 роки спостереження, за винятком 3-го року спостереження, коли пацієнти з TEVAR та ОМТ мали кращу прихильність порівняно з пацієнтами з лише ОМТ.

Обмеження дослідження. Наше дослідження має кілька обмежень. По-перше, дослідження було ретроспективним, і потенційного упередження відбору в нашій популяції не вдалося повністю

уникнути. По-друге, розмір вибірки був недостатньо великим, що може ускладнити перенесення результатів нашого дослідження на генеральну сукупність. Нарешті, різні типи та конструкції стент-графтів, а також покращений технічний досвід і дизайн стент-графта можуть вплинути на наші висновки.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів групи А спостерігали позитивну динаміку – збільшення діаметра істинного просвіту на $(15,90 \pm 7,65)$ мм, тоді як у пацієнтів групи Б відзначалася негативна динаміка – зменшення його на $(3,80 \pm 3,43)$ мм, що статистично

значущо відрізнялося між групами дослідження ($p=0,002$).

2. У групі А пізні аортальні події спостерігали статистично значущо менше на 26,7 % ($p=0,025$) порівняно з групою Б. Аналіз трирічної летальності показав, що летальність від усіх причин у пацієнтів групи А була меншою на 18,3 % ($p=0,032$) порівняно з групою Б.

3. Групи дослідження статистично значущо між собою не відрізнялися щодо ступеня прихильності до фармакотерапії на першому ($p=0,713$) та на другому ($p=0,712$) році спостереження, тоді як на третьому році спостереження у пацієнтів групи А виявлялася статистично значущо вища прихильність до фармакотерапії порівняно з групою Б ($p=0,049$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт дослідження, збір та аналіз даних, критичний огляд матеріалу щодо змісту – А.Ш.; написання статті – А.Ш., О.З., С.Ф.

Література

- McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, Payne D, Hall SF, Johnson AP. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2254-64.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.11.105>.
- MacGillivray TE, Gleason TG, Patel HJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery clinical practice guidelines on the management of type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1231-49. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.11.091>.
- Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation.* 2009;120(25):2519-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886408>.
- Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial [published correction appears in *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Jul;50(1):130. Buckler, D [removed]; von Tengg-Kobligk, H [corrected to von Tengg-Kobligk, H]]. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(3):285-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.012>.
- Qin YL, Wang F, Li TX, Ding W, Deng G, Xie B, Teng GJ. Endovascular repair compared with medical management of patients with uncomplicated type B acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2835-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.578>.
- Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):876-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.00>.
- Xiang D, Kan X, Liang H, Xiong B, Liang B, Wang L, Zheng C. Comparison of mid-term outcomes of endovascular repair and medical management in patients with acute uncomplicated type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(1):26-36.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.127>.
- Munshi B, Doyle BJ, Ritter JC, Jansen S, Parker LP, Riambau V, Bicknell C, Norman PE, Wanhainen A. Surgical Decision Making in Uncomplicated Type B Aortic Dissection: A Survey of Australian/New Zealand and European Surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(2):194-200. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.04.005>.
- Gulayin PE, Beratarrechea A, Poggio R, Gibbons L, Nejamis A, Santero M, Rubinstein A, Irazola V. Blood Pressure Association with the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults from Low-Resource Primary Care Settings: Results from a Prospective Cohort Nested within a Randomised Controlled Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023;30(3):281-8. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00580-7>.
- Li L, Jiao Y, Zou J, Zhang X, Yang H, Ma H. Thoracic Endovascular Aortic Repair versus Best Medical Treatment for High-Risk Type B Intramural Hematoma: A Systematic Review of Clinical Studies. *Ann Vasc Surg.* 2018;52:273-9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.03.010>.
- Schepens MAAM. Type B aortic dissection: new perspectives. *J Vis Surg.* 2018;4:75. Published 2018 Apr 23. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.03.16>.
- Tjaden BL Jr, Sandhu H, Miller C, Gable D, Trimarchi S, Weaver F, Azizzadeh A. Outcomes from the Gore Global Registry for Endovascular Aortic Treatment in patients undergoing thoracic endovascular aortic repair for type B dissection. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1314-23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.03.391>.
- Garbade J, Jenniches M, Borger MA, Barten MJ, Scheinert D, Gutberlet M, Walther T, Mohr FW. Outcome of patients suffering from acute type B aortic dissection: a retrospective

- single-centre analysis of 135 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(3):285-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.038>.
14. Elefteriades JA, Lovoulos CJ, Coady MA, Tellides G, Kopf GS, Rizzo JA. Management of descending aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):2002-19. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00428-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00428-2).
 15. Song C, Lu Q, Zhou J, Yu G, Feng X, Zhao Z, Bao J, Feng R, Jing Z. The new indication of TEVAR for uncomplicated type B aortic dissection. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3919. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003919>.
 16. Hysa L, Khor S, Starnes BW, et al. Cause-specific mortality of type B aortic dissection and assessment of competing risks of mortality. *J Vasc Surg.* 2021;73(1):48-60.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.499>.
 17. Iannuzzi JC, Stapleton SM, Bababekov YJ, Chang D, Lancaster RT, Conrad MF, Cambria RP, Patel VI. Favorable impact of thoracic endovascular aortic repair on survival of patients with acute uncomplicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2018;68(6):1649-155. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.034>.
 18. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm.* 2014;10(3):554-61. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.10.006>.

Comparison of the results of thoracic endovascular aortic repair and optimal medical therapy in patients with uncomplicated type B aortic dissection

A.Yu. Shkandala^{1,2}, O.V. Zelenchuk², S.M. Furkalo³

¹ P.L. Shupyk National Health Care University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institute Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to characterize clinical events and compare outcomes between patients treated with thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) in combination with optimal medical therapy versus optimal medical therapy alone.

Materials and methods. The retrospective study included adult patients (over 18 years old) who were hospitalized at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine between 2018 and 2024 due to dissection of the descending thoracic aorta. Depending on the method of treatment for uncomplicated type B aortic dissection. All patients were divided into two groups: group A – patients who were initially prescribed TEVAR with optimal medical therapy (OMT) and group B – patients who were initially prescribed OMT.

Results and discussion. The course of the hospital period was not significantly different between the study groups, except for the frequency of general surgical complications in patients of group A, which were 4 (10.00 %). The duration of hospitalization was significantly lower in patients of group A compared to patients of group B (10.5 (8.00; 12.0) days vs. 12.0 (10.25; 14.0) days, $p=0.001$). The values of systolic and diastolic blood pressure in group A and group B were characterized by a significant decrease compared to the initial values at all stages during the 3-year observation period. In patients of group A, a positive difference in the dynamics of the diameter of the true lumen was observed by 15.9 ± 7.65 mm, while in patients of group B, a negative dynamic was determined by 3.80 ± 3.43 mm, which was significantly different between the study groups ($p=0.002$). In group A, late aortic complications were significantly less frequent by 26.7 % ($p=0.025$) compared to group B. Analysis of three-year mortality showed that the mortality rate in patients of group A was 18.3 % ($p=0.032$) lower in compared with group B.

Conclusions. Performing TEVAR together with OMT was characterized by better rates of remodeling of the descending aorta and a lower rate of late aortic complications compared to isolated OMT. Further randomized trials are needed to analyze long-term outcomes.

Key words: aortic dissection type B, TEVAR, optimal medical therapy, atherosclerosis, survival rate, quality of life.

УДК: 616-092.4+616.127-002-073+632.938+576.5
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>

Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі автоімунного міокардиту

Ф.В. Гладких^{1, 2}, Т.І. Лядова¹, Р.Р. Коморовський³, М.О. Чиж⁴

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

² ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

³ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

⁴ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків

Мета роботи – охарактеризувати вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) на функціональний стан серця при експериментальному автоімунному міокардиті (АІМ) за даними ультразвукового дослідження серця.

Матеріали і методи. АІМ моделювали шляхом введення щуром кардіотропної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванта Фрейнда та розчину антигену. Антигенну суміш вводили щуром 4 рази впродовж 14 днів. КС-МСК вводили на 14, 17, 20, 23-й та 26-й дні експерименту. Сонографічне дослідження серця проводили за допомогою ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) на 28-й день експерименту.

Результати. Виявлено, що КС-МСК має виразний кардіопротективний ефект у щурів з АІМ. КС-МСК значно покращує структуру серця, знижує товщину стінок лівого шлуночка, нормалізує об'ємні показники та скоротливу функцію міокарда. Антиаритмічний препарат аміодарон також показує позитивні результати, однак його ефект менш виражений порівняно з КС-МСК. Терапевтичний потенціал КС-МСК у корекції гіпертрофії та порушень скоротливої функції міокарда підтверджується численними статистично значущими змінами, що спостерігалися в усіх досліджуваних групах.

Висновки. Лікування КС-МСК привело до значного зменшення вираженості гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, про що свідчило зменшення товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка. Кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми також зменшилися, що супроводжувалось відновленням скоротливої функції серця: показники фракції викиду (75,8 %, $p < 0,001$) та фракції вкорочення (39,2 %, $p < 0,001$) в групі КС-МСК наблизилися до рівня інтактних щурів.

Ключові слова: автоімунний міокардит, мезенхімальні стовбурові клітини, фракція викиду, ударний об'єм, хвилинний об'єм, ультразвук.

Гладких Федір Володимирович, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна; ст. наук. співр. відділу променевої патології та паліативної медицини, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва» НАМН України, Харків
ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2024 року

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

ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Received 11.12.2024

Міокардити є групою запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які характеризуються інфільтрацією міокарда імунними клітинами, некрозом міоцитів і рубцюванням та можуть обумовлювати шлуночкові аритмії, порушення провідності та запальну кардіоміопатію [1, 2]. Міокардит має широкий спектр клінічних проявів і траєкторій, при цьому більшість випадків минає спонтанно. Це також відносно поширена причина раптової серцевої смерті в молодих людей – від 6 до 10 % [3, 4].

Міокардит може мати гостру, фульмінантну, підгостру і хронічну форми. Гострий міокардит визначають як період < 1 місяця між появою симптомів і встановленням діагнозу [3]. Фульмінантний міокардит – це важка форма гострого міокардиту, що швидко розвивається, з асоційованим кардіогенним шоком, що потребує інотропів або механічної підтримки кровообігу. Підгострий міокардит характеризується тривалим пошкодженням міокарда внаслідок дії постійного або повторного стимулу запалення, але також може бути визначений як загоєний міокардит, якщо є ознаки попереднього активного міокардиту. Крім того, підгострий міокардит можна визначити як період від > 1 до 3 місяців між появою симптомів і встановленням діагнозу. Якщо симптоми зберігаються протягом тривалого періоду (> 1 місяця), хворобливий процес вважається хронічною запальною кардіоміопатією (таким чином, існує збіг із визначенням підгострого міокардиту) [5].

Міокардит часто може імітувати інші поширені серцеві захворювання, тому часто його важко діагностувати на основі клінічних симптомів. Однак дуже важливо встановити діагноз якомога раніше, оскільки лікування значно відрізняється і може значно покращити результати та запобігти прогресуванню захворювання до дилатаційної кардіоміопатії або серцевої недостатності [6].

Міокардит найчастіше асоціюється з вірусною етіологією, але також може бути спричинений іншими видами мікроорганізмів (бактеріями, грибами, найпростішими), системними імунними автоімунними захворюваннями, а також ліками та іншими речовинами [7].

Привертає увагу зростання поширеності автоімунних захворювань у всьому світі, зокрема й автоімунного міокардиту (АІМ) [8]. Оцінки щорічного збільшення загальної захворюваності та поширеності автоімунних захворювань у всьому світі становлять 19,1 та 12,5 % відповідно [9]. З'являється дедалі більше доказів того, що зараження коронавірусом типу 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) пов'язане з розвитком автоімунних захворювань [10].

В останні десятиліття пацієнти з міокардитом мали часткове або повне клінічне одужання за допомогою традиційного медикаментозного лікування, імуномодулювальної та імуносупресивної терапії, але у тих, хто не одужав, могла розвинути-ся дилатаційна кардіоміопатія [11, 12]. Тому дослідження ефективних і нових методів терапії стає все більше необхідним. В останні два десятиліття значного розвитку отримали підходи клітинної біологічної терапії. Х. Gu та співавтори (2020) продемонстрували, що екзосоми, отримані з мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) пуповини, полегшують вірусний міокардит шляхом активації опосередкованого АМРК/mTOR шляху потоку автофагії [11]. За даними [13] на сьогодні екзосоми та кондиційовані середовища МСК активно досліджуються як інноваційні підходи в лікуванні хворих на автоімунні захворювання.

Попередні дослідження [14] показали, що введення КС МСК нормалізує антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця на моделі АІМ у щурів. Термін «кондиційоване середовище» належить до рідкої фази середовища клітинної культури, збагаченої секретом культивованих клітин [15]. Культуральне середовище, збагачене секретом від МСК під час їх росту, отримало назву кондиційоване середовище МСК (КС-МСК) [16].

Мета роботи – схарактеризувати вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на функціональний стан серця при експериментальному автоімунному міокардиті за даними ультрасонографічного дослідження серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні використано пуповинні МСК, отримані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Від усіх породіль-добровольців, залучених до дослідження, була отримана інформована згода. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 17 від 2 жовтня 2023 р.).

Пуповинні МСК були верифіковані як прикріплені, негемопоетичні клітини, з потенціалом до спрямованого мультилінійного диференціювання, які експресують поверхневі маркери CD90,

CD105 і CD73, та не мають експресії маркерів CD14, CD34 і CD45, що оцінювали імуноцитохімічно. КС-МСК отримували під час культивування нативних культур пуповинних МСК в умовах газового інкубатора (37 °С, 5 % CO₂) у безсироватковому поживному середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (Dulbecco's Modified Eagle Medium / Nutrient Mixture F-12 – DMEM/F12).

КС збирали після 3 пасажу, коли клітинний ріст переходив до стаціонарної фази. Стадію стаціонарного росту стабільної лінії МСК, коли настає дозрівання КС, оцінювали за формуванням конфлюентного шару клітин за допомогою інвертованого мікроскопа. КС-МСК піддавали ультрафільтрації за допомогою установки Vivaflow-200 (Sartorius, Німеччина) з використанням мембран (Millipore, Німеччина). КС-МСК порційно заморожували та зберігали при температурі –20 °С [17, 18].

КС-МСК стандартизували за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл), який визначали імуноферментним методом та корегували за допомогою фосфатно-сольового буфера [19]. Препарат КС-МСК із вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл) вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 0,6 мл/кг маси тіла щура [19, 20]. Перед застосуванням КС-МСК за потреби разову дозу *ex tempore* розводили у фізіологічному розчині.

АІМ моделювали за методикою Г.П. Павленко [21] шляхом внутрішньоочеревинного (в/о) введення щурам кардіотропної антигенної суміші, яка складалась із повного ад'юванта Фрейнда [22] (Thermo Fisher Scientific, США) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенного серця у співвідношенні 1:4. Серця отримано від 7 щурів, виведених з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним трихлорметановим (CHCl₃) «рауш-наркозом». Серця гомогенізували у 0,9 % розчині NaCl з розрахунку 1 мл/100 мг, центрифугували впродовж 5 хв при 1000 об./хв, відбирали супернатант та змішували з повним ад'ювантом Фрейнда. Отриману кардіотропну антигенну суміш вводили щурам 4 рази по 1,0 мл/кг маси тіла на 1, 5, 9-й та 13-й дні експерименту [23–25]. КС-МСК вводили в/м на 14, 17, 20, 23-й та 26-й дні експерименту. Як референс-препарат обрано інгібітор реполяризації міокарда з α- та β-блокувальною дією аміодарон (кордарон, Sanofi, Франція) у дозі 10 мг/кг [25], який вводили внутрішньовенно (в/в) на ізотонічному (5,0 %) розчині глюкози за аналогічною схемою. Аміодарон був обраний як референс-препарат через його перевірену ефективність у лікуванні серцево-судинних порушень, зокрема аритмій, і здатність впливати на електричну стабільність міокарда. Окрім антиаритмічної дії, аміодарон має імуносупресивний ефект, що важливо для зменшення запальних процесів при АІМ.

