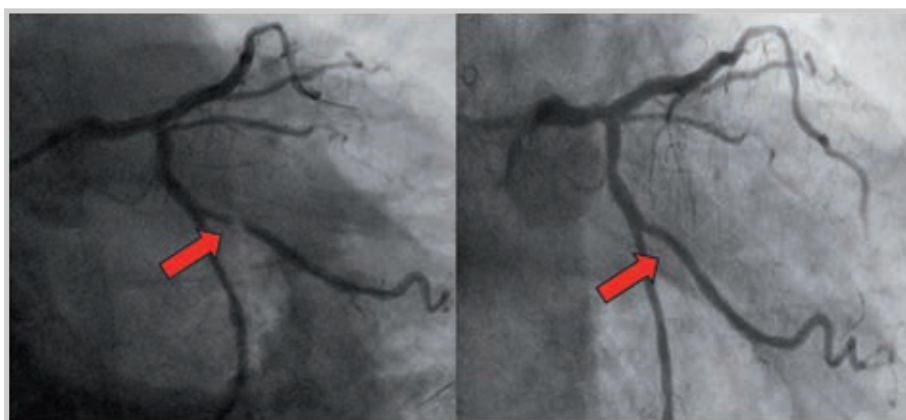


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Безпечність та безпосередні результати використання катетерних балонів із лікарським покриттям у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця**
Safety and immediate outcomes of using drug-coated balloon catheters in the treatment of patients with ischemic heart disease
- **Клініко-функціональні особливості та зміни психоемоційного стану в пацієнтів з артеріальною гіпертензією – учасників бойових дій в Україні**
Clinical-functional features and changes in psycho-emotional state in patients with arterial hypertension – participants of combat operations in Ukraine
- **Вплив перенесеного COVID-19 на основні чинники кардіоваскулярного ризику в осіб різного віку**
Impact of transmitted COVID-19 on the main cardiovascular risk factors in people of different ages



Ангіограма коронарних артерій пацієнта з цукровим діабетом до і після ЧКВ з використанням балона з лікарським покриттям



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)

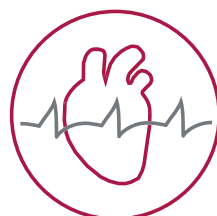
Журнал зареєстровано в наукометричних базах
Scopus, Google Scholar та системі CrossRef

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 Номер
Volume Number
32 1 2025



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2025 • 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 24.02.2025 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. Nesukay (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. Talaieva (Kyiv)

V. K. Tashchuk (Chernivtsi)

B. M. Todurov (Kyiv)

S. M. Furkalo (Kyiv)

V. I. Tseluyko (Kharkiv)

V. O. Shumakov (Kyiv)

A. V. Yagensky (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 February 24, 2025
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

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Безпечність та безпосередні результати використання катетерних балонів із лікарським покриттям у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця, de novo ураженнями коронарних артерій або внутрішньостеновним рестенозом

М.Ю. Соколов, О.І. Гараздюк, В.С. Шевела

7 Safety and immediate outcomes of using drug-coated balloon catheters in the treatment of patients with ischemic heart disease, de novo coronary artery lesions, or in-stent restenosis

М.Ю. Sokolov, O.I. Garazdiuk, V.S. Shevela

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Клініко-функціональні особливості та зміни психоемоційного стану в пацієнтів з артеріальною гіпертензією – учасників бойових дій в Україні

О.Г. Купчинська, Л.А. Міщенко,
В.Г. Лизогуб, Л.В. Безродна, О.О. Матова,
Г.М. Боженко

17 Clinical-functional features and changes in psycho-emotional state in patients with arterial hypertension – participants of combat operations in Ukraine

О.Н. Kupchynska, L.A. Mishchenko, V.G. Lyzogub, L.V. Bezrodna, O.O. Matova, G.M. Bozhenko

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Ефективність азатіоприну в лікуванні хворих із тяжким перебігом міокардиту: досвід одного центру

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва,
С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко,
О.В. Дмитриченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш,
Б.В. Бацак, В.В. Адаричев

29 The effectiveness of azathioprine in the treatment of patients with severe myocarditis: the single center experience

Е.Г. Nesukay, V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko, Ye.Yu. Titov, I.I. Gireshe, B.V. Batsak, V.V. Adarichev

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Аналіз активності системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця

О.Я. Марченко

36 Analysis of the systemic inflammation and the renin-angiotensin system activity in patients with arrhythmias

О.Я. Marchenko

COVID-19 / COVID-19

Вплив перенесеного COVID-19 на основні чинники кардіоваскулярного ризику в осіб різного віку

В.П. Чижова, О.А. Галушко, Є.Д. Осьмак, Т.І. Ковтонюк, І.А. Самоць, А.М. Устименко, Б.М. Маньковський

45 Impact of transmitted COVID-19 on the main cardiovascular risk factors in people of different ages

V.P. Chyzhova, O.A. Halushko, Ye.D. Osmak, T.I. Kovtonyuk, I.A. Samots, A.M. Ustymenko, B.M. Mankovsky

Огляди / Reviews

Патогенетичні механізми розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь

Є.О. Перепека, В.В. Лазоришинець

54 Pathogenetic mechanisms of the development of cardiofibrosis in atrial fibrillation

Ye.O. Perepeka, V.V. Lazoryshynets

Клінічна практика / Clinical practice

Спонтанна дисекція коронарної артерії як причина інфаркту міокарда: огляд та клінічний випадок

Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, А.В. Саблін

64 Spontaneous coronary artery dissection as a cause of myocardial infarction: a review and clinical case

Iu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyi, A.V. Sablin

Ювілеї / Jubilees

Василь Михайлович Корнацький (до 75-річчя від дня народження)

71 Vasyl Mykhailovych Kornatsky (to the 75th anniversary of his birth)

Інформація / Information

Правила для авторів

73 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.

УДК 616.1-005.1-008+616.1-08+616.1-71
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.716>

Безпечність та безпосередні результати використання катетерних балонів із лікарським покриттям у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця, de novo ураженнями коронарних артерій або внутрішньостеновим рестенозом

М.Ю. Соколов, О.І. Гараздюк, В.С. Шевела

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

Мета роботи – оцінити безпечність і безпосередні результати використання балонів із лікарським покриттям (drug-coated balloons, DCB) у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця з de novo ураженнями коронарних артерій та внутрішньостеновим рестенозом.

Матеріали і методи. Обстежено 126 хворих, яких було розподілено на дві групи: в одній (n=61) використовували DCB, в другій (n=65) – стенти з лікарським покриттям (drug-eluting stent, DES). Звертали увагу на демографічні та клінічні характеристики, зокрема на наявність цукрового діабету (ЦД), ризику кровотечі за шкалою PRECISE-DAPT, особливості ураження дрібних судин і поширеність рестенозу.

Результати. Обидва методи втручання є безпечними та асоціюються з низькою частотою ранніх ускладнень. У групі DCB були більшими поширеність ЦД (50,82 % проти 29,23 % у групі DES) та застосування процедур при ураженнях дрібних судин (2,75 мм та менше). При цьому тривалість процедур суттєво не відрізнялася між групами ((38,7±19,7) хв у групі DCB та (42,3±20,1) хв у групі DES), але загальний об'єм контрасту був меншим у групі DCB ((147,5±63,2) мл проти (178±45,6) мл; p=0,002), що потенційно знижує ризик контраст-індукованої нефропатії.

Висновки. DCB продемонстрували не меншу ефективність порівняно з DES під час госпітального етапу лікування, особливо в пацієнтів із ЦД і ураженням дрібних судин. Надалі дослідження з довшою тривалістю спостереження допоможуть уточнити оптимальні показання й довгострокову результативність методу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, балон із лікарським покриттям (DCB), стент із лікарським покриттям (DES), дрібні коронарні артерії, цукровий діабет, рестеноз, перкутанне коронарне втручання.