Це дає змогу оцінити його вплив на ремодельовання серця порівняно з імуномодулювальними ефектами КС-МСК, що робить його ідеальним препаратом порівняння для такого комплексного підходу в лікуванні.

Дослідження ефективності КС-МСК при АІМ проведені на 28 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 4 групи:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 14, 17, 20, 13-й та 26-й дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АІМ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 13-й та 26-й дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13-й та 26-й дні експерименту в/в вводили референс-препарат аміодарон у дозі 10 мг/кг на ізотонічному (5,0 %) розчині глюкози [25];

IV – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13-й та 26-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [19, 20].

Сонографічне дослідження серця проводили за допомогою ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у В- та М-режимах із використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц на 28-й день експерименту, також визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС). Під час дослідження тварини перебували під інгаляційним наркозом.

Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастернального доступу по довгій осі серця. При дослідженні в М-модальному режимі вимірювали структури порожнин серця – діаметри та дистанції [26, 27]:

- кінцеводіастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), мм;
- кінцевосистолічний діаметр ЛШ (КСД, мм);
- товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД, мм);
- товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС, мм);
- товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД, мм);
- товщину задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС, мм).

Після вимірювання зазначених параметрів анатомічних структур у автоматичному режимі розраховували морфометричні та функціональні характеристики серця (табл. 1).

Також розраховували показники скоротливої функції міокарда ЛШ (табл. 2).

Експериментальні дослідження проведені відповідно до чинних вітчизняних та міжнародних

Таблиця 1

Формули для розрахунку морфометричних показників лівого шлуночка

Показник	Формула розрахунку
КДО, мл	$(7 \times (0,1 \times \text{КДД})^3) / (2,4 + (0,1 \times \text{КДД}))$
КСО, мл	$(7 \times (0,1 \times \text{КСД})^3) / (2,4 + (0,1 \times \text{КСД}))$
УО, мл	$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$
ХО, мл/хв	$\text{ХО} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$
ВТС	$\text{ВТС} = 2 \times \text{ТЗСД} / \text{КДД}$
ММ за формулою Devereux [28], г	$0,832 \times ((\text{ТМПД} + \text{КДД} + \text{ТЗСД})^3 - \text{КДД}^3) + 0,6$

КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КДД – кінцеводіастолічний діаметр; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КСД – кінцевосистолічний діаметр лівого шлуночка; УО – ударний об'єм; ХО – хвилинний об'єм; ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ТЗСД – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ЧСС – частота серцевих скорочень; ММ – маса міокарда лівого шлуночка; ТМПД – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

нормативно-правових актів: Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. (зі змінами); Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р.; Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» № 944 від 14.12.2009 р.; Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001 р.); Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010 р.); Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та ін.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2010. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро – Вілка (Shapiro – Wilk test, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

Таблиця 2

Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка

Показник	Формула розрахунку
СПМШП, %	$(\text{ТМПС} - \text{ТМПД}) / \text{ТМПД} \times 100 \%$
СПЗСЛШ, %	$(\text{ТЗСС} - \text{ТЗСД}) / \text{ТЗСД} \times 100 \%$
ФВк, %	$(\text{КДД} - \text{КСД}) / \text{КДД} \times 100 \%$
ФВ, %	$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО}$

СПМШП – систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки; ТМПС – товщина міжшлуночкової перегородки в систолу; ТМПД – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; СПЗСЛШ – систолічне потовщення задньої стінки лівого шлуночка; ТЗСС – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу; ТЗСД – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ФВк – фракція вкорочення; КДД – кінцеводіастолічний діаметр; КСД – кінцевосистолічний діаметр; ФВ – фракція викиду; УО – ударний об'єм; КДО – кінцеводіастолічний об'єм.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стьюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна – Вітні (Mann – Whitney). Зіставлення показників однієї групи при повторюваних вимірюваннях за різних умов експерименту проводили за непараметричним T-критерієм Вілкоксона (Wilcoxon T-test). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні значущості вище ніж 95,0 % ($p < 0,05$), вище ніж 99,0 % ($p < 0,01$), вище ніж 99,5 % ($p < 0,005$) та вище ніж 99,9 % ($p < 0,001$) і робили висновок про ймовірність похибки.

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95 % довірчий інтервал (ДІ) 5–95 %). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді медіани (Me) [LQ; UQ], де [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що на тлі розвитку АІМ у щурів на 28-й день експерименту спостерігається статистично значущо ($p < 0,001$) вище значення кінцевосистолічного діаметра (КСД) лівого шлуночка (ЛШ) до $(5,50 \pm 0,17)$ мм у контрольній групі порівняно з інтактними щурами $((3,70 \pm 0,15)$ мм), що вказує на виражене порушен-

Таблиця 3

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та аміодарону на діаметри лівого шлуночка серця в щурів з аутоімунним міокардитом на 28-й день експерименту, мм ($M \pm m$ (95 % ДІ), $N=28$, $n=7$)

Показник	Умови експерименту			
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (АІМ без лікування) ($n=7$)	АІМ + аміодарон ($n=7$)	АІМ + КС-МСК ($n=7$)
КДД, мм	6,20±0,14 (95 % ДІ 6,0–6,5)	6,60±0,23 (95 % ДІ 6,2–7,1) $p_1=0,2$ [6,4 %]	6,80±0,14 (95 % ДІ 6,6–7,1) $p_2=0,5$ [3,0 %]	6,30±0,12 (95 % ДІ 6,0–6,5) $p_2=0,2$ [6,5 %] $p_3=0,01$ [8,2 %]
КСД, мм	3,70±0,15 (95 % ДІ 3,4–4,0)	5,50±0,17 (95 % ДІ 5,1–5,8) $p_1<0,001$ [47,0 %]	4,40±0,09 (95 % ДІ 4,3–4,6) $p_2<0,001$ [18,9 %]	3,80±0,11 (95 % ДІ 3,6–4,0) $p_2<0,001$ [30,3 %] $p_3<0,001$ [14,1 %]

p_1 – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індeksi 1, 2, 3 – номер групи, з показниками якої порівнювали. АІМ – аутоімунний міокардит; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ДІ – довірчий інтервал; КДД – кінцеводіастолічний діаметр лівого шлуночка; КСД – кінцевосистолічний діаметр лівого шлуночка.

ня серцевої функції на тлі АІМ. Водночас введення аміодарону (група III) привело до зниження КСД до (4,40±0,09) мм ($p<0,001$) та у щурів, яким вводили КС-МСК (група IV) – до (3,80±0,11) мм ($p<0,001$), що свідчить про зменшення гіпертрофії ЛШ порівняно з контролем (табл. 3). Таким чином, КС-МСК продемонстрували найвиразніший ефект у зменшенні КСД ЛШ.

Що стосується кінцеводіастолічного діаметра (КДД) ЛШ, то у щурів контрольної групи зафіксовано збільшення до (6,60±0,23) мм ($p=0,2$) порівняно з інтактними щурами – (6,20±0,14) мм. Введення аміодарону не привело до значних змін ($p=0,5$), а ось введення КС-МСК сприяло значному зниженню КДД до (6,30±0,12) мм ($p=0,01$), що є статистично значущим порівняно з групою, яка не отримувала лікування.

Загалом, дослідження показує, що КС-МСК та аміодарон мають суттєвий вплив на діаметри ЛШ при АІМ, зокрема КС-МСК демонструють більш виражену терапевтичну ефективність у зниженні значення КСД ЛШ, що вказує на їх потенціал у лікуванні серцевої недостатності, спричиненої АІМ.

Крім того, дослідження показало, що у щурів з АІМ без лікування (контрольна група) на 28-й день експерименту спостерігали статистично значущо вищу товщину міжшлуночкової перегородки (ТМП) в діастолу (табл. 4). ТМП у щурів цієї групи становила 0,91 [0,87; 0,96] мм, що було на 30,0 % більше порівняно з інтактними щурами (0,70 [0,67; 0,75] мм, $p<0,001$). Введення аміодарону (група III) привело до зниження товщини ТМП до 0,82 [0,74;

0,86] мм, що на 9,9 % менше, ніж у контрольній групі ($p=0,01$). У групі тварин, яким вводили КС-МСК (група IV), товщина ТМП становила 0,72 мм [0,70; 0,77], що було на 20,9 % менше, ніж у контролі ($p=0,01$), але статистично не відрізнялося від інтактних щурів ($p=0,14$).

Щодо ТМП в систолу (ТМПС), то в контрольній групі вона становила (1,30±0,07) мм, що було на 7,4 % більше порівняно з інтактними щурами – (1,20±0,03) мм, $p=0,3$. У групі тварин з АІМ, лікованих аміодароном, цей показник знизилася до (1,10±0,02) мм ($p=0,03$), що на 13,6 % менше порівняно з показниками контрольних тварин. У групі щурів, яким вводили КС-МСК, ТМПС залишалася незмінною та становила (1,20±0,03) мм ($p=0,1$).

Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД) у щурів контрольної групи була (1,00±0,03) мм, з незначним зростанням на 6,8 % порівняно з показниками інтактних щурів – (1,00±0,02) мм, $p=0,1$. Введення аміодарону не змінило товщину стінки, вона залишалася (1,00±0,02) мм ($p=0,7$). У групі тварин з АІМ, яким вводили КС-МСК, товщина задньої стінки ЛШ була значно більшою до (1,10±0,04) мм ($p=0,002$), що становило 19,4 % порівняно з контрольними щурами ($p=0,001$).

Щодо товщини задньої стінки ЛШ у систолу (ТЗСС), в контрольній групі вона становила (1,70±0,04) мм, що було на 13,3 % більше, ніж в інтактних щурів – (1,50±0,03) мм, $p=0,001$. У групі щурів з АІМ, лікованих аміодароном, товщина зросла до (1,80±0,03) мм ($p=0,001$), що на 11,8 % було більше ніж показники контрольних тварин. У

Таблиця 4

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та аміодарону на розміри стінок лівого шлуночка серця в щурів з аутоімунним міокардитом на 28-й день експерименту, мм ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $N=28$, $n=7$)

Показник	Умови експерименту			
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група
	Інтактні щури (n=7)	Контроль (АІМ без лікування) (n=7)	АІМ + аміодарон (n=7)	АІМ + КС-МСК (n=7)
ТМПД, мм	0,70 [0,67; 0,75]	0,91 [0,87; 0,96] $p_1 < 0,001$ [30,0 %]	0,82 [0,74; 0,86] $p_2 = 0,01$ [9,9 %]	0,72 [0,70; 0,77] $p_2 = 0,01$ [20,9 %] $p_3 = 0,14$ [2,7 %]
ТМПС, мм	1,20 ± 0,03 (95 % ДІ 1,2–1,3)	1,30 ± 0,07 (95 % ДІ 1,2–1,5) $p_1 = 0,3$ [7,4 %]	1,10 ± 0,02 (95 % ДІ 1,1–1,2) $p_2 = 0,03$ [13,6 %]	1,20 ± 0,03 (95 % ДІ 1,2–1,3) $p_2 = 0,2$ [7,8 %] $p_3 = 0,1$ [6,6 %]
ТЗСД, мм	1,00 ± 0,02 (95 % ДІ 1,0–1,1)	1,00 ± 0,03 (95 % ДІ 0,9–1,0) $p_1 = 0,1$ [6,8 %]	1,00 ± 0,02 (95 % ДІ 0,9–1,0) $p_2 = 0,7$ [1,5 %]	1,10 ± 0,04 (95 % ДІ 1,1–1,2) $p_2 = 0,002$ [19,4 %] $p_3 = 0,001$ [17,7 %]
ТЗСС, мм	1,50 ± 0,03 (95 % ДІ 1,5–1,6)	1,70 ± 0,04 (95 % ДІ 1,7–1,8) $p_1 = 0,001$ [13,3 %]	1,80 ± 0,03 (95 % ДІ 1,5–1,6) $p_2 = 0,001$ [11,8 %]	1,50 ± 0,03 (95 % ДІ 1,5–1,6) $p_2 = 0,001$ [11,8 %] $p_3 = 1,0$ [0 %]

p_1 – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індеси 1, 2, 3 – номер групи, з показниками якої порівнювали. АІМ – аутоімунний міокардит; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ДІ – довірчий інтервал; ТМПД – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТМПС – товщина міжшлуночкової перегородки в систолу; ТЗСД – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТЗСС – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу.

групі щурів, які отримували КС-МСК, товщина залишилася без змін на рівні (1,50 ± 0,03) мм ($p=1,0$).

Таким чином, введення аміодарону та КС-МСК привело до статистично значущих змін у товщині стінок ЛШ. Зокрема ТМПД у групі з КС-МСК зменшилася найбільше (на 20,9 %) порівняно з контрольною групою. ТЗС ЛШ в діастолу (ТЗСД) була більшою на 19,4 % при введенні КС-МСК, що свідчить про більш виразний ефект цього препарату порівняно з аміодароном. Водночас ТЗСС зменшилася на 17,7 % в групі з КС-МСК, що також підтверджує кращий вплив цього препарату на зменшення гіпертрофії ЛШ порівняно з аміодароном.

Таким чином, усі досліджувані препарати мали певний вплив на розміри стінок серця у щурів з АІМ, але ефект КС-МСК був найбільш вираженим для ТМПД та ТЗСД (табл. 4).

Проведене дослідження показало, що на 28-й день експерименту в умовах АІМ у щурів спостерігали суттєві зміни об'ємних показників серця залежно від лікування (табл. 5).

Встановлено, що кінцеводіастолічний об'єм (КДО) у тварин контрольної групи (група II) становив (0,69 ± 0,07) мл (95 % ДІ 0,56–0,83), що на 23,5 % перевищувало показники в інтактних щурах –

(0,56 ± 0,03) мл, $p > 0,05$. Введення аміодарону (група III) не привело до статистично значущих змін і КДО становив (0,72 ± 0,04) мл ($p > 0,05$), що на 4,6 % більше порівняно з контролем. В групі щурів з АІМ, лікованих КС-МСК (група IV), КДО мав тенденцію до зниження та становив (0,57 ± 0,03) мл, що було на 17,7 % менше від показників контрольної групи ($p=0,1$), а порівняно з інтактними щурами об'єм був майже незмінним ($p=0,1$).

Так, кінцевосистолічний об'єм (КСО) у тварин контрольної групи становив (0,41 ± 0,04) мл (95 % ДІ 0,34–0,49), що на 210,3 % більше порівняно з інтактними щурами – (0,13 ± 0,01) мл, $p < 0,001$. Введення аміодарону привело до зниження КСО до (0,21 ± 0,01) мл ($p=0,002$), що було на 47,8 % менше, ніж у контролі. У групі з КС-МСК було найбільше зниження КСО – до (0,14 ± 0,01) мл ($p < 0,001$), що на 65,9 % менше порівняно з контрольною групою та на 34,7 % менше, ніж показники групи аміодарону ($p < 0,001$).

Ударний об'єм (УО) у щурів контрольної групи становив 0,26 [0,21; 0,29], що було на 40,8 % менше, ніж показники в інтактних щурах (0,44 [0,38; 0,47] мл, $p=0,013$). У щурів, яким вводили аміодарон (група III), УО значно зріс – до 0,51 мл [0,56;

Таблиця 5

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та аміодарону на об'ємні показники серця в щурів з автоімунним міокардитом на 28-й день експерименту, мл ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $N=28$, $n=7$)

Показник	Умови експерименту			
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (АІМ без лікування) ($n=7$)	АІМ + аміодарон ($n=7$)	АІМ + КС-МСК ($n=7$)
КДО, мл	0,56±0,03 (95 % ДІ 0,50–0,63)	0,69±0,07 (95 % ДІ 0,56–0,83) $p_1 > 0,05$ [23,5 %]	0,72±0,04 (95 % ДІ 0,65–0,80) $p_2 > 0,05$ [4,6 %]	0,57±0,03 (95 % ДІ 0,51–0,63) $p_2 = 0,1$ [17,7 %] $p_3 = 0,01$ [21,3 %]
КСО, мл	0,13±0,01 (95 % ДІ 0,10–0,16)	0,41±0,04 (95 % ДІ 0,34–0,49) $p_1 < 0,001$ [210,3 %]	0,21±0,01 (95 % ДІ 0,19–0,24) $p_2 = 0,002$ [47,8 %]	0,14±0,01 (95 % ДІ 0,12–0,16) $p_2 < 0,001$ [65,9 %] $p_3 < 0,001$ [34,7 %]
УО, мл	0,44 [0,38; 0,47]	0,26 [0,21; 0,29] $p_1 = 0,013$ [40,8 %]	0,51 [0,56; 0,54] $p_2 = 0,004$ [92,1 %]	0,41 [0,39; 0,44] $p_2 = 0,009$ [57,3 %] $p_3 = 0,03$ [24,6 %]
ХО, мл/хв	174 [136; 179]	117 [90; 126] $p_1 = 0,024$ [32,4 %]	223 [189; 243] $p_2 = 0,006$ [90,0 %]	170 [168; 184] $p_2 = 0,009$ [44,6 %] $p_3 = 0,07$ [23,9 %]
ЧСС за 1 хв	378±12 (95 % ДІ 354–403)	434±8 (95 % ДІ 718–449) $p_1 < 0,01$ [14,7 %]	431±10 (95 % ДІ 413–450) $p_2 > 0,05$	426±9 (95 % ДІ 408–444) $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

p_1 – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індеси 1, 2, 3 – номер групи, з показниками якої порівнювали. АІМ – автоімунний міокардит; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ДІ – довірчий інтервал; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосistolічний об'єм; УО – ударний об'єм; ХО – хвилинний об'єм; ЧСС – частота серцевих скорочень.

0,54] ($p=0,004$), що на 92,1 % було більше від показників тварин групи контролю. В групі щурів з АІМ, які отримували КС-МСК, УО становив 0,41 [0,39; 0,44] мл ($p=0,009$), що на 57,3 % більше, ніж у тварин контрольної групи, але менше на 24,6 % порівняно з показниками щурів, яким вводили аміодарон ($p=0,03$).

Хвилинний об'єм (ХО) у тварин групи контролю становив 117 [90; 126] мл/хв, що було на 32,4 % менше порівняно з аналогічним показником в інтактних щурів (174 [136; 179] мл/хв, $p=0,024$). У щурів, яких лікували аміодароном (група III), ХО збільшився до 223 [189; 243] мл/хв ($p=0,006$), що було на 90,0 % більше від показників щурів групи контролю. В групі щурів, яким вводили КС-МСК, ХО становив 170 [168; 184] мл/хв ($p=0,009$), що на 44,6 % більше порівняно з контролем, хоча ці зміни не були статистично значущими порівняно з показниками тварин, лікованих аміодароном ($p=0,07$).

Також встановлено, що частота серцевих скорочень (ЧСС) у щурів з АІМ була вищою (див. табл. 5), ніж в інтактних (434±8 проти 378±12 за

1 хв, $p < 0,01$, збільшення на 14,7 %). Лікування аміодароном та КС-МСК не привело до статистично значущих змін у ЧСС порівняно з контролем, і показники в обох групах залишалися в межах значень контрольної групи ($p > 0,05$).

Отже, введення КС-МСК і аміодарону привело до значного зменшення КСО та покращання УО, з найбільшим ефектом для КСО, до того ж при КС-МСК спостерігали його зниження на 65,9 % порівняно з показниками контрольних тварин. У групі щурів, лікованих КС-МСК, також спостерігалося зниження КДО на 17,7 % та зростання ХО на 44,6 % порівняно з показниками контрольних тварин, що свідчить про позитивний інотропний ефект досліджуваного біологічного препарату. Вплив на ЧСС не був статистично значущим, що може свідчити про інший механізм дії досліджуваних засобів порівняно з іншими серцевими параметрами.

Дослідження впливу КС-МСК та аміодарону на масу міокарда та товщину стінки ЛШ серця щурів з АІМ на 28-й день експерименту показало

Таблиця 6

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та аміодарону на масу міокарда та товщину стінки лівого шлуночка серця в щурів з автоімунним міокардитом на 28-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $N=28$, $n=7$)

Показник	Умови експерименту			
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (АІМ без лікування) ($n=7$)	АІМ + аміодарон ($n=7$)	АІМ + КС-МСК ($n=7$)
ВТС	0,33±0,01 (95 % ДІ 0,31–0,35)	0,29±0,01 (95 % ДІ 0,26–0,32) $p_1=0,04$ [12,0 %]	0,29±0,01 (95 % ДІ 0,27–0,30) $p_2=0,7$ [2,2 %]	0,37±0,01 (95 % ДІ 0,35–0,38) $p_2<0,001$ [25,2 %] $p_3<0,001$ [28,0 %]
ММ за формулою Devereux	0,82±0,01 (95 % ДІ 0,80–0,84)	0,87±0,02 (95 % ДІ 0,83–0,92) $p_1>0,05$ [6,6 %]	0,87±0,02 (95 % ДІ 0,83–0,90) $p_2>0,05$ [0,9 %]	0,87±0,03 (95 % ДІ 0,81–0,93) $p_2>0,05$ [0,3 %] $p_3>0,05$ [0,6 %]

p_1 – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індeksi 1, 2, 3 – номер групи, з показниками якої порівнювали. АІМ – автоімунний міокардит; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ДІ – довірчий інтервал; ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ММ – маса міокарда лівого шлуночка.

виразні зміни морфометричних параметрів серцевої тканини (табл. 6).

Так, у контрольних щурів з АІМ без лікування спостерігали зменшену відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ, яка становила (0,29±0,01) мм. Цей показник був на 12,0 % менший порівняно з інтактними щурами ((0,33±0,01) мм, $p=0,04$). Лікування аміодароном не привело до значних змін у товщині стінки ЛШ ($p=0,7$), і цей параметр залишався на рівні (0,29±0,01) мм, що виявилось дуже близьким до контрольних значень. Натомість застосування КС-МСК привело до значного збільшення товщини стінки ЛШ до (0,37±0,01) мм, що було на 25,2 % більше порівняно з показниками тварин контрольної групи ($p<0,001$). Це свідчить про позитивний вплив КС-МСК на структурні зміни в серцевій стінці, спричинені АІМ.

Водночас маса міокарда (ММ) ЛШ статистично значущо не змінилася в результаті лікування (див. табл. 6), що можна пояснити стабільністю цього показника в усіх експериментальних групах. У контрольних тварин ММ становила (0,87±0,02) г, що було дещо вищим, ніж в інтактних щурів ((0,82±0,01) г), однак різниця не була статистично значущою ($p>0,05$). У щурів, які отримували аміодарон та КС-МСК, ММ залишалась на тому ж рівні, що і в контрольній групі – (0,87±0,02) г та (0,87±0,03) г відповідно, що також не привело до значних змін порівняно з інтактними тваринами ($p>0,05$). Це свідчить про те, що лікування не сприяло виразному збільшенню товщини, але, ймовірно, дало змогу зберегти його структуру та функ-

цію, не спричиняючи додаткових морфологічних змін.

Таким чином, хоча ММ залишалася незмінною, застосування КС-МСК привело до значного зменшення ВТС ЛШ, що вказує на покращання структурних параметрів серця при АІМ.

Вплив КС-МСК та аміодарону на показники скоротливої функції міокарда ЛШ серця щурів з АІМ на 28-й день експерименту був різним і демонстрував значні зміни в результатах порівняно з показниками у тварин групи контролю (табл. 7).

Встановлено, що систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП) у щурів з АІМ без лікування становило 44,0 [36,2; 47,0] %, що є значно нижчим за норму (76,0 [67,6; 80,1]) в інтактних щурів. Це зниження становило 42,2 % ($p=0,001$). Лікування аміодароном не привело до значних змін СПМШП, і він залишався на рівні 34,1 [32,5; 55,0], що виявилось статистично незначущим ($p=0,5$). У групі щурів, що отримували КС-МСК, спостерігалось значне підвищення – 64,8 [57,2; 71,5], що на 47,4 % більше, ніж у контрольній групі ($p=0,03$). Однак цей показник був ще далеким від рівня інтактних щурів, хоча поліпшення було виразним (див. табл. 7).

Оцінка показника систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗС) показала, що у тварин контрольної групи цей показник був дуже високим – 82,8 [75,5; 90,6] %, що на 65,6 % перевищувало показники інтактних щурів (50,0 [47,7; 50,0] %), це свідчить про виражене порушення функції серцевого м'яза. Лікування аміодароном підвищило вказаний показник до 54,6 [54,6; 57,2] %, що

Таблиця 7

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та аміодарону на показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка серця в щурів з автоімунним міокардитом на 28-й день експерименту, % ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $N=28$, $n=7$)

Показник	Умови експерименту			
	I (1) група	II (2) група	I (1) група	IV (4) група
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (АІМ без лікування) ($n=7$)	АІМ + аміодарон ($n=7$)	АІМ + КС-МСК ($n=7$)
СПМШП, %	76,0 [67,6; 80,1]	44,0 [36,2; 47,0] $p_1=0,001$ [42,2 %]	34,1 [32,5; 55,0] $p_2=0,5$ [22,3 %]	64,8 [57,2; 71,5] $p_2=0,03$ [47,4 %] $p_3=0,09$ [89,7 %]
СПЗС, %	50,0 [47,7; 50,0]	82,8 [75,5; 90,6] $p_1=0,006$ [65,6 %]	54,6 [54,6; 57,2] $p_2=0,013$ [34,0 %]	32,3 [24,2; 42,9] $p_2=0,002$ [61,0 %] $p_3=0,002$ [40,9 %]
ФВк, %	40,4 \pm 1,6 (95 % ДІ 37,3–43,5)	17,4 \pm 1,3 (95 % ДІ 14,8–20,1) $p_1<0,001$ [56,8 %]	35,1 \pm 0,6 (95 % ДІ 33,9–36,2) $p_2<0,001$ [101,1 %]	39,2 \pm 1,3 (95 % ДІ 36,7–41,8) $p_2<0,001$ [39,9 %] $p_3=0,01$ [11,9 %]
ФВ, %	75,8 [74,0; 79,1]	37,2 [35,0; 46,2] $p_1<0,001$ [50,8 %]	69,5 [68,9; 71,7] $p_2<0,001$ [86,5 %]	75,8 [75,2; 78,0] $p_2<0,001$ [103,4 %] $p_3=0,01$ [9,0 %]

p_1 – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індeksi 1, 2, 3 – номер групи, з показниками якої порівнювали. АІМ – автоімунний міокардит; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ДІ – довірчий інтервал; СПМШП – систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки; СПЗС – систолічне потовщення задньої стінки лівого шлуночка; ФВк – фракція вкорочення; ФВ – фракція викиду.

на 34,0 % більше, ніж у контрольних тварин ($p=0,013$), однак ще залишалася значним відставанням від показників інтактних тварин. Натомість лікування КС-МСК виявило значне покращання, вказаний показник становив 32,3 [24,2; 42,9], що на 61,0 % менше порівняно з контрольними щурами ($p=0,002$), і значно наблизився до показника інтактних щурів, хоча все ще не досяг їх рівня ($p=0,002$).

Стосовно фракції вкорочення (ФВк), контрольні щури показали значне зниження – (17,4 \pm 1,3) % ($p<0,001$), що на 56,8 % менше порівняно з інтактними щурами – (40,4 \pm 1,6) %. У групі, що отримувала аміодарон, ФВк була дещо покращена до (35,1 \pm 0,6) % ($p<0,001$), що на 101,1 % більше порівняно з контрольною групою, але залишалася значно нижчою за норму. Введення КС-МСК мало ще більш виразний позитивний ефект, ФВк підвищилася до (39,2 \pm 1,3) % ($p<0,001$), що на 39,9 % більше, ніж у контрольних щурів, це значно покращило скоротливу здатність міокарда (див. табл. 7).

Щодо фракції викиду (ФВ), цей показник у контрольних щурів був значно знижений до 37,2 [35,0; 46,2] ($p<0,001$), що на 50,8 % менше, ніж нормальні значення (75,8 [74,0; 79,1]). У групі лікування аміодароном ФВ покращилася до 69,5 [68,9; 71,7] ($p<0,001$), що на 86,5 % більше порівняно з кон-

трольними щурами, хоча все ще залишалася на рівні, значно нижчому за норму. Лікування КС-МСК забезпечило повне відновлення цього показника до рівня інтактних щурів – 75,8 [75,2; 78,0] ($p<0,001$), що на 103,4 % більше від контрольних щурів, це свідчить про відновлення нормальної функції міокарда після лікування.

Загалом результати дослідження свідчать про ефективність КС-МСК у покращенні показників скоротливої функції міокарда ЛШ у щурів з АІМ. Лікування КС-МСК забезпечило значне покращення усіх основних параметрів, таких як систолічне потовщення стінок ЛШ, ФВк та ФВ, наближаючи їх до нормальних рівнів, що підкреслює потенціал цього біотехнологічного препарату для лікування серцевої недостатності в умовах АІМ.

В результаті дослідження встановлено, що КС-МСК має виразний позитивний вплив на різні показники серцевої функції щурів з АІМ. КС-МСК значно покращує структуру серця, знижує товщину стінок ЛШ, нормалізує об'ємні показники та скоротливу функцію міокарда. Водночас аміодарон також показує позитивні результати, його ефект є менш вираженим порівняно з КС-МСК. Терапевтичний потенціал КС-МСК у корекції гіпертрофії та порушень скоротливої функції міокарда підтверджується численними статистично значущими

змінами, що спостерігалися в усіх досліджуваних групах.

З огляду на отримані результати можна зробити висновок, що КС-МСК має перспективи стати важливим інструментом у лікуванні запальних захворювань, зокрема АІМ, адже, як відомо, МСК та їх безклітинні похідні (КС, екзосоми та ін.) мають здатність до модуляції запальних процесів, нормалізації антиоксидантного балансу та відновлення тканин, що сприяє поліпшенню структури та функції серця.

Ймовірно, саме протизапальна активність КС-МСК є основою їх кардіопротекторного ефекту, адже запалення відіграє ключову роль у патогенезі АІМ. У разі запалення серцевої тканини в організмі активуються патобіохімічні ланцюги, що ведуть до ушкодження кардіоміоцитів, некрозу та фіброзу, що в кінцевому підсумку призводить до порушення функцій серця. Проте КС-МСК здатні нівелювати зазначені процеси шляхом модуляції клітинної імунної відповіді. Регуляторна мережа факторів, що індукують генерацію регуляторних імунних клітин, є характеристикою МСК, які беруть участь в імунному гомеостазі, що робить їх сприятливими для імуномодуляції [29]. Так Y. Takafuji та співавтори [30] виявили, що введення КС-МСК знижує експресію фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-6 у макрофагах шляхом пригнічення мітоген-активованої протеїнкінази і ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), одночасно знижуючи експресію маркерів M2.

Механізм кардіопротекторної дії КС-МСК полягає не тільки в їхній здатності зменшувати запалення, а й у стимулюванні процесів регенерації серцевої тканини. МСК впливають на активність різних факторів росту, таких як VEGF (фактор росту судинного ендотелію) та FGF (фактор росту фібробластів), які стимулюють ангиогенез та відновлення пошкоджених судин. Крім того, КС-МСК здатні знижувати рівень окисного стресу, що є важливим складником запальних процесів у серцевій тканині [14].

ВИСНОВКИ

Результати дослідження підтверджують ефективність кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у корекції структурних та функціональних порушень серця у щурів з

автоімунним міокардитом. Лікування кондиційованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин сприяло значному зменшенню товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка, що вказує на зменшення гіпертрофії м'язової тканини серця. Кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми також знизилися, відновлюючи нормальну скоротливу функцію серця. Показники фракції викиду та фракції вкорочення в щурів, які отримували кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, наблизилися до рівня інтактних щурів. Порівняно з аміодароном кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин продемонструвало більш виражене покращання усіх показників функціональної активності серця, зокрема сприяло відновленню скоротливості міокарда та зменшенню гіпертрофії, що робить його перспективним для терапії у хворих на автоімунний міокардит.