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., FESC, керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України; проф. кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика
ORCID ID: 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 16 січня 2025 року

Sokolov Maksym, Doctor of Medical Sciences, FESC, Head of the department of interventional cardiology and reperfusion therapy at the National Scientific Center M.D. Strazhesko Institute of Cardiology; Prof at the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-8133-9318
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com
Received 16.01.2025

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Традиційні методи лікування, такі як ангіопластика та стентування з лікарським покриттям, значно знизили рівень рестенозу та поліпшили клінічні результати [2]. Однак рестеноз у стентах та необхідність повторного втручання залишаються важливими клінічними проблемами [3].

На сьогодні стенти з лікарським покриттям вважаються методом вибору для черезшкірної коронарної ревазуляризації, але їх використання все ще має певні обмеження, зокрема анатомічні параметри, такі як дрібні судини або біфуркації, і ці обмеження стосуються клінічних умов, таких як підвищений ризик кровотечі або тромбозу [4]. Щоб подолати деякі з цих обмежень, останніми роками були розроблені катетерні балони з лікарським покриттям – drug-coated balloon (DCB). Ця технологія з'явилася в інтервенційній кардіології у 2007 році з метою запропонувати комбіноване терапевтичне, механічне (пов'язане з балонною дилатацією) та біологічне (забезпечене вивільненням ліків у стінці судини) рішення, крім того, уникнути імплантації зайвого металу в стінку судини [5].

Проте успіх цієї технології значною мірою залежить від належної підготовки ураження та правильної техніки виконання процедури. Попередня підготовка ураження є критично важливою для забезпечення ефективного доставлення ліків і поліпшення клінічних результатів [6]. Для цього використовують балони для предилатації, що допомагає розширити судину та підготувати її до введення DCB [7]. Балони для предилатації мають бути вибрані відповідно до розміру ураження і бути належним чином розширені, щоб забезпечити адекватний контакт із поверхнею судини та перенесення антипроліферативного лікарського засобу [8].

Ранні дані про доцільність і безпечність лікування коронарних уражень за допомогою DCB при *de novo* ураженні (сегменти коронарних артерій, які попередньо не піддавалися перкутанним втручанням) малих судин [10–16] проклали шлях до кількох рандомізованих досліджень, які вивчали ефективність DCB у лікуванні хвороби дрібних судин порівняно зі звичайною балонною ангіопластиком, металевими стентами без лікарського покриття (BMS) та стентами з лікарським покриттям (drug-eluting stent, DES).

Багатоцентрові рандомізовані дослідження PICCOLETO (Drug Eluting Balloon Efficacy for Small Coronary Vessel Disease Treatment – Використання балона з паклітакселом проти стента з виділенням препарату під час черезшкірного коронарного

втручання малих коронарних судин), BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization – Використання балонів із лікарським покриттям і запобігання пізній втраті розміру судини) продемонстрували суперечливі, проте оптимістичні результати.

Дослідження BASKET-SMALL-2, у якому порівнювали балони з лікарським покриттям і DES другого покоління в пацієнтів із хворобою дрібних судин (діаметром < 3 мм), довело, що частота основних несприятливих серцевих подій (MACE), серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та ревазуляризації цільових судин не відрізнялася між двома групами через 12 місяців [22]. Ефективність лікування DCB порівняно з DES була підтверджена під час 3-річного спостереження [23].

Як уже зазначалося, дрібні судини серед «особливих» анатомічних особливостей мають більш надійну базу даних, що охоплює дослідження пацієнтів як з гострим коронарним синдромом, так і з хронічними захворюваннями, а також велику частину пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Крім того, більшість рандомізованих досліджень зосереджувалася на важливих клінічних кінцевих точках, таких як MACE та жорсткі композитні результати, де порівнювали DCB з DES. Ці результати сприяли активному обговоренню застосування DCB у випадках ураження дрібних судин, з відповідною підготовкою ураження та вибором новітніх DCB необхідного розміру для референтного діаметра судини, особливо в певних підгрупах пацієнтів, таких як хворі з ЦД або з високим ризиком кровотеч. Проте лише невелика кількість досліджень вивчала безпосередні результати використання DCB порівняно з DES другого покоління.

Мета роботи – оцінити безпечність і безпосередні результати використання балонів із лікарським покриттям у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця з *de novo* ураженнями коронарних артерій та внутрішньостентовим рестенозом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 126 пацієнтів з ІХС, що були госпіталізовані в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». Проаналізовано клінічні дані пацієнтів, яким було проведено перкутанне коронарне втручання (ПКВ) із застосуванням балонів з антипроліферативним лікарським покриттям (DCB), та пацієнтів, у яких було використано стенти з лікарським покриттям препаратом групи лімусів (DES). У дослідження залучені пацієнти з діагностованою

ІХС, що підтверджена ангіографічно, яким проведено ПКВ з використанням DCB або DES. Критеріями незалучення були наявність інших тяжких супутніх захворювань, які могли б вплинути на результати дослідження, відома непереносимість препаратів групи лімусів.

Верифікацію діагнозу ІХС проводили відповідно до сучасних рекомендацій на підставі клініко-анамнестичного, інструментального (ЕКГ, ехокардіографія, проби з дозованим фізичним навантаженням (третімил-тест)) та лабораторного (ЗАК, визначення рівня глікемії натще, загального холестерину, креатиніну) обстежень [9].

Усі пацієнти були проінформовані про мету, методи та протокол дослідження і дали свою згоду на участь відповідно до Гельсінської декларації.

Коронароангіографію проводили згідно зі стандартною методикою за допомогою рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами AxiomArtis виробництва Philips (Нідерланди). Перевагу надавали радіальному доступу (120 (95,2 %) пацієнтів, з них у 54,8 % – проксимальний, 40,4 % – дистальний). У 34 (26,9 %) пацієнтів доступ здійснювали під УЗД-контролем. Після обробки місця пункції й обкладання його стерильною білизною здійснювали місцеву анестезію місця в точці пункції артерії і під кутом 45° пунктували артерію. Після досягнення струменя крові в пункційну голку вводили короткі гідрофільні провідники невеликого діаметра («0,018» або «0,021»), голку витягували і в артерію встановлювали інтродюсер. Потім зазвичай вводили болюсно суміш нітрогліцерину та верапамілу для запобігання спазму променевої артерії.

В інтродюсер вводили катетер (для лівої коронарної артерії використовували Judkins 3.5–4.0 або Amplatz 2.0, для правої – Judkins 4 або MPA), його просували під флюороскопічним контролем до цибулини аорти і катетеризували вічка коронарних артерій. Діаметр катетерів становив від 5 до 6 F (1 F=0,33 мм). За допомогою шприца контрастували селективно ліву і праву коронарну артерію в ортогональних проекціях, використовуючи краніальну і каудальну ангуляції, намагаючись візуалізувати всі сегменти артерії та їх гілки. У разі виявлення стенозів їх візуалізували у двох ортогональних проекціях для точнішої оцінки ступеня й ексцентричності стенозу.

Для контрастування використовували йодовмісні рентгеноконтрастні речовини «Омніпак» або «Томогексол», які містять контрастну речовину (Йопромід).

Усі пацієнти були розподілені на дві групи: група пацієнтів, у яких при лікуванні цільового ураження використано DCB (n=61), та група пацієнтів, у яких використано DES (n=65). Вибір такти-

ки реваскуляризації визначали за таким алгоритмом. Після проведення коронарографії у випадку наявності ангіографічно видимого стенозу стовбура більше ніж 50 % або іншої гілки коронарної артерії більше ніж 70 % проводили ангіопластику. Якщо стеноз гілок коронарної артерії становив 50–70 %, вимірювали фракційний коронарний резерв (FFR). Якщо FFR становив $\geq 0,8$, стеноз вважався гемодинамічно незначущим, і пацієнту рекомендували оптимальну фармакотерапію. Якщо FFR становив менше ніж 0,8, проводили ангіопластику. На наступному етапі оцінювали результат ангіопластики. Перевагу імплантації DES надавали в таких випадках:

- Значний залишковий стеноз (> 30 %) або дисекція коронарної артерії, що обмежувала кровоплин.
- Складні ураження коронарних артерій (тип В або С).
- Наявність важкої кальцифікації коронарних артерій.
- Субоптимальне розширення балона для предилатації.

Статистичне опрацювання даних проводили з використанням програмного забезпечення StatSoft Statistica 13. Відповідність вибірки до нормального закону розподілу визначали за допомогою критерію Шапіро – Вілка. Для аналізу даних використовували стандартні показники описової статистики: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середнього арифметичного, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт статистичної значущості. Статистичну значущість визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Статистично значущою різницю вважали при загальноприйнятому $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз для незалежних варіант із визначенням коефіцієнта кореляції (r) за Спірменом, критерій χ^2 . Статистично значущою вважали кореляцію між двома змінними при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти в обох групах мали подібні демографічні та клінічні характеристики (табл. 1). Більшість аналізованих характеристик не показують статистично значущих відмінностей між групами, що підтверджує демографічну однорідність досліджуваних пацієнтів. Середній вік пацієнтів у групі DCB становив (62,9 \pm 9,9) року, у групі DES – (65,4 \pm 8,7) року ($p=0,136$). Середній індекс маси тіла у групах не відрізнявся і становив відповідно (27,2 \pm 3,6) і (28,2 \pm 4,1) кг/м² ($p=0,891$). Частота гіперліпідемії теж не відрізнялася: 60,6 % (n=37) у групі

Таблиця 1
Базові демографічні та клінічні характеристики

Показник	Група DCB (n=61)	Група DES (n=65)	p
Вік, роки	62,9±9,9	65,4±8,7	0,136
Чоловіки	52 (85,2 %)	49 (75,4 %)	0,165
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,2±3,6	28,2±4,1	0,891
Гіперліпідемія	37 (60,6 %)	41 (63,1 %)	0,779
Фібриляція передсердь	11 (18,0 %)	9 (13,8 %)	0,628
Артеріальна гіпертензія	41 (67,2 %)	48 (73,8 %)	0,413
Цукровий діабет	31 (50,82 %)	19 (29,23 %)	0,013
Периферійне судинне захворювання	7 (11,5 %)	9 (13,8 %)	0,689
Попередній інфаркт міокарда	28 (45,9 %)	29 (44,6 %)	0,884
Попередні ПКВ	30 (49,2 %)	33 (50,7 %)	0,858
Попереднє аортокоронарне шунтування	4 (6,6 %)	7 (10,7 %)	0,402
Інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі	8 (13,1 %)	11 (16,9 %)	0,550
Госпіталізації упродовж 30 днів до індексної процедури з приводу серцево-судинних захворювань	7 (11,5 %)	6 (9,2 %)	0,678
Показання до ПКВ			
Стабільна стенокардія	47 (77,0 %)	45 (69,2 %)	0,323
Нестабільна стенокардія	11 (18 %)	13 (20 %)	0,778
Гострий період інфаркту міокарда	3 (4,9 %)	7 (10,8 %)	0,224
Позитивний тест із дозованим фізичним навантаженням	18 (29,5 %)	31 (47,7 %)	0,036

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. DCB (drug-coated balloons) – балон із лікарським покриттям; DES (drug eluting stent) – стент із лікарським покриттям; ПКВ – перкутанне коронарне втручання.

DCB проти 63,1 % (n=41) у групі DES (p=0,779). Оцінюючи частоту гіпер- та дисліпідемії, слід зважати на той факт, що 90 (71,42 %) пацієнтів обох груп на момент госпіталізації приймали ліпідознижувальну терапію, а на момент виписування вона була рекомендована всім пацієнтам.

Пацієнти також не відрізнялися за структурою супутньої патології: у групі DCB фібриляція передсердь була виявлена в 11 (18,0 %) пацієнтів, а у групі DES – у 9 (13,8 %) (p=0,628), артеріальна гіпертензія спостерігалася відповідно у 41 (67,2 %) пацієнта та у 48 (73,8 %) (p=0,413), ураження периферійних артерій – у 7 (11,5 %) та 9 (13,8 %) пацієнтів (p=0,689).

У нашому дослідженні було виявлено 50 (39,68 %) пацієнтів із ЦД. Схожі дані отримали й інші дослідники: зокрема, X. Wang та співавтори вказують, що в пацієнтів із ЦД частота коронарної хвороби може досягати 65–80 %, а частота трисудинного ураження коронарних артерій у пацієнтів із ЦД становить близько 47 %, тоді як у

пацієнтів без ЦД цей показник становить 31 % [25].

Статистично значущо більше пацієнтів із ЦД було в групі DCB – 31 (50,82 %) проти 19 (29,23 %) у групі DES (p=0,013), що може свідчити про більшу частоту уражень дрібних судин (судин малого діаметра, 2,75 мм та менше) у хворих у досліджуваній групі (ангіограма пацієнта з ураженням дрібних судин (< 2,75 мм в діаметрі) показана на рис. 1).

Наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати частоту і характер уражень коронарних артерій у досліджуваних пацієнтів за даними коронароангіографії (табл. 2).

При аналізі даних виявлено, що частота одного та двосудинного ураження в обох групах не відрізняється. Односудинне ураження виявлено у 68 (56,67 % серед усіх пацієнтів). Найчастіше були враженими права коронарна артерія (ПКА) – 46 (36,5 %) пацієнтів – та передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) – 41

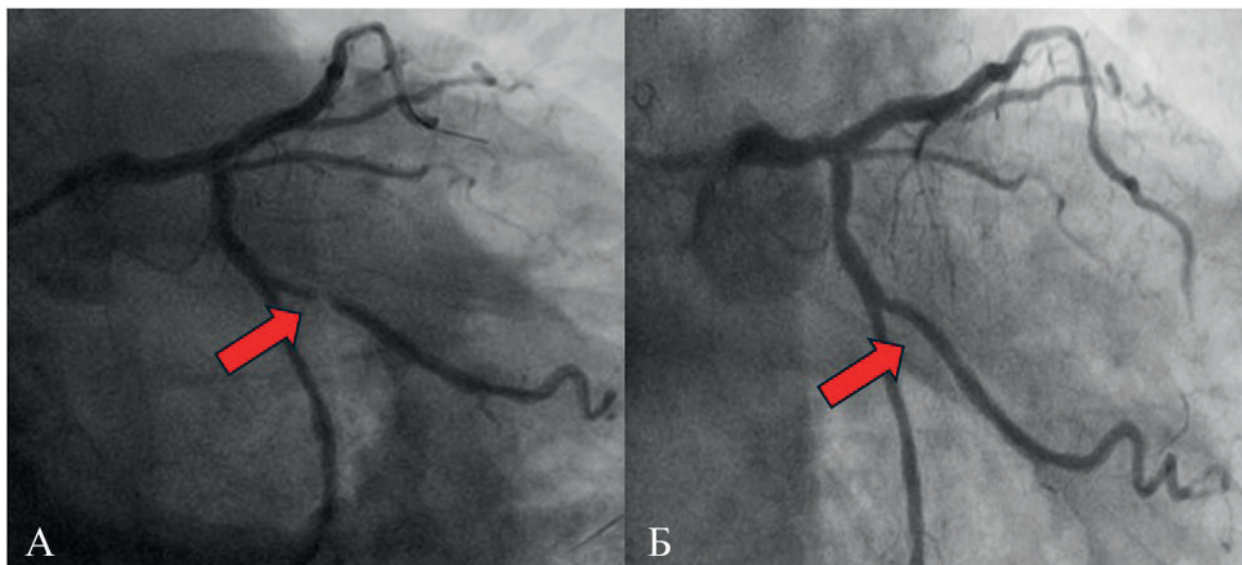


Рис. 1. Ангіограма пацієнта з цукровим діабетом і ураженням 1-ї маргінальної гілки обвідної гілки лівої коронарної артерії (А) та задовільний результат після перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики з використанням балона з лікарським покриттям (DCB) (Б).