Прикінцеві твердження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к. мед. н., доцент О.В. Волобуєва).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень охоплюють ретельне вивчення механізмів дії кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на молекулярному рівні, зокрема, їх вплив на регуляцію прозапальних і протизапальних цитокінів у контексті автоімунного міокардиту. Варто також оцінити довготривалу ефективність та безпечність цих препаратів, а також їх взаємодію з іншими терапевтичними засобами. Додатково слід дослідити вплив цих препаратів на функціональні показники серця в більш тривалих експериментах.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, концепція та дизайн роботи, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті – Ф.Г.; виконання експериментальних досліджень – Ф.Г., М.Ч.; обговорення отриманих результатів, огляд літературних джерел, редагування статті – Т.Л., Р.К., М.Ч.

Література

1. Jahandideh A, Virta J, Li XG, Liljenbäck H, Moisis O, Ponkamo J, Rajala N, Alix M, Lehtonen J, Мдурддрдд MI, Salminen TA, Knuuti J, Jalkanen S, Saraste A, Roivainen A. Vascular adhesion protein-1-targeted PET imaging in autoimmune myocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2023 Dec;30(6):2760-72. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03371-8>.
2. Hladkykh FV. Immunopathological aspects of the etiopathogenesis of myocarditis. *Ukr Cardiol J*. 2024;31(1):103–12. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>
3. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>.
4. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG; Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 13;58(12):1254-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.049>.
5. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e505-e510. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>.
6. Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2022 Oct;19(5):346-55. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>.
7. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Mar;18(3):169-93. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>.
8. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023 Feb;80:102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.
9. Lerner A, Jeremias P, Matthias T: The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *Intern J Cel Dis*. 2016;3:151-5.
10. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>.
11. Gu X, Li Y, Chen K, Wang X, Wang Z, Lian H, Lin Y, Rong X, Chu M, Lin J, Guo X. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate viral myocarditis through activating AMPK/mTOR-mediated autophagy flux pathway. *J Cell Mol Med*. 2020 Jul;24(13):7515-30. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15378>.
12. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébaud P, Lapointe R, Johnson NA, Miller WH Jr. Alemtuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2375-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903064>.
13. Hladkykh FV. Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of autoimmune diseases. *Clin and Prev Med*. 2023;6(28):121-30. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>.
14. Hladkykh FV. Characteristics of the impact of acellular cryopreserved biological agents on antioxidant-prooxidant homeostasis in heart tissues in a model of autoimmune myocarditis. *Health & Education*. 2024;2:23-30. <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>.
15. Solursh M, Meier S. A conditioned medium (CM) factor produced by chondrocytes that promotes their own differentiation. *Developmental Biology*. 1973;30(2):279-89. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(73\)90089-4](https://doi.org/10.1016/0012-1606(73)90089-4).
16. Kim HO, Choi S-M, Kim H-S. Mesenchymal stem cell-derived secretome and microvesicles as a cell-free therapeutics for neurodegenerative disorders. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2013;10:93-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-013-0010-7>.
17. Nesteruk GV, Alabedalkarim NM, Kolot NV, Komaromi NA, Protsenko OS, Lehach YI. Effect of conditioned media from glial cell cultures on the reproductive system of female rats of different ages. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;79(2):88-96. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>.
18. Caroline Evette Mathen. Patent. A61K35/12. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Application PCT/IN2018/050078. 2018. Publication of WO2018150440A1. <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
19. Golubinskaya PA, Sarycheva MV, Dolzhikov AA, Bondarev VP, Stefanova MS, Soldatov VO, Nadezhdin SV, Korokin MV, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):416-25. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>.
20. Globa VY. Application of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. PhD Dissertation, Kharkiv, 2021. 156 p. Available at: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>.
21. Pavlenko HP. Free radical, antioxidant, and hemocoagulation processes are normal in experimental heart pathology and their limitation by a peptide bioregulator. Dissertation abstract. Kharkiv. 1993. 20 p.
22. Hladkykh FV. Freund's adjuvant is a classic of vaccine adjuvants and the basis of experimental immunology. *J V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(3(50)):414-39. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>.
23. Fontes JA, Barin JG, Talor MV, Stickel N, Schaub J, Rose NR, Cihakova D. Complete Freund's adjuvant induces experimental autoimmune myocarditis by enhancing IL-6 production during initiation of the immune response. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017;5(2):163-76. <https://doi.org/10.1002/iid3.155>.
24. Root-Bernstein R, Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *J Theoretical Biol*. 2015;375:101-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>.
25. Dzhialiuk OV, Stepaniuk HI, Zaitchko NV, Kovalenko SI,

- Shabelnyk KP. Characterization of the effect of 4-[4-oxo-4H-quinazolin-3-yl] benzoic acid (PK-66) on the course of adrenaline-induced myocardial dystrophy in rats based on biochemical studies. *Med Clin Chem.* 2016;18(4):16-22. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>.
26. Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2020;3(28):222-40. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>.
27. Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):185-97. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>.
28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x).
29. Jin QH, Kim HK, Na JY, Jin C, Seon JK. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cell-conditioned media inhibited macrophages activation in vitro. *Sci Rep.* 2022 Mar 19;12(1):4754. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08398-4>.
30. Takafuji Y, Hori M, Mizuno T, Harada-Shiba M. Humoral factors secreted from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice. *Cardiovasc Res.* 2019 May 1;115(6):1041-51. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy271>.

Ultrasonic characterization of the effect of conditioned medium from mesenchymal stem cells on cardiac function in experimental autoimmune myocarditis

F.V. Hladkykh^{1,2}, T.I. Liadova¹, R.R. Komorovsky³, M.O. Chyzh⁴

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³ Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

⁴ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The aim – to characterize the effect of the conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM) on cardiac function in experimental autoimmune myocarditis, based on echocardiographic data.

Materials and methods. Autoimmune myocarditis was modeled by injecting rats with a cardiotropic antigenic mixture consisting of Freund's complete adjuvant and an antigen solution. The antigenic mixture was administered to rats 4 times over 14 days. MSC-CM was administered on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment. Echocardiographic studies of the heart were performed using the «Sonomed 500» ultrasound echotomoscope («Poli-Spectrum,» Ukraine) on the 28th day of the experiment.

Results. The study found that MSC-CM had a pronounced cardioprotective effect in rats with autoimmune myocarditis. MSC-CM significantly improved the heart structure, reduced the left ventricular wall thickness, and normalized volumetric parameters and myocardial contractile function. While amiodarone also showed positive results, its effect was less pronounced compared to MSC-CM. The therapeutic potential of MSC-CM in correcting hypertrophy and impaired myocardial contractility was confirmed by numerous statistically significant changes observed in all experimental groups.

Conclusions. Treatment with MSC-CM led to a significant reduction in the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle, resulting in a decrease in hypertrophy. Both end-diastolic volume and end-systolic volume reduced and cardiac function. Left ventricular ejection fraction (75.8 %, $p < 0.001$) and fractional shortening (39.2 %, $p < 0.001$) in the MSC-CM group approached the levels observed in intact rats.

Key words: autoimmune myocarditis, mesenchymal stem cells, ejection fraction, stroke volume, cardiac output, ultrasound.

УДК 616.12-008.331.1:616-053.9

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.4755>

Геріатрична кардіологія. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику в похилому і старечому віці

Л.М. Єна, Г.М. Христофорова, О.Г. Гаркавенко

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Підвищений артеріальний тиск (АТ) поряд з віком є найбільш значущим фактором ризику серцево-судинних захворювань, загальної і серцево-судинної смертності в пізньому онтогенезі. Вікове зменшення відносного ризику підвищеного АТ на тлі зростання абсолютного визначається переважанням у геронтологічній популяції осіб з артеріальною гіпертензією. Прогностична амбівалентність АТ в осіб похилого і старечого віку зумовлена величиною не тільки підвищеного, а й зниженого АТ, зокрема ортостатичною гіпотензією. Глобальне значення артеріальної гіпертензії в осіб похилого і старечого віку визначається його причинною роллю в розвитку не тільки серцево-судинної, а й іншої вік-асоційованої патології, зокрема нейродегенеративних захворювань (зниження когнітивних функцій, деменції, хвороби Паркінсона), фізичних і психоемоційних геріатричних синдромів. Антигіпертензивна терапія в старості є найбільш дієвим інструментом не тільки профілактики серцево-судинних захворювань, передчасної смерті, а й асоціюється з гальмуванням темпів зниження когнітивних функцій, зміною траєкторії старечої немічності. Водночас похилий і старечий вік та складний клінічний профіль пацієнта з геріатричними синдромами нівелюють значущість підвищеного АТ як фактора ризику. Натепер бракує доказової бази щодо впливу на ефективність/безпеку антигіпертензивної терапії віку, мультиморбідності, найбільш поширених і соціально значущих геріатричних синдромів, поганого функціонального стану.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори ризику, артеріальний тиск, падіння, нейродегенеративні захворювання, синдром немічності, похилий і старечий вік.

Третина населення світу до 2025 року буде страждати на артеріальну гіпертензію (АГ). Причину цього феномену вбачають у постарінні населення і збільшенні поширеності ожиріння. Вік є найпотужнішим немодифікованим фактором ризику (ФР) для більшості хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань (ССЗ). З віком поряд з мультиморбідністю зростає кількість ФР, що припадає на одного індивідуума. Водночас їх внесок, зокрема індексу маси тіла, рівня холестерину (ХС) в крові, артеріального тиску (АТ), у формування смертності модифікується, інколи кардинально,

створюючи феномен «зворотної епідеміології», або інакше «парадоксу факторів ризику». Трансформація ФР спостерігається при різних хронічних захворюваннях, таких як гемодіалізна стадія ниркової недостатності, хронічна серцева недостатність (ХСН), ревматоїдний артрит і СНІД, що має під собою певну патофізіологічну основу [1]. «Негативні» маркери ризику значною мірою нівелюють ризики, очікувані за традиційними ФР, як-от при коронарній хворобі серця [2]. Хоча останніми роками розроблено шкали ризику для людей старшого віку (зокрема SCORE-O), вони не здатні врахувати безліч додаткових чинників,

Христофорова Ганна Михайлівна, к. мед. н., пров. наук. співр. відділу клінічної та епідеміологічної кардіології

ORCID ID: 0000-0001-5137-5345

E-mail: annakhrystof@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 6 листопада 2024 року

Khrystoforova Ganna, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical and Epidemiological Cardiology, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-5137-5345

E-mail: annakhrystof@gmail.com

Received on 6.11.2024

таких як наявність геріатричних синдромів (ГС), мультиморбідність, поліфармація. Паралельність у зростанні з віком в популяції ССЗ і ГС, зокрема ГС немічності (frailty), не є випадковим, а віддзеркалює наявність спільних ФР і механізмів розвитку. Поєднання ССЗ з іншою вік-асоційованою патологією і ГС створює виражену гетерогенність за рівнем здоров'я в старшій віковій популяції, змінює співвідношення ризиків та користі, робить дискутабельним принцип універсальності щодо профілактики ССЗ і модифікації ФР. Загалом щодо геріатричної популяції, то, з одного боку, наявний модифікувальний вплив віку на силу і направленість дії ФР, з другого – бракує доказової бази щодо первинної профілактики в старечій популяції: значною мірою результати профілактичних заходів, одержані для молодших вікових груп, екстраполюються на людей старшого віку. Водночас АГ і вік безсумнівно є найбільш значущими ФР в геронтологічній популяції.

Вікова динаміка артеріального тиску. Вікова динаміка змінних АТ має різноспрямований характер. Починаючи з 20 років систолічний АТ (САТ) підвищується безперервно, водночас діастолічний (ДАТ) до 55–60 років не змінюється або дещо підвищується, а надалі знижується. Це призводить до зростання пульсового АТ (ПАТ). Вік розглядається як домінуючий ФР розвитку АГ. У 90 % нормотензивних осіб віком 55 років у разі, якщо вони доживуть до 80–85 років, розвинеться АГ; за 4 роки в осіб віком ≥ 65 років у 50 % випадків розвинеться АГ при вихідному АТ 130–139/85–89 мм рт. ст. і у 26 % – 120–129/80–84 мм рт. ст. [3]. Рівень АТ у зрілому–середньому віці визначає темп його зростання надалі: чим він вищий, тим суттєвіше підвищується з віком. З віком зростає і варіабельність АТ, досягаючи максимуму в разі вираженої АГ.

Підвищення АТ не є облігатною характеристикою старіння, воно не відбувається в примітивних суспільствах, сільських суспільствах мисливців-збирачів: як приклад, у 14 505 осіб віком 15–89 років з популяції Уї, котрі традиційно живуть у віддаленому районі гірського південно-західного Китаю, з віком спостерігається лише мінімальне підвищення АТ, на відміну від осіб, які мігрували в міські райони [4]. Багатофакторний вплив способу життя, притаманний сучасному урбанізованому суспільству, сприяє розвитку АГ через численні ФР, як-от ожиріння, метаболічний синдром, запалення, нейрогормональна дисфункція і пов'язане з ними зростання жорсткості артеріальних судин. До цього додаються все більш значущі негативні впливи через зміни в навколишньому середовищі.

Поширеність артеріальної гіпертензії і її роль як фактора ризику. Згідно з Національним дослідженням здоров'я та харчування США

(NHANES) за 2019 р. глобальна поширеність АГ у віці 30–79 років у 2019 році оцінювалася на рівні 1,27 мільярда, що відповідає 32 % жінок і 34 % чоловіків у всьому світі. Водночас близько 70 % осіб віком понад 65 років мають АГ [5]. У віковому проміжку до 50 років АГ у дорослих частіше реєструється в чоловіків, у старшому віці – у жінок. До середини ХХ ст. високий АТ розглядався як природний наслідок старіння, хоча ще у 1910 р. страхові компанії США пов'язували АГ з підвищеним ризиком смерті. Натепер значення АГ як ФР ССЗ, ниркових ускладнень, передчасної смерті є аксіомою сучасної медицини. У великих популяційних дослідженнях показано, що чим вищий офісний АТ, тим вищий ризик інсульту та ішемічної хвороби серця, раптової смерті, серцевої недостатності, захворювань периферійних артерій і термінальної стадії ниркової недостатності. Зв'язок між АТ і серцево-судинними (СС) подіями спостерігається в більшості та в осіб віком понад 80 років [6].

Встановлено залежну від віку модифікацію прогностичного значення змінних АТ. Кращими індикаторами ризику ССЗ в осіб старшого віку виявилися САТ і ПАТ, тоді як ДАТ – у молодих. Ба більше, ПАТ має додаткове прогностичне значення для осіб віком від 65 років: особи старшого віку з високим САТ мають більший ризик, якщо він поєднується з низьким ДАТ [7]. Це пов'язано з віковою перебудовою СС системи і гемодинамічної структури АГ. На відміну від молодих людей, у яких високий ДАТ насамперед визначається судинним периферійним опором, у літніх осіб низький ДАТ в поєднанні з підвищеними САТ і ПАТ переважно пов'язаний з еластичною компонентою – жорсткістю артеріальних судин як проявом старіння судин. Постійний зв'язок АГ з несприятливими подіями отримано і за допомогою амбулаторних та домашніх вимірювань АТ. Водночас, якщо для загальної популяції зв'язок ССЗ з АТ починається з відносно низьких значень (110–115 мм рт. ст. для САТ і 70–75 мм рт. ст. для ДАТ), у геріатричній когорті нижні порогові значення можуть варіювати залежно від віку та функціонального статусу [8].