Таблиця 2

Характеристика уражень коронарних артерій за даними коронароангіографії

Характеристика	Група DCB (n=61)	Група DES (n=65)	p
Кількість уражених основних коронарних артерій			
1	35 (57,4 %)	33 (50,7 %)	0,457
2	20 (32,7 %)	16 (24,6 %)	0,31
3	6 (9,8 %)	16 (24,6 %)	0,029
Частота уражень основних коронарних артерій			
ПМШГ ЛКА	18 (29,5 %)	23 (35,4 %)	0,481
ОГ ЛКА	17 (27,9 %)	15 (23,0 %)	0,536
ПКА	19 (31,1 %)	27 (41,6 %)	0,225

DCB (drug-coated balloons) – балон із лікарським покриттям; DES (drug-eluting stent) – стент із лікарським покриттям; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ЛКА – ліва коронарна артерія; ОГ – обвідна гілка; ПКА – права коронарна артерія.

(32,3 %) пацієнт. Ураження стовбура ЛКА виявляли у 8 (6,3 %) пацієнтів.

Двосудинне ураження виявляли у 36 (28,5 %) обстежених пацієнтів. Наші дані корелюють із даними інших дослідників. Так, частота двосудинного ураження у хворих із ЦД становить приблизно 25 % [25]. Ліва передня міжшлуночкова артерія найчастіше вражається в пацієнтів із ЦД – до 87 % [25]. У дослідженнях А.У. Нег виявлено, що 60 % пацієнтів із ЦД мають ураження ПКА [26].

За даними М. Кнарр та співавторів, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які проходять ПКВ, частота уражень ПКА (42 %) є вищою, ніж

уражень ПМШГ ЛКА (35 %). Це може свідчити про різницю в патогенезі уражень коронарних артерій у різних групах пацієнтів. Дослідження також вказують на те, що атеросклероз у ПМШГ ЛКА і ПКА може мати різну топографію [27]. Це може впливати на клінічні прояви та ризик серцево-судинних ускладнень.

Хвороба дрібних судин більш поширена в групі DCB (67,7 % у групі DCB проти 26,1 % у групі DES, $p=0,0003$), що свідчить про необхідність використання DCB для *de novo* уражень у пацієнтів з дрібними судинами (у групі DCB 30 (49,2 %) пацієнтів проти 12 (26,1 %) у групі DES). Також варто

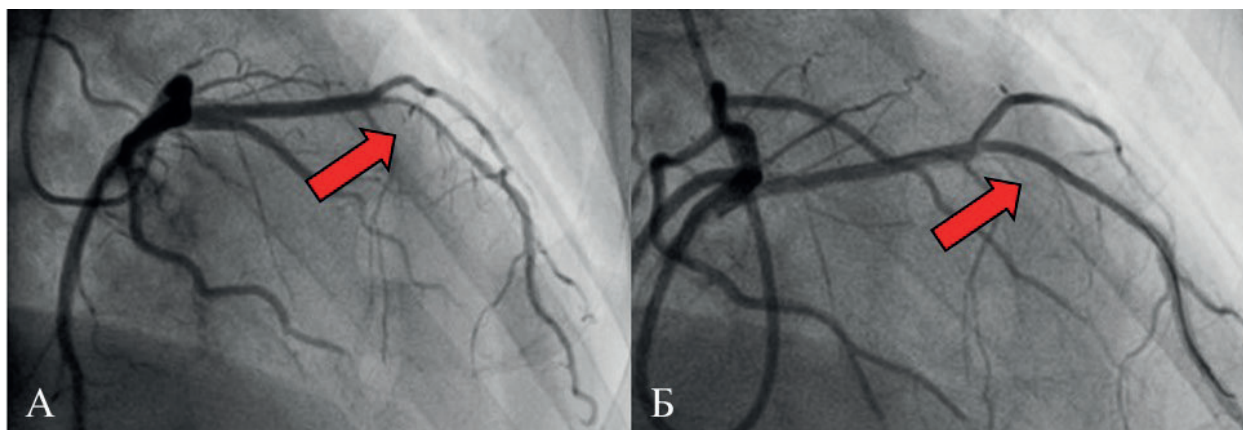


Рис. 2. Ангіограма пацієнта з ураженням передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, персистентною формою фібриляції передсердь та високим ризиком кровотечі за шкалою PRECISE-DAPT (29,88) до проведення перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики з використанням DCB (А) та після неї (Б).

зазначити, що пацієнтів із ЦД у групі DCB було статистично значущо більше, що вказує на більш поширене ураження дрібних судин у хворих на ЦД.

У літературі недостатня кількість даних щодо ефективності використання DCB у пацієнтів із рестенозом на тлі ЦД. З огляду на це, одним із завдань нашого дослідження стало вивчення ефективності та безпечності проведення ангіопластики з використанням DCB у цих пацієнтів. У групу DCB було залучено більшу кількість пацієнтів із рестенозом у стенті та ЦД (49,2 % проти 29,3 %, у групі DES, $p=0,022$). Ми виявили достатню безпосередню ефективність та безпечність процедури ангіопластики з використанням DCB, а вивчення віддалених результатів є подальшою метою нашої роботи.

Різниця між середніми значеннями PRECISE-DAPT у групах DCB і DES є статистично значущою ($p<0,001$). Це свідчить про те, що група DCB має вищий ризик кровотечі за шкалою PRECISE-DAPT порівняно з групою DES (на рис. 2 приклад ангіограми пацієнта з персистентною формою фібриляції передсердь та високим ризиком кровотечі за шкалою PRECISE-DAPT 29,88).

Не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо кількості уражень на одного пацієнта між групами. Як у групі DCB, так і в групі DES були відсутні ускладнення у вигляді кровотеч чи тромбозів цільових судин у ранньому госпітальному періоді, що свідчить про однакову безпечність цих технологій у лікуванні пацієнтів з ІХС. Хоча в обох групах загальний час процедури був подібний (у групі DCB $(38,7\pm 19,7)$ і $(42,3\pm 20,1)$ у групі DES, $p=0,312$), але в групі DCB загальний об'єм контрасту був статистично значущо менший порівняно з групою DES $(147,5\pm 63,2)$ проти $(178,0\pm 45,6)$ мл,

$p=0,002$), що знижує ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії, особливо в пацієнтів із ЦД.

У групі DCB частота ЦД була вищою, що потенційно могло призводити до більш частого рестенозу в раніше імплантованому стенті. Ми проаналізували дані літератури щодо частоти рестенозів в імплантованих раніше DES першого та другого покоління у хворих із ЦД та без нього (табл. 3).

Так, перше покоління DES, зокрема стенти, що вивільняють як паклітаксел (PES), так і сиролімум (SES), мали значні показники рестенозу, які варіювали від 10 % до 30 % залежно від типу ураження та клінічних умов. Наприклад, у дослідженні, проведеному D.E. Cultip та співавторами, було вказано, що рестеноз у стентах першого покоління спостерігався у 20–30 % випадків, що є значним показником для пацієнтів з ускладненими коронарними ураженнями [28]. Друге покоління лікарських стентів, таких як стенти, що вивільняють еверолімум (EES) та зотаролімум (ZES), продемонструвало значне зниження частоти рестенозу. У дослідженні M.S. Lee та співавторів було виявлено, що частота рестенозу в пацієнтів, які отримали стенти другого покоління, становила приблизно 5–10 %, що свідчить про покращання порівняно з першим поколінням [29]. У метааналізі, проведеному A. Latib та співавторами, було показано, що стенти другого покоління мають значно нижчі показники рестенозу порівняно з першими поколіннями: частота рестенозу 6,8 % для EES та 8,5 % для ZES порівняно з 20–30 % для PES та SES [30]. Використання стентів другого покоління асоціюється з меншими показниками повторної ревазуляризації та поліпшенням клінічних результатів. Наприклад, у дослі-

Таблиця 3

Порівняльні клініко-ангіографічні характеристики та ранні післяопераційні ускладнення (до 7 днів)

Показник	Група DCB (n=61)	Група DES (n=65)	p
Тип цільового ураження			
De novo	31 (50,8 %)	46 (70,7 %)	0,022
Хвороба малих коронарних артерій	21 (67,7 %)	12 (26,1 %)	0,0003
Рестеноз у стенті	30 (49,2 %)	19 (29,3 %)	0,022
Рестеноз у стенті без BMS	6 (20 %)	9 (47,3 %)	0,043
Рестеноз у стенті DES	17 (56,6 %)	7 (36,8 %)	0,176
Рестеноз у стенті невідомого типу	7 (23,3 %)	3 (15,9 %)	0,523
TIMI потік 3	61 (100 %)	62 (95,4 %)	0,089
Біфуркаційне ураження	12 (19,7 %)	29 (44,6 %)	0,003
PRECISE-DAPT	14,27±7,6	10,2±5,7	0,001
Клас уражень за ACC/AHA (B2/C)	24 (39,3 %)	43 (66,1 %)	0,002
Передпроцедурні характеристики уражень за QCA			
Довжина ураження, мм	18,25±5,16	19,5±4,5	0,151
Діаметр референтної судини, мм	2,9±0,4	3,2±0,6	0,0001
Мінімальний діаметр просвіту, мм	0,7±0,5	0,8±0,4	0,219
Ступінь стенозу за QCA, %	67,0±13,5	74,0±15,8	0,008
Ранні післяпроцедурні ускладнення (до 7 днів)			
Тромбоз стента/балона	0 (0 %)	1 (1,54 %)	0,321
Ургентна реваскуляризація (АКШ чи ПКВ)	0 (0 %)	1 (1,54 %)	0,321
Судинні ускладнення доступу	1 (1,6 %)	2 (3,1 %)	0,543
Смертність (загальна)	0 (0 %)	1 (1,5 %)	0,318

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. DCB (drug-coated balloons) – балон із лікарським покриттям; DES (drug-eluting stent) – стент із лікарським покриттям; BMS – металевий стент без лікарського покриття; АКШ – аортокоронарне шунтування; ПКВ – перкутанне коронарне втручання.

дженні, проведеному У.І. Кі та співавторами, було виявлено, що пацієнти, які отримали стенти другого покоління, мали значно нижчі показники повторної реваскуляризації порівняно з пацієнтами, які отримали стенти першого покоління [31].

Якщо проаналізувати частоту рестенозу в пацієнтів із ЦД та стабільними формами ІХС, то виявляється, що пацієнти з ЦД мають вищу частоту рестенозу після коронарного стентування. Наприклад, у метааналізі, проведеному F. D'Ascenzo та співавторами, було виявлено, що частота рестенозу в пацієнтів із ЦД становить приблизно 20–30 % [32]. У пацієнтів без ЦД частота рестенозу є нижчою, зазвичай становить близько 10–15 %. Це свідчить про те, що пацієнти без ЦД мають

менший ризик розвитку рестенозу після стентування.

Пацієнти з ЦД, в яких виявлено рестеноз, мають вищий ризик серйозних серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та потреба в повторній реваскуляризації [32]. Це свідчить про необхідність активного моніторингу та лікування пацієнтів із ЦД, і можливо, підкреслює роль DCB у лікуванні як *de novo* атеросклеротичних уражень, так і рестенозів у пацієнтів із ЦД.

Загалом ці дані підкреслюють, що обидві групи характеризуються низькими показниками ранніх післяопераційних ускладнень, причому група DCB має доволі сприятливий профіль безпечності. Це свідчить про перспективність та добрі коротко-

строкові результати застосування DCB у пацієнтів з ІХС.

Отже, перші результати використання DCB у лікуванні пацієнтів з ІХС є перспективними, але для остаточного підтвердження переваг і визначення оптимальних показань застосування необхідні ширші та триваліші дослідження. Надалі для оцінки ефективності застосування планується повторне обстеження пацієнтів із групи контролю через 1 рік після втручання. Перспективи розвитку методу передбачають розширення клінічного досвіду, ретельне порівняння з іншими сучасними технологіями, оптимізацію протоколів лікування.

ВИСНОВКИ

1. Використання балона із лікарським покриттям (drug-coated balloons, DCB) порівняно зі стентом із лікарським покриттям (drug-eluting stent, DES) є безпечним та не менш ефективним методом, що підтверджується досягненням успіху використання пристрою, успіху лікування ураження у

всіх проаналізованих випадках з відсутністю ускладнень під час процедури та в ранньому післяопераційному періоді.

2. У групі DCB хвороба малих коронарних артерій спостерігалася частіше (67,7 %), ніж у групі DES (26,1 %) ($p=0,0003$), що корелює з більшою поширеністю цукрового діабету у групі DCB – 50,82 % проти 29,23 % у групі DES ($p=0,013$).

3. Перкутанні коронарні втручання в обох групах мали подібні перипроцедурні характеристики: однакову тривалість процедури [у групі DES ($38,7\pm 19,7$) проти ($42,3\pm 20,1$) хв у групі DCB, $p=0,312$] при статистично значущо меншій кількості використаного контрасту – у групі DES ($147,5\pm 63,2$) проти ($178,0\pm 45,6$) мл ($p=0,002$) у групі DCB, що потенційно знижує ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії.

4. Балони з антипроліферативним покриттям (DCB) показали високу безпосередню ефективність у лікуванні пацієнтів зі стенозним атеросклерозом коронарних артерій, зокрема в ситуаціях рестенозу стентів та уражень малих коронарних артерій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, методологія – В.Ш., М.С.; збір клінічного матеріалу – В.Ш., О.Г.; аналіз даних – В.Ш., О.Г., М.С.; написання статті – В.Ш.; редагування статті – О.Г., М.С.; керівництво роботою – М.С.

Література

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [cited 16 January 2025]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035071>
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1663-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910496>
- Byrne R, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:13-23. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.165>
- Alfonso F, Scheller B. State of the art: Balloon catheter technologies – Drug-coated balloon. *EuroIntervention.* 2017;13:680-95. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00494>
- Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wöhrle J, Jeger R, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(11):785-97. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0609-7>
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113–2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061254>
- Cortese B, Bertolotti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: A comprehensive review of pre-clinical and clinical data. *Int J Cardiol.* 2012;161(1):4–12. <https://doi.org/10.1002/ccd.25149>
- Nakaz MOZ Ukrainy No 2857 (23.12.2021). Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia.» (Ministry of Health of Ukraine Order No 2857, 23 December 2021). <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021--2857-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervynnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-stabilna-ishemichna-hvoroba-sercja>
- Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT-N, Torguson R, Stahnke S, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: Results from the Valentines II trial. *EuroIntervention.* 2013;9:613-9. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I5A98>
- Vaquero B, Miranda-Guardiola F, Fernández E, Rumoroso JR, Gymez-Hospital JA, Bossa F, et al. Treatment of small vessel disease with the paclitaxel drug-eluting balloon: 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes of the Spanish multicenter registry. *J Interv Cardiol.* 2015;28:430-8. <https://doi.org/10.1111/joic.12227>
- Rosenberg M, Waliszewski M, Chin K, Ahmad WAW,