Декілька досліджень поставили під сумнів класичний зв'язок між АГ та ССЗ або смертністю від усіх причин у дуже старих людей; навіть спостерігали зворотні зв'язки між АТ і смертністю [9]. Насправді за головним віковим трендом – зростанням САТ і ПАТ, зниженням ДАТ – приховуються протилежні варіанти вікової динаміки АТ. В популяційному дослідженні Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly у 17 % осіб віком > 75 років протягом 3 років САТ знижувався більше ніж на 20 мм рт. ст., а у 22 % – ДАТ більше ніж на 10 мм рт. ст. [10]. Зниження ДАТ асоціювалося зі збільшенням СС і загальної смертності в 1,6 і 1,5

раза відповідно, СС подій в 1,4 раза порівняно з групами зі стабільним АТ або зі зростанням АТ. Ці результати співзвучні з даними когортних досліджень: в осіб старечого віку низькі значення ДАТ, які, як правило, поєднуються з низькими САТ і ПАТ, є маркером поганого стану здоров'я і підвищеного ризику смерті [11]. Зниження АТ з часом у літніх осіб з АГ спостерігалось в контрольній групі у дослідженні HYVET, і воно було пов'язане з підвищеною смертністю [12].

АТ може знижуватися в літніх людей внаслідок супутніх захворювань, втрати маси тіла, дегідратації, поліфармації тощо. В такому разі, незалежно від механізмів, зниження АТ може бути маркером погіршення здоров'я, тоді як дещо підвищений АТ – стати маркером доброго здоров'я як феномен зворотної причинності. Таким чином, наявність зворотного причинного зв'язку в дуже старих і ослаблених пацієнтів ставлять під сумнів відповідність стратифікації ризику за рівнями АТ. Обговорюються альтернативні підходи до оцінки СС ризику, як-от швидкість пульсової хвили, функція ендотелію тощо [13].

На формування смертності впливають притаманні старості гіпо- і гіпертензивні стани. Частота ортостатичної гіпотензії зростає з віком: згідно з The Cardiovascular Health Study (CHS) вона реєструвалася у 17 % осіб у віковій групі 65–74 роки і 26 % – понад 85 років [14]. Слід зауважити, що частота реєстрації ортостатичної гіпотензії має широкий діапазон: від 5 до 60 %. Ортостатичну гіпотензію розглядають як загрозливий стан у літніх осіб: вона є незалежним предиктором смерті від усіх причин, смерті або госпіталізації через коронарну хворобу серця і серцеву недостатність, асоціюється з підвищеним ризиком фібриляції передсердь, інсульту, хронічної хвороби нирок, порушенням когнітивних функцій і деменції [15, 16, 17].

Контроль АГ є наріжним каменем профілактики ССЗ в старшому віці. Медикаментозне лікування АГ забезпечує зниження ССЗ і СС смертності незалежно від гемодинамічного профілю – в разі і систоло-діастолічної, і систолічної АГ. Згідно з результатами метааналізу, в абсолютному вимірі найбільше від лікування виграють чоловіки, особи віком понад 70 років та з ускладненнями АГ: кількість пацієнтів, яких слід лікувати протягом 5 років, щоб запобігти одній СС події, була меншою серед чоловіків (18 проти 38 у жінок), серед осіб віком понад 70 років (19 проти 39 у віці < 70 років), в разі наявності попередніх СС ускладнень (16 проти 37 з неускладненою АГ) [18]. Вираженість зниження абсолютного ризику визначається його вихідним рівнем. Кількість пацієнтів, яких треба лікувати, аби запобігти одній СС події становить 26 в разі дуже високого ризику і 71 – низького [19].

Конгломерат вік-асоційованих процесів може модифікувати позитивні результати антигіпертензивної терапії із плином часу навіть інвертувати їх. Згідно з метааналізом Prospective Studies Collaboration (PSC) результатів проспективних обсерваційних досліджень, що охопив 1 мільйон учасників без анамнезу ССЗ, на тлі безперервного логарифмічного зв'язку між зростанням АТ і СС смертністю з'ясовано позитивний ефект контролю АГ [6]. Зменшення САТ на 20 мм рт. ст. асоціювалося зі зниженням відносного ризику (ВР) смертності – 0,60 для ішемічної хвороби серця (ІХС), 0,53 для серцевої недостатності, 0,55 для аневризми аорти і 0,50 для інсульту у віковій групі 70–79 років, в якій найбільша кількість летальних випадків. З віком потенція ВР зменшувалась: якщо для кожного зниження САТ на 20 мм рт. ст. ВР смерті від ІХС у віці 40–49 років становив 0,49, то у 80–89 років – 0,67, для фатального інсульту – 0,36 і 0,67 відповідно. При зменшенні сили зв'язку між СС смертністю та АТ зі збільшенням віку абсолютні показники смертності, пов'язані з різницею АТ, вищі в старшому віці.

Довгий час існували сумніви щодо ефективності й безпечності лікування пацієнтів віком понад 80 років, які були частково спростовані дослідженнями HYVET: на 30 % знизилась частота інсульту, на 39 % – смерть від інсульту, на 21 % – смерть від будь-якої причини, на 64 % – частота серцевої недостатності, на 23 % – СС смертність. Оскільки метою було зниження САТ < 150 мм рт. ст., надалі такий рівень АТ розглядався як цільовий для цієї вікової категорії пацієнтів [20]. Наступний поріг зниження АТ був випробуваний у 2013 р.: в китайському дослідженні в пацієнтів віком понад 70 років у разі досягнення АТ < 140/90 мм рт. ст. порівняно з < 150/90 мм рт. ст. загальна та СС смертність зменшувалась на 41,7 та 50,3 % відповідно, частота інсульту – на 42,0 %, смерть від серцевої недостатності – на 62,7 % [21]. В дослідженні SPRINT орієнтація на САТ < 120 мм рт. ст. порівняно з < 140 мм рт. ст. у пацієнтів із високим ризиком у віковій групі > 75 років сприяла зменшенню фатальних та нефатальних СС подій та смерті від будь-яких причин на 43 %. Ортостатична гіпотензія спостерігалась рідше, а синкопе і гіпотонія – статистично значущо частіше в групі інтенсивного лікування порівняно зі стандартним – 3,5 % проти 2,4 % і 3,4 % проти 2,0 % відповідно. Водночас інтенсивне лікування поєднувалось з вищою частотою уражень нирок і гострої ниркової недостатності [22]. Хоча невизначеність щодо цільового АТ у людей найстарішого віку, тобто 80 років і старше, була нібито спростована результатами досліджень HYVET, а потім SPRINT, однак у досліджувані групи не залучались пацієнти склад-

ного клінічного профілю, як-от з вираженою немічністю або когнітивною дисфункцією [20, 22].

Синдром немічності. Зв'язок між АГ і синдромом немічності (frailty) у літніх людей залишається неясним: натепер мало інформації про поширеність АГ серед немічних літніх пацієнтів. У дослідженні 619 осіб старшого віку з використанням валідизованої шкали FRAIL АГ реєструвалась частіше у переднемічних (72,5 %) і немічних (83 %) порівняно з контрольною групою (51,7 %) [23]. АГ, фізична активність, кількість ліків і когнітивні показники були суттєво пов'язані зі статусом немічності: ВР АГ в разі немічності становив 1,77 (95 % ДІ, 1,21–2,60; $p=0,002$). Припустили, що інтенсивний контроль АГ може позитивно вплинути на «траєкторію» немічності [23]. В українській когорті осіб похилого і старечого віку з неускладненою АГ частота немічності залежала від методу діагностики і становила 12 %, 17,2 % і 11,1 % при використанні відповідно анкети Frail, фенотипу Frailty і результатів функціональних тестів з використанням Короткої батареї тестів фізичного стану (The Short Physical Performance Battery, SPPB). Водночас переважною формою порушення фізичного стану була переднемічність, яку виявляли з частотою 68,2 %, 50,0 %, 22,8 % відповідно [24].

В обсерваційних дослідженнях, як-от Лейденське, IDHOCO, PARTAGE CAT < 130 мм рт. ст. серед немічних осіб показники захворюваності та смертності були вищими у тих, хто отримував препарати для зниження АТ [25–27]. Ці спостереження ще раз засвідчують ймовірність зворотних причинно-наслідкових зв'язків у старих ослаблених осіб: вживання ліків для зниження АТ у такої категорії хворих можуть не тільки не покращити прогноз, а навпаки, погіршити його [8]. Хоча субаналіз дослідження HYVET показав, що наявність синдрому немічності не вплинула на результати терапії, однак обмеженість такого висновку визначається залученістю до трайлу більшості осіб з добрим функціональним станом [20]. Користь інтенсивної антигіпертензивної терапії, за результатами дослідження SPRINT, зафіксована і для вразливої категорії літніх людей, у яких немічність оцінювалась за індексом Frailty або швидкістю звичайної ходьби. Хоча загалом стареча немічність і асоціювалась з вищою частотою несприятливих подій, абсолютна їх частота була нижчою в групі інтенсивного лікування. Знов-таки, в дослідженні не залучали пацієнтів із вираженою немічністю [28].

Вища частота гіпотензії, падінь і гострого ураження нирок у групі інтенсивного лікування ставить питання щодо реалізації гериатричних стратегій фармакотерапії, таких як початкова монотерапія, використання низьких доз, повільне титруван-

ня доз, частіший контроль, зокрема лабораторний. Одночасно обговорюється сенс лібералізації цільового рівня АТ у певних категорій пацієнтів, як-от з вираженою немічністю, деменцією, які пов'язані з короткою очікуваною тривалістю життя.

Падіння. Гериатричний синдром падіння потребує особливої уваги, оскільки є головною причиною травматичної смерті людей старшого віку. В когорті літніх людей підвищується ризик падінь на 87 %, в разі поєднання АГ з немічністю (frailty), ВР зростає до 12,24 (95 % ДІ 3,51–42,65) [29]. За нашими даними, у хворих із неускладненою гіпертензивною хворобою вже у віці 50–59 років частота падінь становить 11 %, у віці 80 років і старше збільшується до 25 % [30].

Хоча антигіпертензивна терапія і є в переліку причин падінь, питання зв'язку медикаментозного зниження АТ з ризиком падінь залишається дискусійним і дотепер. На противагу результатам HYVET і SPRINT, що засвідчують відсутність зростання падінь у відповідь на медикаментозне зниження АТ у хворих старечого віку, в обсерваційних дослідженнях, зокрема, Medicare Current Beneficiary Survey cohort, в осіб віком понад 70 років помірна та інтенсивна антигіпертензивна терапія збільшувала ризик падінь відповідно на 40 % і 28 % порівняно з таким за відсутності лікування. Підвищення ризику падінь на 48 % в разі високих доз препаратів порівняно з низькими дозами в популяційному дослідженні вказує на значущість дозового режиму і, відповідно, інтенсивності зниження АТ [31]. В метааналізі одержані дані про збільшення ризику падінь у перші 28 днів після початку або зміни лікування. Акцентовано на розбіжностях, пов'язаних із класовою специфікою антигіпертензивних препаратів, щодо впливу на ортостатичну гіпотензію і ризик травматичних падінь. Зокрема, збільшення ризику падінь у разі вживання бета-адреноблокаторів залежить від вікового порушення барорефлексу, а під впливом петльових діуретиків – від зменшення внутрішньосудинного об'єму. Хоча в пізніших дослідженнях заперечується негативний вплив бета-адреноблокаторів і діуретиків, водночас підкреслюються позитивні властивості блокаторів системи ренін-ангіотензин і антагоністів кальцію щодо запобігання падінням. У невеликому дослідженні (598 осіб віком 70–97 років) лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту асоціювалось зі зменшенням ризику травматичного падіння упродовж 1 року на 38 %, антагоністами кальцію – зі зменшенням ризику усіх падінь на 38 % і падінь удома – на 43 % [32].

Порушення мозкового кровообігу пов'язане з підвищеним ризиком падінь, своєю чергою середній АТ і його варіабельність впливають на цере-

бральний кровоплин. У великому клінічному випробуванні the Aspirin in Reducing Events in the Elderly (16 703 учасники, 1539 випадків падіння протягом 7,3 року) довгострокова варіабельність середнього АТ не була пов'язана з падіннями, за винятком німечних і переднімечних пацієнтів, які приймали антигіпертензивні препарати: у них кожні 5 мм рт. ст. збільшення тривалої варіабельності середнього АТ збільшували ВР падінь на 16 %. Монотерапія бета-адреноблокаторами (ВР 1,93 [95 % ДІ 1,17–3,18]) була пов'язана з підвищеним ризиком падіння порівняно з блокаторами кальцієвих каналів [33]. Наголошується, що медикаментозна терапія загалом і антигіпертензивна зокрема має переглядатись згідно з канонами Всебічного геріатричного оцінювання. Надалі порушення барорефлексу, зменшення внутрішньосудинного об'єму, зниження мінеральної щільності кісткової тканини на тлі антигіпертензивної терапії може сприяти постуральній гіпотензії і збільшити ризик падіння та травматичних переломів. При таманні старечій когорті порушення фізичного і психоемоційного стану, як-от низький індекс маси тіла, зменшення м'язової маси, попередній інсульт або порушення когнітивних функцій як фактори схильності до падінь слід враховувати при призначенні антигіпертензивних препаратів або перегляду їх застосування.

Мультиморбідність. Мультиморбідність – термін, що означає наявність одночасно 2 і більше захворювань у пацієнта. Сьогодні мультиморбідність є найбільш поширеним патологічним станом, що кількісно перевершує усі захворювання, її частота невинно зростає з віком. Мультиморбідність реєструється у понад двох третин американців віком ≥ 65 років, а серед осіб ≥ 75 років її поширеність перевищує 80 %; половина людей у віці 75 років і старше мають 4 і більше хронічних захворювань, а понад 20 % – одночасно 6 хвороб і більше. Мультиморбідність пов'язана з погіршенням якості життя, підвищеним ризиком інвалідності, інституалізації та смертності, а також частішим звертанням по медичну допомогу та пов'язаними з цим більшими витратами.

Проведений у Великій Британії на первинній ланці охорони здоров'я аналіз ролі мультиморбідності в контролі АТ (299 180 дорослих, з яких у 31 676 була АГ) показав зниження САТ на 2,23 мм рт. ст. з кожною супутньою патологією незалежно від її специфіки; як результат найнижчий рівень САТ реєструвався в разі найвищого рівня мультиморбідності [34]. Водночас в Danish General Practice Database (37 651 пацієнт з АГ, тодішній цільовий АТ < 140/90 мм рт. ст. загалом і < 130/80 мм рт. ст. при цукровому діабеті) встановлено значення специфіки супутньої патології. На тлі досяг-

нення цільового АТ у 33,2 % осіб із загальної вибірки, найгірший контроль АТ констатувався у хворих на цукровий діабет – 16,5 %: в разі діабету без ССЗ він досягався у 14,7 % (ВР 0,26), діабету із ССЗ – у 22,3 % (ВР 0,40). Поєднання АГ із ССЗ асоціювалося з кращою частотою контролю АТ у пацієнтів – 47,4 % (ВР 1,39 [95 % ДІ 46,0–48,9]), кількісно варіюючи залежно від виду патології (цереброваскулярні і кардіоваскулярні захворювання). В разі діагностованої застійної серцевої недостатності фіксувався найкращий показник – ВР 1,9. Контроль АТ при інших серйозних супутніх захворюваннях мало відрізнявся від загальної вибірки (ВР для психічних хвороб 1,06, астми – 1,03, онкології – 1,07) або незначно перевершував (ВР для фібриляції передсердь 1,19, остеопорозу – 1,39, хронічних обструктивних хвороб легень – 1,25) [35]. АГ як найпоширеніша патологія належить більшості мультиморбідних пацієнтів. Аналіз британської загальнонаціональної бази Hospital Episode Statistics (2017/2018 рр., 8 440 133 пацієнти, залучення 28 хронічних станів за кодуванням МКХ-10) дав змогу констатувати, що більше ніж у 2 мільйонів (31,6 %) пацієнтів спостерігали 63 124 унікальних комбінацій мультиморбідності, що містили переважно 2–3 патологічних стани і, як правило, серед них була АГ. Комбінація хронічної хвороби нирок і АГ або діабету й АГ мала найбільшу вартість обслуговування в національному масштабі, а пацієнти, що поєднували хронічну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок і АГ, були охарактеризовані як такі, превенція яких могла найбільшою мірою запобігти фінансовим втратам через розвиток ургентних станів [36].