- Caramanno G, Milazzo D, et al. Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:181-8. <https://doi.org/10.1002/ccd.27724>
13. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: Clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1733-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.040>
 14. Boxberger M, Degenhardt R, Scheller B, Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:165-74. <https://doi.org/10.1007/s00392-009-0101-6>
 15. Venetsanos D, Lawesson SS, Panayi G, Tödt T, Berglund U, Swahn E, et al. Long-term efficacy of drug coated balloons compared with new generation drug-eluting stents for the treatment of de novo coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92:E317-E326. <https://doi.org/10.1002/ccd.27548>
 16. Sim HW, Ananthakrishna R, Chan SP, Low AF, Lee CH, Chan MY, et al. Treatment of very small de novo coronary artery disease with 2.0 mm drug-coated balloons showed 1-year clinical outcome comparable with 2.0 mm drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2018;30:256-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656281/>
 17. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Heart.* 2010;96:1291-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.195057>
 18. Cortese B. The PICCOLETO study and beyond. *EuroIntervention.* 2011;7:K53-K56. <https://doi.org/10.4244/EIJV7SKA9>
 19. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2473-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.020>
 20. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Costopoulos C, Chieffo A, Carlino M, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients – Results from the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18:4-9. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.12.008>
 21. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, et al. 3-year follow-up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1132-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.008>
 22. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): An open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;392:849-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31719-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31719-7)
 23. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Möbius-Winkler S, Weilenmann D, et al. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;396:1504-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32173-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32173-5)
 24. Yu X, Wang X, Ji F, Zhang W, Yang C, Xu F, et al. A non-inferiority, randomized clinical trial comparing paclitaxel-coated balloon versus new-generation drug-eluting stents on angiographic outcomes for coronary de novo lesions. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36:655-64. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07172-4>
 25. Wang X, Xu W, Song Q, Zhao Z, Meng X, Xia C, Xie Y, Yang C, Jin P, Wang F. Association between the triglyceride–glucose index and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Sep 1;21(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01606-5>
 26. Her AY, Shin ES, Kim S, Kim B, Kim TH, Sohn CB, et al. Drug-coated balloon-based versus drug-eluting stent-only revascularization in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 May 20;22(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01853-0>
 27. Knapp M, Łukaszuk B, Lisowska A, Hirnle T, Gyrski J, Chabowski A, et al. Multivessel coronary artery disease complicated by diabetes mellitus has a relatively small effect on endothelial and lipoprotein lipases expression in the human atrial myocardium and coronary perivascular adipose tissue. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13552. <https://doi.org/10.3390/ijms241713552>
 28. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2082-9. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02597-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02597-4)
 29. Lee MS, Banka G. In-stent restenosis. *Interv Cardiol Clin.* 2016;5(2):211-20. doi: 10.1016/j.iccl.2015.12.004
 30. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Sgueglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18;60(24):2473-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.020>
 31. Ki YJ, Park KW, Kang J, Kim CH, Han JK, Yang HM, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Safety and Efficacy of Second-Generation Drug-Eluting Stents in Real-World Practice: Insights from the Multicenter Grand-DES Registry. *J Interv Cardiol.* 2020 Feb 26;2020:3872704. <https://doi.org/10.1155/2020/3872704>
 32. D'Ascenzo F, Chieffo A, Cerrato E, Ugo F, Pavani M, Kawamoto H, di Summa R, Varbella F, Boccuzzi G, Omedè P, Rettegno S, Garbo R, Conrotto F, Montefusco A, Biondi-Zoccai G, D'Amico M, Moretti C, Escaned J, Gaita F, Colombo A. Incidence and Management of Restenosis After Treatment of Unprotected Left Main Disease With Second-Generation Drug-Eluting Stents (from Failure in Left Main Study With 2nd Generation Stents-Cardiogroup III Study). *Am J Cardiol.* 2017 Apr 1;119(7):978-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.005>

Safety and immediate outcomes of using drug-coated balloon catheters in the treatment of patients with ischemic heart disease, de novo coronary artery lesions, or in-stent restenosis**M.Yu. Sokolov, O.I. Garazdiuk, V.S. Shevela**

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

The aim – to investigate the efficacy and safety of drug-coated balloons (DCBs) in treating patients with coronary artery disease (CAD) presenting with de novo coronary lesions and in-stent restenosis (ISR).

Materials and methods. A total of 126 patients were enrolled and divided into two groups: the DCB group (n=61) and the drug-eluting stents (DES) group (n=65). The analysis focused on demographic and clinical characteristics, including diabetes mellitus (DM), bleeding risk (assessed using the PRECISE-DAPT score), small-vessel disease, and restenosis prevalence.

Results. The findings revealed that both DCB and DES interventions were safe, with a minimal incidence of early post-operative complications. The DCB group exhibited a higher prevalence of DM (50.82 % vs. 29.23 % in the DES group) and a greater frequency of small-vessel disease (vessels ≤ 2.75 mm in diameter). While procedure times were comparable between the two groups (38.7 ± 19.7 minutes for DCB vs. 42.3 ± 20.1 minutes for DES), the DCB group required significantly less contrast medium (147.5 ± 63.2 mL vs. 178.0 ± 45.6 mL; $p=0.002$), potentially lowering the risk of contrast-induced nephropathy.

Conclusions. Overall, DCBs demonstrated non-inferior safety and immediate effectiveness compared to DES during the hospital phase, particularly in patients with DM and small-vessel disease. However, further long-term studies are necessary to establish optimal indications and confirm the durability of DCB therapy.

Key words: coronary artery disease, drug-coated balloon (DCB), drug-eluting stent (DES), small coronary artery disease, diabetes mellitus, restenosis, percutaneous coronary intervention.

УДК 616.12-008.331.1:355.018:(177)

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.1728>

Клініко-функціональні особливості та зміни психоемоційного стану в пацієнтів з артеріальною гіпертензією – учасників бойових дій в Україні

О.Г. Купчинська¹, Л.А. Міщенко¹, В.Г. Лизогуб², Л.В. Безродна¹,
О.О. Матова¹, Г.М. Боженко¹

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

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи – дослідити клінічні особливості, характер добового ритму артеріального тиску (АТ), ураження органів-мішеней та психоемоційний стан пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), які є безпосередніми учасниками бойових дій (УБД) в Україні.

Матеріали і методи. Аналіз особливостей перебігу АГ проведено у 58 чоловіків – безпосередніх УБД в Україні. Пацієнтів розподілили на групи залежно від часу виникнення АГ, наявності або відсутності ознак тривожності та депресії за даними госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, наявності або відсутності перенесеної акубаротравми. Аналізували об'єктивний стан, прихильність до лікування, наявність і характер порушень когнітивної функції, психоемоційний статус, результати добового моніторингу АТ, морфофункціональний стан лівого шлуночка, функціональний стан нирок, ліпідний обмін. Контрольну групу становили 36 пацієнтів-чоловіків з АГ, зіставних за віком, індексом маси тіла, вихідними значеннями АТ та наявністю супутньої патології, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділі АГ та коморбідної патології до початку воєнних дій в Україні.

Результати та обговорення. У 51,7 % обстежених АГ була виявлена вже під час участі в бойових діях в Україні. Більшість (53,4 %) обстежених мали ожиріння першого або другого ступеня, ще 31,0 % – надлишкову масу тіла. До надходження у відділ антигіпертензивні препарати приймали 81,0 % хворих, проте більшість із них (72,3 %) мали низьку прихильність до лікування. Когнітивні порушення за шкалою MMSE були виявлені у 31 % пацієнтів, порушення психосоматики за шкалою тривоги і депресії HADS – у 58,6 %. Для пацієнтів із тривалим перебігом АГ та психосоматичними змінами було характерне порушення добового ритму АТ за типом non-dipper, а для хворих з нещодавною АГ та тих, що перенесли акубаротравму, – збільшення варіабельності АТ. Майже у всіх обстежених (91,4 %) виявлено ознаки ремоделювання лівого шлуночка, в більшості (87,9 %) – концентричні його зміни, а також порушення ліпідного спектра крові (93,1 %). Найсуттєвіші зміни ліпідограми спостерігали в пацієнтів із перенесеною акубаротравмою. Виявлені зміни є факторами негативного впливу на перебіг АГ і прогноз пацієнтів.

Висновки. Безпосередня участь у бойових діях часто супроводжується ознаками тривожності та депресії, збільшенням варіабельності АТ і недостатнім його зниженням у період сну, сприяє розвитку концентричних змін лівого

Купчинська Олена Георгіївна, д. мед. н., пров. наук. співр. відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології, ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
ORCID ID: 0000-0002-5615-192X
E-mail: okupchynska@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 2 жовтня 2024 року

Kupchynska Olena G., Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology of the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-5615-192X
E-mail: okupchynska@gmail.com

Received 2.10.2024

шлуночка серця; у таких пацієнтів, особливо після перенесеної акубаротравми, спостерігаються значні порушення ліпідного спектра крові. Більшість таких хворих має низьку прихильність до лікування. Усе це необхідно враховувати при виборі тактики лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, бойові дії, психосоматичний стан, добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографія.

Збройні конфлікти – на жаль, дуже часте явище на земній кулі. А будь-які конфлікти, зокрема воєнні, є стресом для прямих і непрямих його учасників, до того ж стресом як гострим, так і тривалим, що й обумовлює їх негативний вплив на функціональний стан організму, сприяє розвитку і погіршанню перебігу захворювань багатьох органів і систем, насамперед психоемоційної та серцево-судинної (ССС), збільшенню частоти серцево-судинних подій, які суттєво зменшують тривалість життя [1–5]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) у світі. Під час воєнних дій поширеність АГ збільшується в рази як серед військовослужбовців, так і серед цивільного населення, і залишається важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і погіршення прогнозу населення [4, 6, 7]. Проте в учасників бойових дій АГ розвивається значно частіше, ніж у тих, які служать у тилу [8]. При стрес-індукованій АГ, до якої належить й АГ воєнного часу, важливе значення має психоемоційний стан людини. Однак прогноз пацієнтів при будь-яких психоемоційних змінах значною мірою залежить від стану органів-мішеней.

Уперше зміни ССС в учасників бойових дій – «солдатське серце» – були описані Da Costa ще під час громадянської війни в Америці у 1871 році. Надалі, вже під час першої світової війни, знову з'явилися дослідження, присвячені опису змін у серці учасників війни, які в той час отримали назву «солдатське серце», «напружене серце» та «військове серце» [9, 10]. Незважаючи на те, що дослідженню впливу збройних конфліктів на здоров'я безпосередніх їх учасників і населення взагалі приділяється увага вже не одне століття [4, 6, 7, 11], ця проблема залишається актуальною, особливо на тлі воєнних дій в Україні.

У наш час для підвищення ефективності лікування та поліпшення прогнозу пацієнтів з АГ, учасників бойових дій (УБД), важливо визначити в них особливості клінічних проявів АГ, психоемоційного статусу, характеру ураження органів-мішеней – показників, які суттєво впливають на ведення та прогноз таких пацієнтів.

Мета роботи – дослідити клінічні особливості, характер добового ритму артеріального тиску, ураження органів-мішеней та психоемоційний стан пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які є безпосередніми учасниками бойових дій в Україні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 58 чоловіків – УБД. Середній вік обстежених становив $(45,9 \pm 1,4)$ року. З них 28 (51,7 %) пацієнтів вказали на наявність підвищеного артеріального тиску (АТ) ще до початку повномасштабної війни (понад три роки). В інших 30 (48,3 %) обстежених АГ була виявлена вже під час участі в бойових діях. Контрольну групу (КГ) становили 36 пацієнтів-чоловіків з АГ, зіставних за віком, індексом маси тіла, вихідними значеннями систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску та наявністю супутньої патології, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділі АГ та коморбідної патології до початку воєнних дій в Україні.

З метою виявлення особливостей перебігу АГ та характеру ураження органів-мішеней при різній тривалості АГ, залежно від наявності порушень психоемоційної сфери та перенесеної акубаротравми аналіз результатів обстеження провели у відповідно сформованих групах. У групу 1А увійшли 30 хворих, в яких АГ була виявлена вже під час участі в бойових діях, у групу 1В – 28 пацієнтів, які знали про наявність у них АГ ще до початку бойових дій. Групу 2А становили 34 пацієнти з виявленими під час обстеження ознаками тривожності й депресії, групу 2В – 24 пацієнти, які не мали порушень психоемоційного стану. УБД, що перенесли акубаротравму ($n=21$), становили групу 3А; УБД, які не мали акубаротравми в анамнезі, – групу 3В ($n=37$).

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження: збір анамнезу, об'єктивний огляд, зокрема вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), офісного САТ та ДАТ, зросту, маси тіла, окружності талії. За результатами вимірювання антропометричних показників розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та площу поверхні тіла за загальноприйнятими формулами. Критерієм ожиріння вважали $ІМТ \geq 30$ кг/м². Абдомінальне ожиріння визначали за розміром окружності талії відповідно до Європейських рекомендацій (> 94 см у чоловіків).

Для оцінки прихильності до лікування використовували опитувальник MMAS-8 (The 8-item Morisky Medication Adherence Scale), що складається з восьми запитань, які оцінюються в балах: висока прихильність – 8 балів, помірною – 6–7 балів, низькою – < 6 балів.

Стан когнітивної функції пацієнтів оцінювали за допомогою короткої шкали Mini-Mental State Examination (MMSE). Результати тестування оцінювали за кількістю балів: 28–30 балів – відсутність порушень когнітивної функції; 24–27 балів – наявні когнітивні порушення; 20–23 бали – деменція легкого ступеня вираження; 10–19 балів – помірна деменція; < 10 балів – важка деменція.

Наявність і ступінь ознак тривожності й депресії досліджували за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії HADS [12]. Результати оцінювали за кількістю балів: 0–7 балів – відсутність ознак (тривожності або депресії); 8–10 балів – граничний стан; 11–21 бал – наявність патології.

Характеристики добового ритму АТ оцінювали методом добового моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою монітора ВАТ41-2 («ІКС-Техно», Україна) за стандартним протоколом, який передбачає вимірювання АТ кожні 15 хв у денний період (7:00–22:00) та кожні 30 хв у нічний час (22:00–7:00).

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили за стандартним протоколом у М-режимі та режимі секторального сканування на апараті Toshiba Artida SSH-880CV (Toshiba, Японія) за загальноприйнятою методикою. Оскільки в дослідження були залучені тільки чоловіки, ознакою наявності гіпертрофії лівого шлуночка вважали значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) понад 115 г/м^2 (при розрахунку ІММЛШ як відношення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до площі поверхні тіла) та 50 г/м^2 (як відношення до зросту); концентричними вважали зміни лівого шлуночка (ЛШ) при значеннях відносної товщини його стінок (ВТС) $\geq 0,43$ [13].

Біохімічне дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Концентрацію в плазмі крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти (СК), показники ліпідного спектра визначали з використанням відповідних тест-систем на біохімічному аналізаторі Biosystems A 25 (Іспанія). Функціональний стан нирок оцінювали на основі визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ, за допомогою електронного калькулятора (eGFR Calculators – National Kidney Foundation).