Нейродегенеративна патологія: зниження когнітивної функції і деменція. У сучасному світі в осіб віком 50 років і більше глобальна поширеність м'якого когнітивного зниження становить 19,7 %. АГ у середньому-зрілому віці є суттєвим ФР погіршення когнітивних функцій, судинної деменції і хвороби Альцгеймера в старості, що було продемонстровано в численних обсерваційних і проспективних тривалих дослідженнях. Зокрема, в Honolulu-Asia Aging Study при ДАТ 90–94 мм рт. ст. ВР деменції судинної і альцгеймерівського типу становив 3,8, при ДАТ ≥ 95 мм рт. ст. – 4,3 порівняно зі значеннями ДАТ 80–89 мм рт. ст., при САТ ≥ 160 мм рт. ст. – 4,8 порівняно з нормотензивним контролем [37]. Натепер окреслено широке коло патофізіологічних механізмів, відповідальних за численні ураження мозку при тривалій АГ, які зрештою сприяють розвитку когнітивних порушень [37]. Тривале когортне дослідження з менделеевською рандомізацією (UK Biobank 229 976 осіб без деменції, 40–69 років, 9 років спостереження) щодо вивчення ролі ФР біологічних і середовища в сере-

дині життя в розвитку деменції визнало АГ (ВР для САТ 1,21) і цукровий діабет (ВР для HbA_{1c} 1,24) як найбільш значущі ФР, при цьому генетичні форми АГ демонстрували найбільший ризик деменції.

Антигіпертензивна терапія натепер розглядається як дієвий інструмент профілактики деменції і зниження когнітивної функції, що ще раз було підтверджено в останньому метааналізі (96 158 учасників, середній вік 69 (5,4) років, середня тривалість спостереження 49,2 місяця): зменшення ВР деменції/когнітивних порушень становило 7 %, абсолютного ризику – 61 %, когнітивної дисфункції – 7 і 31 % відповідно [38]. Позитивний ефект фармакотерапії виявився тим більшим, чим вищим був вихідний АТ і чим виразніше знижувався САТ.

Довгий час існувала невизначеність щодо цільового рівня АТ у літніх пацієнтів з погляду когніції. Пересторога щодо можливого погіршення когнітивних функцій базувалась на невеликому (172 особи), недовгому (9 місяців) дослідженні, в якому зниження САТ < 128 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням на 2,8 бала за шкалою MMSE порівняно із САТ 128–145 мм рт. ст. і > 145 мм рт. ст. При вивченні двох стратегій зниження АТ у когнітивно здорових літніх людей у субдослідженні MIND у рамках дослідження SPRINT інтенсивне зниження САТ < 120 мм рт. ст. порівняно зі < 140 мм рт. ст. зменшувало частоту м'якого зниження когнітивної функції на 19 %, що корелювало з меншим ураженням білої речовини мозку. Найбільшу користь від інтенсивного лікування одержували особи зі збереженими когнітивними функціями: поряд з кращою превенцією щодо розвитку когнітивної дисфункції вони демонстрували меншу кількість СС подій і нижчу смертність [39].

Нейродегенеративна патологія: хвороба Паркінсона. Ще донедавна превалював погляд на знижений АТ як фактор, що асоціюється з підви-

щенням ймовірності розвитку хвороби Паркінсона. Метааналіз, що містив 9 когортних і 18 випадок-контроль досліджень, показав, що в популяційних когортних дослідженнях АГ асоціюється зі збільшенням ризику хвороби Паркінсона на 70 % – ВР 1,70 (95 % ДІ 1,60–1,80). Протилежні результати одержані в дослідженнях типу випадок-контроль, які розглядаються як некоректні, особливо госпітальні: АГ зменшувала ризик хвороби Паркінсона на 15 % – ВР 0,85 (95 % ДІ 0,78–0,92) [40].

Таким чином, сьогодні підвищений АТ і безпосередньо вік вбачається найсуттєвішим ФР ССЗ, загальної і СС смертності на пізніх етапах онтогенезу; зменшення ВР на тлі зростання абсолютного ризику визначається превалюванням у старечій популяції осіб з АГ. Прогностична амбівалентність АТ зумовлена значенням не тільки підвищеного, а й низького АТ, зокрема ортостатичної гіпотензії. Глобальне значення АГ в старості визначається його причинною роллю в розвитку не тільки ССЗ, а й інших видів вік-асоційованої патології, зокрема нейродегенеративних захворювань мозку (зниження когнітивних функцій і деменція, хвороба Паркінсона), фізичних і психоемоційних ГС, як найчастішого компонента численних патернів мультиморбідних станів. Антигіпертензивна терапія в старості не тільки є надієвішим інструментом профілактики ССЗ, передчасної смерті, а й асоціюється зі зниженням темпів порушення когнітивних функцій з віком, зміною «траєкторії» старечої немічності. Водночас старечий вік і складний клінічний профіль літнього пацієнта з ГС нівелюють значущість підвищеного АТ як ФР. Натепер бракує доказової бази щодо впливу на ефективність/безпечність антигіпертензивної терапії віку, мультиморбідності, найбільш поширених і соціально значущих ГС, поганого функціонального стану.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Л.Є.; огляд літератури, написання тексту – Л.Є., Г.Х.; редагування тексту – О.Г., Г.Х.

Література

- Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, Molnar MZ, Reddy U, Amin AN, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Nov 1;16(11):933-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.014>.
- Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, Falk E. Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9;74(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.049>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-52. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
- Zhang J, Wan S, Zhang B, Dong F, Pan L, Yihuo W, Gong H, Yang F, Xu G, Li Z, Li G, Li Y, Wang X, Shan G. Twenty-year

- time trends in hypertension prevalence in Yi people of China: three successive cross-sectional studies, 1996-2015. *BMJ Open*. 2018 Oct 3;8(10):e022714. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022714>.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1). Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00061-7).
 6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8).
 7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borgghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
 8. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1045-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>.
 9. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998 Jun 13;316(7147):1780-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1780>.
 10. Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL, Klauber MR, Ganiats TG. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension*. 1993 Oct;22(4):551-9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.22.4.551>.
 11. Hakala SM, Tilvis RS. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study. *Eur Heart J*. 1998 Dec;19(12):1872-8. <https://doi.org/10.1053/eurh.1998.1232>.
 12. Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001 Sep;54(9):961-7. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00360-2](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00360-2).
 13. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, Toulza O, Agnoletti D, Zamboni M, Dubail D, Manckoundia P, Rolland Y, Hanon O, Perret-Guillaume C, Lacolley P, Safar ME, Guillemin F. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1503-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.055>.
 14. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992 Jun;19(6 Pt 1):508-19. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.19.6.508>.
 15. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, Barzilay J, Basile JN, Bigger JT, Cutler JA, Grimm R, Pedley C, Peterson K, Pop-Busui R, Sperl-Hillen J, Cushman WC. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension*. 2016 Oct;68(4):888-95. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474>.
 16. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tataschiere A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015 Jul 1;36(25):1609-17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv093>.
 17. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA; Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 11;13(10):e1002143. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002143>.
 18. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):865-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4).
 19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):591-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5).
 20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>.
 21. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, Wang J. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jun;15(6):420-7. <https://doi.org/10.1111/jch.12094>.
 22. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
 23. Aprahamian I, Sasaki E, Dos Santos MF, Izbicki R, Pulgrossi RC, Biella MM, Borges ACN, Sasaki MM, Torres LM, Fernandez HS, Piro OA, Castro PLM, Fontenele PA, Yassuda

- MS. Hypertension and frailty in older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jan;20(1):186-92. <https://doi.org/10.1111/jch.13135>.
24. Yena LM, Khrystoforova HM, Akhaladze MH, Harkavenko OH. Chastota heriatrychnoho syndromu nemichnosti u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu v pokhylomu ta starechomu-vitsi. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2021;28(1):35-42. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.3542>.
25. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, Jacobs L, Barochiner J, Odili AN, Alfie J, Asayama K, Cuffaro PE, Nomura K, Ohkubo T, Tsuji I, Stergiou GS, Kikuya M, Imai Y, Waisman GD, Staessen JA; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension*. 2015 Oct;66(4):865-73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05800>.
26. Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, Salvi P, Zamboni M, Manckoundia P, Hanon O, Gautier S. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):989-95. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8012>. PMID: 25685919.
27. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018 Jul 1;47(4):545-50. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy072>.
28. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 28;315(24):2673-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>.
29. Teng L, Wang D, Zhou Z, Sun J, Zhu M, Wang R. Associations among frailty status, hypertension, and fall risk in community-dwelling older adults. *Int J Nurs Sci*. 2023 Dec 13;11(1):11-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2023.12.010>.
30. Yena LM, Khrystoforova GM, Garkavenko OG, Kuprash OV, Bevzyuk LV, Moskalenko OV. Assessment of physical and mental disorders in dependence of the age based on geriatric screening. *Ageing and longevity*. 2023;4(3):98-103. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2023-3>.
31. Callisaya ML, Sharman JE, Close J, Lord SR, Srikanth VK. Greater daily defined dose of antihypertensive medication increases the risk of falls in older people – a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Aug;62(8):1527-33. <https://doi.org/10.1111/jgs.12925>.
32. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, Iloputaife I, Sorond F, Tchalla AE, Dantoine TF, Trivison TG. Reexamining the Effect of Antihypertensive Medications on Falls in Old Age. *Hypertension*. 2015 Jul;66(1):183-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05513>.
33. Hussain SM, Ernst ME, Barker AL, Margolis KL, Reid CM, Neumann JT, Tonkin AM, Phuong TLT, Beilin LJ, Pham T, Chowdhury EK, Cicuttini FM, Gilmartin-Thomas JFM, Carr PR, McNeil JJ. Variation in Mean Arterial Pressure Increases Falls Risk in Elderly Physically Frail and Prefrail Individuals Treated With Antihypertensive Medication. *Hypertension*. 2022 Sep;79(9):2051-61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19356>.
34. Sarkar C, Dodhia H, Crompton J, Schofield P, White P, Millett C, Ashworth M. Hypertension: a cross-sectional study of the role of multimorbidity in blood pressure control. *BMC Fam Pract*. 2015 Aug 7;16:98. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0313-y>.
35. Paulsen MS, Andersen M, Thomsen JL, Schroll H, Larsen PV, Lykkegaard J, Jacobsen IA, Larsen ML, Christensen B, Sondergaard J. Multimorbidity and blood pressure control in 37 651 hypertensive patients from Danish general practice. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec 31;2(1):e004531. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004531>.
36. Stokes J, Guthrie B, Mercer SW, Rice N, Sutton M. Multimorbidity combinations, costs of hospital care and potentially preventable emergency admissions in England: A cohort study. *PLoS Med*. 2021 Jan 13;18(1):e1003514. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003514>.
37. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Oct;17(10):639-54. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.
38. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, Bosch J, O'Donnell MJ, Canavan M. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1934-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>.
39. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, Gaussoin SA, Johnson KC, King J, Kitzman DW, Kostis JB, Lerner AJ, Lewis CE, Oparil S, Rahman M, Reboussin DM, Rocco MV, Snyder JK, Still C, Supiano MA, Wadley VG, Whelton PK, Wright JT Jr, Williamson JD. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Mar;68(3):496-504. <https://doi.org/10.1111/jgs.16272>.
40. Chen J, Zhang C, Wu Y, Zhang D. Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):181-92. <https://doi.org/10.1159/000496977>.

Geriatric cardiology. Hypertension as a risk factor in elderly patients**L.M. Yena, G.M. Khrystoforova, O.G. Garkavenko**

State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotaryov HAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

High arterial pressure (AP), along with age, is the most significant risk factor for cardiovascular (CV) diseases, general and CV mortality in the late ontogenesis. The age-related decrease in relative risk of elevated AP against the absolute risk growth is determined by the prevalence of hypertensive individuals in the gerontological population. The prognostic ambivalence of AP pressure in old age is due to the significance of not only elevated but also low AP, including orthostatic hypotension. The global importance of arterial hypertension in old age is determined by its causal role in the development of not only CVD, but also other age-associated pathologies, in particular, neurodegenerative diseases (cognitive decline and dementia, Parkinson's disease), physical and psychoemotional geriatric syndromes, as well as the most frequent component of multimorbid patterns. Antihypertensive therapy in the elderly is the most effective tool not only for the prevention of CV diseases, premature death, but also associated with slowing down the rate of cognitive decline, changing the trajectory of frailty. At the same time, the oldest age and the complex clinical profile of patients with geriatric syndromes invert the significance of elevated AP as a risk factor. Currently, there is a lack of evidence base regarding the effect on the effectiveness/safety of antihypertensive therapy not only for old age per se, but especially of the oldest, not only for multimorbidity per se, but of its certain patterns, the presence of the most common and socially significant geriatric syndromes and poor functional status.

Key words: hypertension, risk factor, blood pressure, falls, neurodegenerative diseases, frailty, elderly.

Внутрішньосудинна візуалізація, оцінка коронарної фізіології та перкутанна терапія в пацієнта з уразливою атеросклеротичною бляшкою в коронарній артерії

М.Ю. Соколов, М.В. Левчук

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин смертності та захворюваності у світі, і це потребує сучасних підходів до діагностики та лікування. Коронароангіографія довгий час вважалася золотим стандартом для діагностики ІХС, проте цей метод не враховує функціональної значущості стенозів. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2024 року підкреслюють важливість використання внутрішньосудинної візуалізації та оцінки коронарної фізіології як ключових методів діагностики. У статті описується клінічний випадок пацієнта, в якого під час коронароангіографії було запідозрено та виявлено дестабілізацію атеросклеротичної бляшки з розвитком гострого коронарного синдрому. Завдяки застосуванню сучасних технологій, зокрема визначення фракційного резерву кровоплину (fractional flow reserve, FFR), діастолічного коефіцієнту без гіперемії (diastolic hyperemia-free ratio, DFR) та внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (intravascular ultrasound, IVUS), вдалося зафіксувати ключові патофізіологічні етапи дестабілізації бляшки, провести успішне коронарне стентування та відновити кровопостачання міокарда. Цей клінічний випадок демонструє важливість інноваційних підходів до діагностики й лікування вразливих бляшок та підтверджує їх значущість у сучасній кардіологічній практиці.

Ключові слова: коронарна фізіологія, внутрішньосудинна візуалізація, вразлива бляшка, vulnerable plaque, руйнування бляшки.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою причиною смертності та захворюваності у світі. Цей стан має значний вплив на якість життя пацієнтів і потребує сучасних підходів до діагностики, лікування й профілактики. З огляду на постійне зростання поширеності факторів ризику боротьба з ІХС залишається актуальною проблемою сучасної медицини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ІХС є основною причиною смерті у світі. Щороку ІХС спричиняє близь-

ко 9 млн смертей [1]. Британський фонд серця наводить дані, що понад 250 млн людей у світі живуть із цим діагнозом [2]. За даними Global Burden of Disease, поширеність ІХС серед працездатного населення України у 2021 році становила 11821,01 на 100 тис. населення [3].

Коронароангіографію довго вважали золотим стандартом для діагностики ІХС, оскільки вона дає змогу візуалізувати стан коронарних артерій та виявляти атеросклеротичні ураження. Однак

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

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2024 року

© М.Ю. Соколов, М.В. Левчук, 2024

Sokolov Maksym, D. Med. Sc., Prof., Head of the Interventional Cardiology and Reperfusion Therapy Department in «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» NAMS Ukraine; Prof. at the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, FESC, Kyiv
ORCID ID: 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Received 22.11.2024

останніми роками цей підхід поступово перестає бути єдиним оптимальним методом через його обмеження у визначенні функціональної значущості стенозів. Сучасна діагностика ІХС дедалі більше фокусується на використанні внутрішньосудинної візуалізації та оцінці коронарної фізіології. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо хронічних коронарних синдромів 2024 року ці методи мають найвищий клас рекомендацій (I) та рівень доказовості (A) [4].

Особливо це стосується пацієнтів, в яких хронічний перебіг ІХС переходить у гострий. Цей перехід лікарі часто не помічають через те, що пацієнти зазвичай звертаються по медичну допомогу вже з розгорнутою клінікою гострого коронарного синдрому (ГКС). Однак у деяких випадках розвиток ГКС відбувається безпосередньо в катетеризаційній лабораторії під час обстеження пацієнта. Основною причиною хронічного коронарного синдрому, а згодом і ГКС, є атеросклеротична бляшка. У стабільному стані бляшка може розвиватися протягом тривалого часу, викликаючи симптоми, характерні для хронічного коронарного синдрому, такі як стабільна стенокардія. Перехід від хронічного до гострого коронарного синдрому зазвичай пов'язаний із дестабілізацією атеросклеротичної бляшки, зокрема з її руйнуванням, розривом або ерозією, що провокує формування тромбу та розвиток гострої ішемії. Застати момент цього переходу є вкрай рідкісним явищем і здебільшого випадковим, оскільки пацієнти звертаються вже з клінікою ГКС.

Ця стаття ілюструє клінічний випадок переходу від хронічного коронарного синдрому до гострого в умовах катетеризаційної лабораторії. Такий розвиток подій дає можливість простежити дестабілізацію атеросклеротичної бляшки й оцінити роль сучасної діагностики у веденні ІХС.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт, 67 років, надійшов у відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії зі скаргами на стискувальний біль за грудниною, напади аритмічного серцебиття, слабкість та задишку.

З анамнезу відомо, що пацієнт страждає на персистентну форму фібриляції передсердь близько 4 років із частотою пароксизмів приблизно 2–3 рази на тиждень. Під час ехокардіографічного обстеження виявлено помірну недостатність аортального (градієнт регургітації \max – 55 мм рт. ст.), мітрального та трикуспідального (градієнт регургітації \max – 46 мм рт. ст.) клапанів. Розміри лівого

передсердя 6,2×4,3 см, площа – 25 см². Розміри правого передсердя – 6,4×4,1 см, площа – 25 см². Показники лівого шлуночка (ЛШ): кінцеводіастолічний розмір – 5,5 см; кінцевосистолічний об'єм – 70 мл, кінцеводіастолічний об'єм – 136 мл, товщина міжшлуночкової перегородки – 1,1 см; товщина задньої стінки ЛШ – 1,3 см; індекс маси міокарда – 129 г/м²; фракція викиду глобальна – 48 %. Діастолічна функція ЛШ: E/A – 0,78; IVRT – 110 мс. Імовірність легеневої гіпертензії проміжна (систолический тиск у легеневій артерії – 51 мм рт. ст.).

За стандартною методикою під місцевою анестезією пунктовано ліву радіальну артерію. Проведено катетеризацію гирла лівої коронарної артерії (ЛКА) за допомогою діагностичного катетера Judkins Left 4,0 та виконано коронарографію

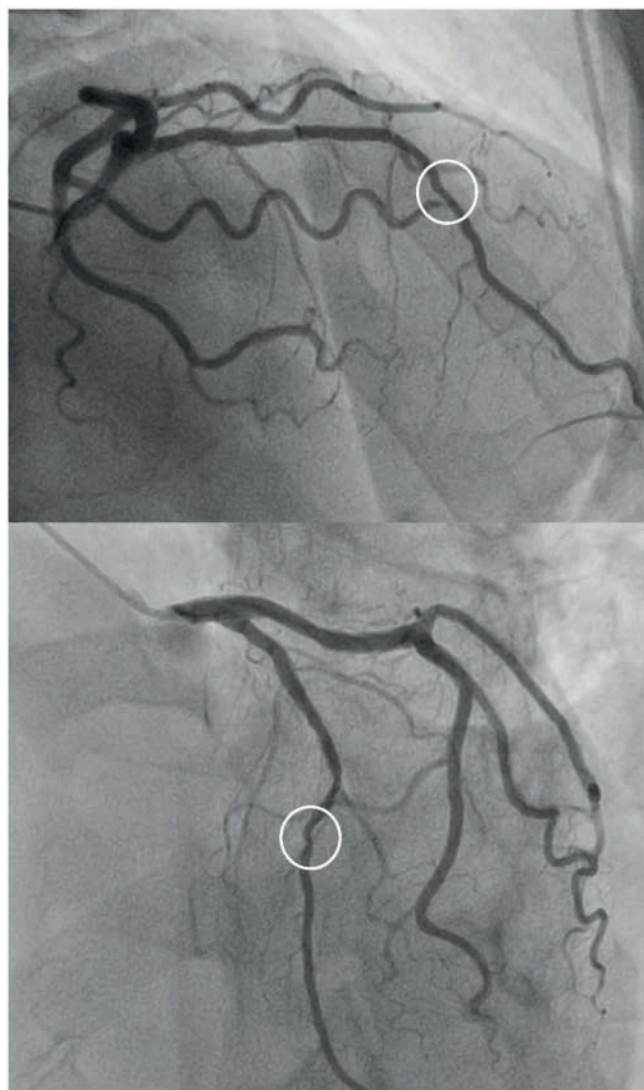


Рис. 1. Коронароангіографія пацієнта. Ураження в середньому сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії.

ЛКА в стандартних та спеціальних проєкціях. За тією ж методикою проведено катетеризацію гирла правої коронарної артерії (ПКА) за допомогою діагностичного катетера Judkins Right 4,0 та виконано ангіографію ПКА в стандартних проєкціях. При проведенні дослідження знайдені дифузні атеросклеротичні зміни проксимальної та середньої третин передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) ЛКА до 50 % (рис. 1), проксимального сегмента обвідної гілки (ОГ) ЛКА до 30 % та проксимальної третини ПКА до 30 %. Через недостатньо виражені ангіографічні ознаки атеросклеротичних змін, що викликають стеноз, та виражені клінічні дані в пацієнта виміряли діастолічний коефіцієнт без гіперемії (DFR) та фракційний резерв кровоплину (FFR) у ПМШГ ЛКА (у проведенні тестів використовували обладнання виробництва Boston Scientific, США).

Показник FFR використовується для оцінки впливу стенозу на кровопостачання міокарда під час фармакологічної гіперемії [5]. Значення FFR менше ніж 0,80 свідчить про наявність гемодинамічно значущого стенозу, що знижує кровоплин і може спричиняти ішемію [6, 7].

Максимальної гіперемії було досягнуто шляхом введення натрій аденозинтрифосфату (АТФ) через Perfusor Compact Plus (B. Braun, Німеччина) зі швидкістю 140 мкг/кг/хв. Для вимірювання тиску за стенозом застосовано коронарний провідник із датчиком тиску COMET II (Boston Scientific, США). На 50-й секунді інфузії АТФ у пацієнта отримано значення FFR 0,71 (при нормі > 0,80), який вказує на гемодинамічно значущість звуження й обґрун-

товує необхідність реваскуляризації для відновлення адекватного кровоплину незалежно від ангіографічної картини атеросклеротичних змін у коронарній артерії (рис. 2).

Діастолічний коефіцієнт без гіперемії (DFR) також дає змогу оцінити ступінь стенозу, але без фармакологічної гіперемії. Метод заснований на вимірюванні тиску до та після стенозу під час діастолі на основі п'яти серцевих циклів [8]. Значення DFR менше ніж 0,89 вказує на значущий стеноз, як у нашому випадку (0,80 при нормі > 0,89), що підтверджує потребу в інтервенційному втручанні (рис. 3).

Показники FFR та DFR разом надають комплексну оцінку впливу стенозу на кровоплин як у спокої, так і при навантаженні [9]. Обидва низькі значення (0,71 і 0,80 відповідно) підтверджують гемодинамічну значущість цього стенозу в ПМШГ ЛКА, адже звуження значно порушує гемодинаміку і може призводити до ішемічних симптомів.

Однак, з огляду на невідповідність ангіографічної картини та даних фізіологічних тестів (FFR та DFR), пацієнту було проведено внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (IVUS) у передній міжшлуночкової гілці. IVUS є високоточним методом, за допомогою якого можна отримати зображення просвіту судини та структури атеросклеротичних бляшок у реальному часі, що вкрай корисно для докладної оцінки ступеня ураження судини [10].

Для виконання IVUS використовується коронарний катетер для візуалізації Opticross HD з частотою 60 МГц (Boston Scientific, США). Катетер з

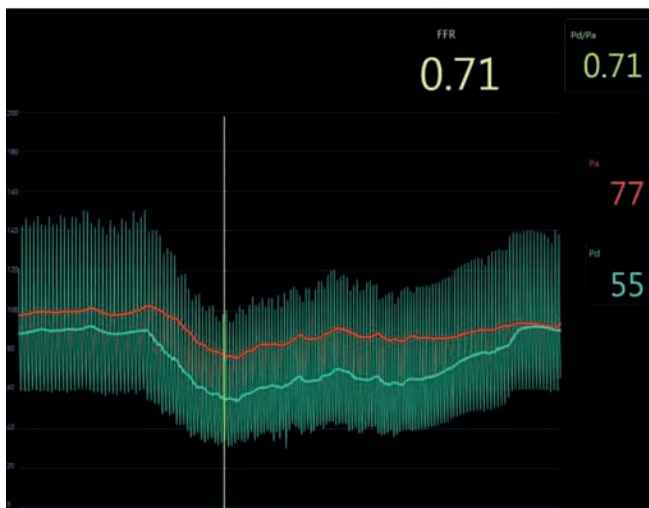


Рис. 2. Визначення фракційного резерву кровоплину: спостерігається розходження тисків, що свідчить про гемодинамічно значущий стеноз.

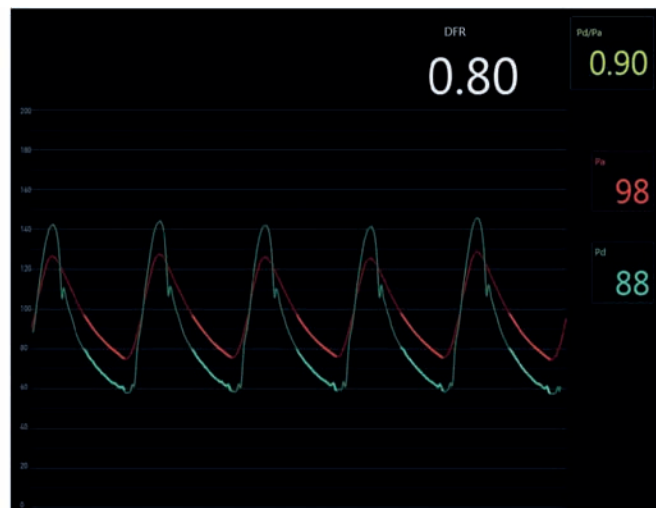


Рис. 3. Визначення діастолічного коефіцієнта без гіперемії: технологія, що за допомогою комп'ютерного аналізу діастолічної частини визначає гемодинамічну значущість стенозу.

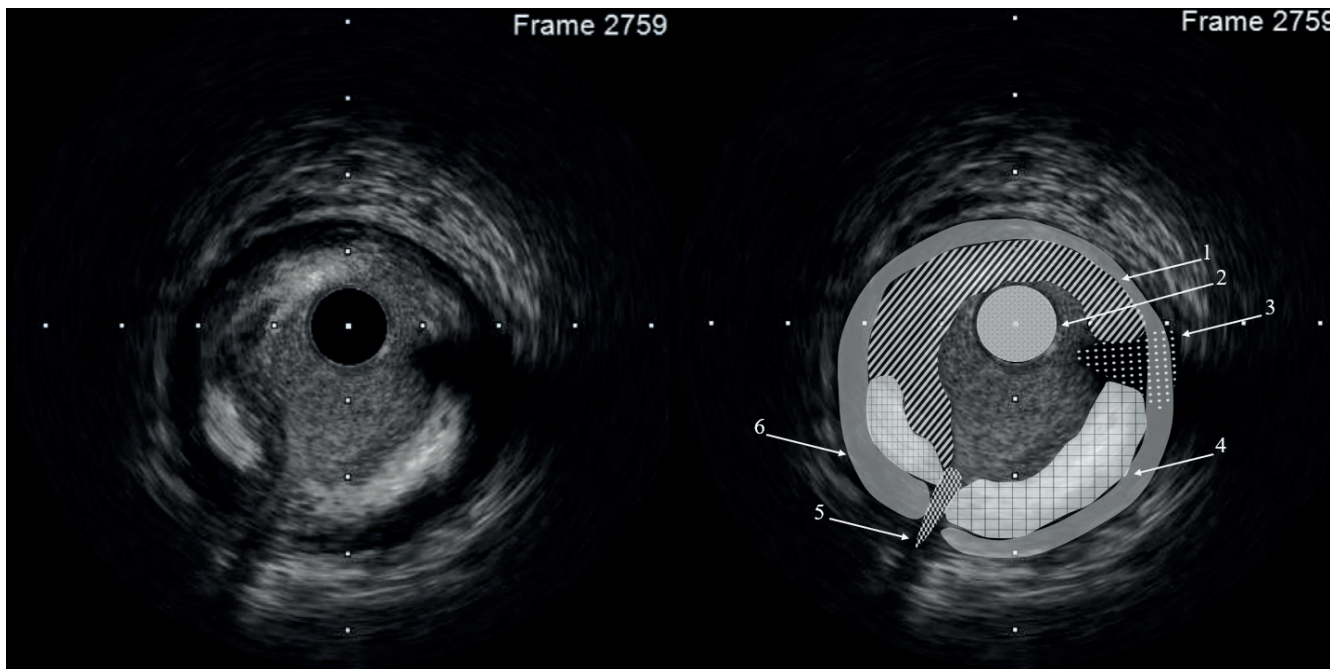


Рис. 4. Зона максимального звуження: 1 – атеросклеротична бляшка, 2 – датчик, 3 – тінь від датчика, 4 – фіброз, 5 – бокова гілка (дані при послідовному перегляді кадрів), 6 – м'язовий шар.

ультразвуковим датчиком вводиться у коронарну артерію та підключається до консолі управління iLab (Boston Scientific, США), яка забезпечує обробку й відображення даних. Для отримання зображень внутрішньої структури судини в режимі реального часу дані передаються на систему мультимодального управління, що дає змогу оцінити стан стінок артерій, наявність атеросклеротичних бляшок та їхні характеристики.

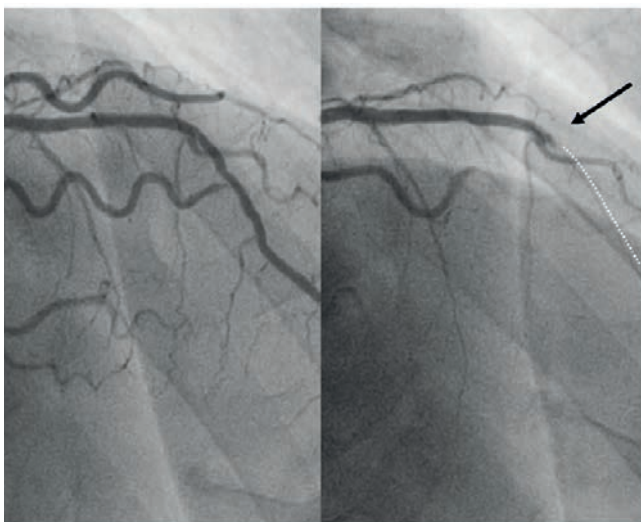


Рис. 5. Гостра оклюзія в середньому сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії після проведення внутрішньосудинної візуалізації (IVUS).

У зоні максимального звуження було виявлено змішану атеросклеротичну бляшку зі стенозом 71 % (рис. 4).

Загалом під час дослідження виявлено сегменти з концентричним та ексцентричним звуженнями просвіту, спричиненими змішаною атеросклеротичною бляшкою. За розрахунковими даними IVUS довжина ураження становить 37,2 мм з різним ступенем звуження, від 35 до 71 %; мінімальний діаметр становить 1,8 мм, мінімальна площа просвіту – 4,31 мм² (норма 10–12 мм²). У клінічній практиці значення мінімальної площі просвіту < 4,0 мм² вважається гемодинамічно значущим і потребує лікування [11]. У нашому випадку показник перебуває на межі, що додатково свідчить про необхідність розгляду ревазуляризації, щоб уникнути погіршення кровоплину в ураженій ділянці. Крім того, наявність гетерогенних ділянок в атеросклеротичній бляшці може свідчити про потенційну небезпеку її подальшого росту або тромбозу та, як наслідок, закриття просвіту артерії.

Визначившись з тактикою ревазуляризації ПМШГ ЛКА, у пацієнта раптово виник стискувальний біль за грудниною, що іррадіював у ліве плече. На моніторі ЕКГ спостерігалася горизонтальна депресія сегмента ST до 2 мм у I, II стандартному відведенні та у відведенні aVL. При введенні контрастної речовини спостерігали уповільнення кровоплину по ПМШГ ЛКА та оклюзію судини в середньому сегменті (рис. 5).

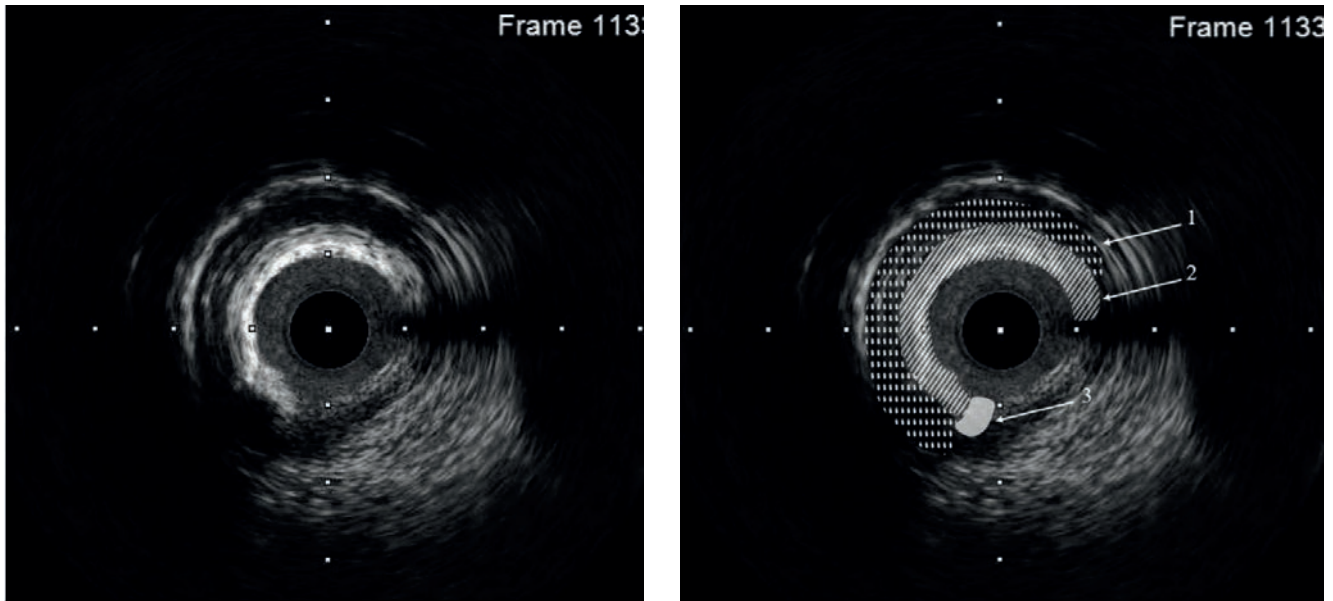


Рис. 6. Зона вразливої бляшки: 1 – інтрамуральна гематома стінки коронарної артерії, 2 – фіброз, 3 – вхідні ворота крововиливу.

Після повторного перегляду запису раніше проведеного внутрішньосудинного ультразвукового дослідження ми ретроспективно виявили порушення цілості судинної стінки з поширенням до м'язового шару артерії, які є вхідними воротами дефекту та сприяли проникненню крові в структурні компоненти стінки коронар-

ної артерії, тобто виявили гематому стінки артерії в зоні атеросклеротичної бляшки (рис. 6). Ймовірно, під час маніпуляцій змінилася форма атеросклеротичної бляшки зі спастичним елементом та можливою травмою зони загоєння (дислокація «фіброзної покривки» бляшки [12]), що і призвело до таких гострих змін, як дестабі-

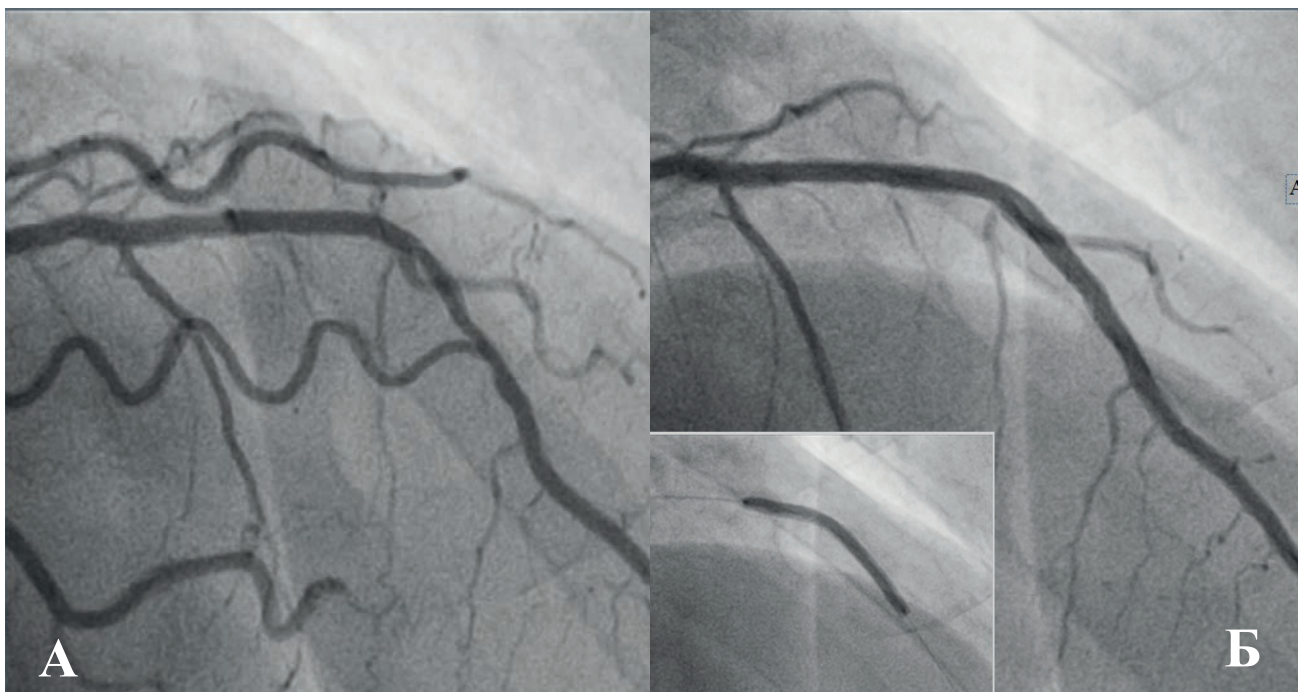


Рис. 7. Стан передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії до (А) та після (Б) стентування. Б – окремо момент установки стента показано внизу ліворуч.

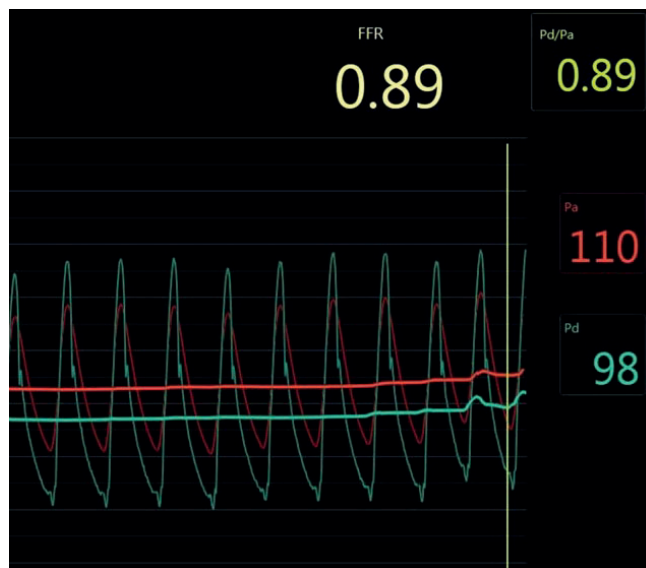


Рис. 8. Дані фракційного резерву кровоплину після стентування на тлі гіперемії аденозином (по-яснення у тексті).

лізація бляшки та інтрамуральна гематома стінки коронарної артерії. Це сприяло гемодинамічно значущому звуженню, екстремим змінам гемодинаміки (зокрема ангиографічним) на тлі проведення складніших внутрішньосудинних досліджень.

Таким чином, під час безпечної процедури коронароангіографії було запідозрено та виявлено вразливу бляшку (vulnerable plaque) в процесі руйнування. Фактично спостерігали перші секунди розвитку гострого тромбозу (тобто початок ГКС, пов'язаного з продовженням руйнування атеросклеротичної бляшки, із уже пошкодженою покришкою).

Пацієнту було виконано стентування середньої третини ПМШГ ЛКА (рис. 7) за допомогою

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи, редагування тексту, формулювання висновків – М.С.; написання статті, огляд літератури – М.Л.

Література

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2021: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2021. Geneva: WHO; 2024. <https://www.who.int/data/global-health-estimates>.
2. British Heart Foundation. Global cardiovascular disease statistics. BHF; 2021. <https://www.bhf.org.uk>.
3. Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. Institute for Health Metrics and Evaluation. Accessed 2024 Nov 21. <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-cardiovascular-diseases-and-risks-1990-2022>.
4. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 21 Sept 2024;45(36):3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
5. Nakayama M, Chikamori T, Uchiyama T, Kimura Y, Hijikata N, Ito R, Yuhara M, Sato H, Kobori Y, Yamashina A. Effects of

стента з лікарським покриттям Resolute Integrity 3,0×38 мм (Medtronic, США). Після цього була проведена проксимальна оптимізація стента напівкомплаєнтним балоном Solarice 3,5×15 мм (Medtronic, США). На контрольному вимірюванні фракційного резерву кровоплину отримано показник 0,89, тобто отримані дані FFR, які свідчать про повне відновлення коронарного кровоплину в ПМШГ ЛКА (рис. 8).

Після успішно проведеного стентування пацієнт був переведений у палату інтенсивної терапії. Постпроцедурний період був без ускладнень. Пацієнту було проведено контрольне холтеровське моніторування ЕКГ з метою діагностики повторних порушень ритму. Порушень не виявили, і на п'ятий день пацієнта було виписано зі стаціонару.

ВИСНОВКИ

У нашому клінічному випадку ми можемо простежити основні патофізіологічні етапи розвитку гострого коронарного синдрому, пов'язаного з руйнуванням уразливої атеросклеротичної бляшки (vulnerable plaque), утворенням стабілізованої внутрішньостінкової гематоми на тлі слабко вираженої клінічної картини ішемічної хвороби серця. Сучасні технології дослідження коронарної фізіології та внутрішньосудинної візуалізації (FFR, IVUS) дали змогу докладніше вивчити ішемічні особливості ураженої коронарної артерії з уразливою бляшкою та зафіксувати момент деструкції покришки атеросклеротичної бляшки з подальшою оклюзією судини. Опис клінічного випадку завершується перкутанною терапією (коронарне стентування) уразливої атеросклеротичної бляшки з повторною внутрішньосудинною візуалізацією патологічного сегмента та визначенням фракційного резерву кровоплину після стентування.

- caffeine on fractional flow reserve values measured using intravenous adenosine triphosphate. *Cardiovasc Intervention Therap.* 2018 Apr;33(2):116-24. <https://doi.org/10.1007/s12928-017-0456-y>
6. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Quantification of coronary stenosis severity with coronary pressure measurements in humans. *Circulation.* 1996; 94(5):1633-40. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.94.5.1633>
 7. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New Engl J Med.* 2012 Sep 13;367(11):991–1001. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1205361>
 8. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave – intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr;59(15):1392-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.003>
 9. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Davies JE, Kirtane AJ, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr;63(13):1253-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.060>
 10. Mintz G, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Developed in Collaboration with the European Society of Cardiology Endorsed by the Society of Cardiac Angiography and Interventions. *Eur J Echocardiogr.* 2001 Dec;2(4):299-313. <http://dx.doi.org/10.1053/euje.2001.0133>
 11. Jang JS, Shin HC, Bae JS, et al. Diagnostic Performance of Intravascular Ultrasound-Derived Minimal Lumen Area to Predict Functionally Significant Non-Left Main Coronary Artery Disease: a Meta-Analysis. *Korean Circulat J.* 2017 Sep;47(5):794. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.5.622>
 12. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res.* 2021 Nov 22;117(13):2525-36. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab303>

Intravascular imaging, coronary physiology, and percutaneous therapy in a patient with a vulnerable plaque in a coronary artery

M.Yu. Sokolov, M.V. Levchuk

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

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, requiring modern approaches to diagnosis and treatment. Coronary angiography has long been considered the «gold standard» for diagnosing CAD; however, this method does not account for the functional significance of stenoses. The 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines emphasize the importance of intravascular imaging and coronary physiology assessment as key diagnostic methods. This article describes a clinical case of a patient in whom coronary angiography revealed suspected destabilization of an atherosclerotic plaque, leading to the development of acute coronary syndrome. Through the use of modern technologies, including fractional flow reserve (FFR), diastolic hyperemia-free ratio (DFR) and intravascular ultrasound (IVUS), the key pathophysiological stages of plaque destabilization were documented, successful coronary stenting was performed, and myocardial blood flow was restored. This clinical case highlights the importance of innovative approaches to the diagnosis and treatment of vulnerable plaques and confirms their relevance in contemporary cardiology practice.

Key words: coronary physiology, intravascular imaging, vulnerable plaque, plaque rupture.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Scopus, Google Академія, системі CrossRef, «Наукова періодика України» та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» (www.ucardioj.com.ua).

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

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, ORCID ID, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може 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, посади, ORCID, контактні дані, електронну пошту. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті треба надати інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті мають мати такі розділи: вступ; мета; матеріали і методи; результати та обговорення; висновки. Огляди, лекції, випадки з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їхньому змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме двома мовами (українською, англійською), яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – 1800–3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) **в порядку їхнього згадування у тексті** у квадратних дужках. Список джерел потрібно оформляти відповідно до стилю

Vancouver (Ванкуверський). **Увага! Джерела українською мовою потрібно писати латиницею так, як їх зазначають та реєструють на англійських сторінках сайтів журналів.** Якщо джерело не має назви англійською мовою, її потрібно транслітерувати, позначивши в кінці мову статті, наприклад Ukrainian. Наприкінці обов'язково треба зазначити унікальний цифровий ідентифікатор DOI, якщо стаття має такий. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайті <http://search.crossref.org>.

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

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріали і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури *

Стаття в журналі: Прізвище та ініціали автора(ів) [усіх авторів]. Назва статті. Скорочена назва журналу. Рік і місяць публікації; том(номер випуску): сторінки (від і до).

Приклади:

1. Tseluyko VY, Kurinna MV. [The connection between the level of interleukin-6 and the clinical course of acute pulmonary embolism]. Ukr J Cardiol. 2024;31(1):46-58. <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.4658>. Ukrainian.

2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.

Книга: Прізвище та ініціали автора(ів). Назва. Видання. Місто: Видавець; рік видання. Номер частини, розділу; Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.

Приклади:

1. Zharinov OJ, Kuts VO. Normal'na EKH. In: Zharinov OJ, Ivaniv YuA, Kuts' VO, editors. Funktsional'na diahnostyka. 2nd ed. Kyiv: Chetverta khvylya; 2021. s. 122-43. Ukrainian.

2. Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2020.

3. Forrest JL, Miller SA. Evidence-based decision making. In: Bowen DM, Pieren JA, editors. Darby and Walsh dental hygiene theory and practice. 5th ed. Maryland Heights: Elsevier; 2020. p. 25-33.

* Список літератури має бути тільки латиницею з використанням стилю Vancouver