Статистичне оброблення результатів дослідження виконували за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Вітні. Критерієм значущості розбіжностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За віком, вихідними значеннями ІМТ, ЧСС, САТ і ДАТ, частотою куріння та вживання алкоголю групи УБД і КГ між собою не відрізнялися (табл. 1). Проте серед осіб, які курили, відсоток пацієнтів, що викурювали понад 20 сигарет на добу, в групі УБД був удвічі більшим, ніж у КГ – відповідно 22,4 і 11,1 %. На момент первинного огляду більшість обстежених (81 і 97,2 % відповідно груп УБД і КГ) інформували, що впродовж останнього місяця приймали антигіпертензивні препарати регулярно, інші – лише епізодично. Проте, за даними опитувальника прихильності до лікування ММАС-8, більшість (72,3 %) з УБД мали низьку прихильність до лікування, середню – 25,5 %, лише один пацієнт – високу. В КГ більшість (72,2 %) пацієнтів мали середню прихильність до лікування, 11,1 % – високу, 16,7 % – низьку.

За даними оцінювання з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії HADS та огляду психотерапевта/невролога розлади ментального здоров'я у вигляді тривожного, депресивного і тривожно-депресивного синдромів мали 58,6 і 30,6 % пацієнтів відповідно у групах УБД та КГ. Слід зауважити, що депресивні й тривожно-депресивні зміни емоційного стану в групі УБД спостерігали частіше, ніж ознаки тривожності без елементів депресії (відповідно у 50,0 і 8,6 % пацієнтів). У пацієнтів КГ дещо частіше відзначали ознаки тривожності (19,4 %), депресивні та тривожно-депресивні зміни були виявлені в 11,1 % пацієнтів. Помірні когнітивні порушення (24–28 балів) за шкалою MMSE були виявлені у 17 (29,3 %) обстежених групи УБД та 3 (8,3 %) пацієнтів КГ. Решта пацієнтів когнітивних порушень не мала.

Таким чином, пацієнти групи УБД порівняно з КГ мали гіршу прихильність до лікування, частіше викурювали понад 20 сигарет на добу, в них частіше виявляли тривожно-депресивні зміни психоемоційного статусу з переважанням ознак депресії (депресивний та тривожно-депресивний синдроми) та когнітивні порушення. Усе це певною мірою може бути пов'язане з тривалим психоемоційним стресом, в якому перебувають УБД.

Порівняльний аналіз клінічних характеристик пацієнтів УБД, в яких АГ виникла на тлі участі в бойових діях (група 1А) та була наявна ще за кілька років до участі у війні (група 1В), показав, що пацієнти цих груп не відрізнялися за віком, ІМТ, вихідними значеннями ЧСС та офісного АТ (табл. 2).

Пацієнти групи 1В частіше, ніж групи 1А, мали ішемічну хворобу серця (25,0 і 13,3 %) та ознаки атеросклерозу периферійних артерій (32,1 і 20 %), по два пацієнти в цих групах перенесли транзитор-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів у групах учасників бойових дій та контрольній

Показник	Частота виявлення	
	УБД (n=58)	КГ (n=36)
Вік, роки	45,9±1,4	48,7±2,8
Обтяжена спадковість щодо ССЗ, ЦД, % (n)	37,9 (22)	41,7 (15)
Ішемічна хвороба серця, % (n)	19 (11)	16,7 (6)
Перенесені ТІА, ГПМК за ішемічним типом, % (n)	6,9 (4)	5,6 (2)
Периферійний атеросклероз, % (n)	25,9 (15)	22,2 (8)
ЦД, % (n)	6,9 (4)	5,6 (2)
Ожиріння, % (n)	53,4 (31)	44,4 (16)*
Надлишкова маса тіла, % (n)	31,0 (18)	38,9 (14)
Куріння, % (n)	77,6 (45)	75,0 (27)
Вживання алкоголю, % (n)	81 (47)	86,1 (31)
ІМТ, кг/м ²	30,9±0,9	30,1±1,9
САТ, мм рт. ст.	167,4±4,6	165,3±4,1
ДАТ, мм рт. ст.	98,0±1,6	101,4±2,0
ЧСС за 1 хв	78,2±2,4	73,2±2,6

Категорійні показники наведено як частка (%), кількісні – у вигляді (M±m). * – p<0,05 між групами. УБД – учасник бойових дій; КГ – контрольна група; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ЦД – цукровий діабет; ТІА – транзиторні ішемічні атаки; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 2

Характеристика учасників бойових дій з різною тривалістю артеріальної гіпертензії (M±m)

Показник	Група 1А (n=30)	Група 1В (n=28)	p
Вік, роки	45,8±1,2	45,0±1,8	0,719
ІМТ, кг/м ²	30,1±1,2	31,7±1,2	0,406
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,9±4,2	170,2±5,4	0,370
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	97,4±1,4	98,5±1,9	0,301
ЧСС за 1 хв	77,6±2,3	78,9±2,6	0,679

ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

ні ішемічні атаки (ТІА) або ішемічний інсульт та мали ЦД, на перенесену акубаротравму вказали 10 (35,7 %) і 11 (36,7 %) хворих відповідно в групах 1В і 1А. Когнітивні порушення в групах 1А і 1В спостерігали практично з однаковою частотою – у 30,0 і 28,6 % пацієнтів відповідно.

Порушення психоемоційного статусу за результатами анкетування за шкалою HADS частіше (p<0,04) спостерігали в пацієнтів групи 1В – 71,4 проти 46,7 % в групі 1А. В обох групах серед пацієнтів з наявністю ознак психоемоційних порушень частота депресивного та тривожно-депресивного синдромів

дещо переважала частоту тривожного синдрому без елементів депресії і становила відповідно 46,7 і 40,0 % у групі 1А та 53,6 і 46,4 % в групі 1В.

Результати ДМАТ пацієнтів УБД груп 1А і 1В наведено в *табл. 3*.

За середніми значеннями САТ і ДАТ упродовж доби та дня групи 1А і 1В УБД між собою не різнилися. Проте в групі 1В (АГ виявлена ще до початку воєнних дій) вищими виявилися значення САТ у нічний період (p=0,041), що асоціювалося з переважанням у цій групі пацієнтів із порушеним добовим профілем АТ за типом

Таблиця 3

Результати добового монітування артеріального тиску в учасників бойових дій з різною тривалістю артеріальної гіпертензії ($M \pm m$)

Показник	Група 1А (n=30)	Група 1В (n=28)	p
САТ середньодобовий, мм рт. ст.	133,6±4,5	135,8±5,1	0,679
ДАТ середньодобовий, мм рт. ст.	83,8±1,2	82,9±2,6	0,751
САТ середньоденний, мм рт. ст.	140,3±1,5	138,4±4,9	0,717
ДАТ середньоденний, мм рт. ст.	89,1±1,4	86,9±2,5	0,452
САТ середньонічний, мм рт. ст.	118,3±1,2	131,1±5,7	0,041
ДАТ середньонічний, мм рт. ст.	70,4±1,3	75,3±3,2	0,167
Добовий індекс САТ, %	14,5±0,8	4,8±1,0	0,001
Добовий індекс ДАТ, %	19,3±1,2	10,6±1,6	0,001
Варіабельність САТ добова, мм рт. ст.	20,8±1,4	13,2±1,3	0,001
Варіабельність ДАТ добова, мм рт. ст.	19,4±1,8	12,2±0,6	0,002
Варіабельність САТ денна, мм рт. ст.	20,0±2,2	13,2±1,0	0,012
Варіабельність ДАТ денна, мм рт. ст.	19,9±2,4	13,2±0,7	0,004
Варіабельність САТ нічна, мм рт. ст.	10,5±0,9	9,9±1,0	0,913
Варіабельність ДАТ нічна, мм рт. ст.	8,2±0,9	9,2±0,4	0,167
Ранковий приріст САТ, мм рт. ст.	50,3±8,5	35,6±4,3	0,139
Ранковий приріст ДАТ, мм рт. ст.	45,5±8,3	23,2±1,4	0,020

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

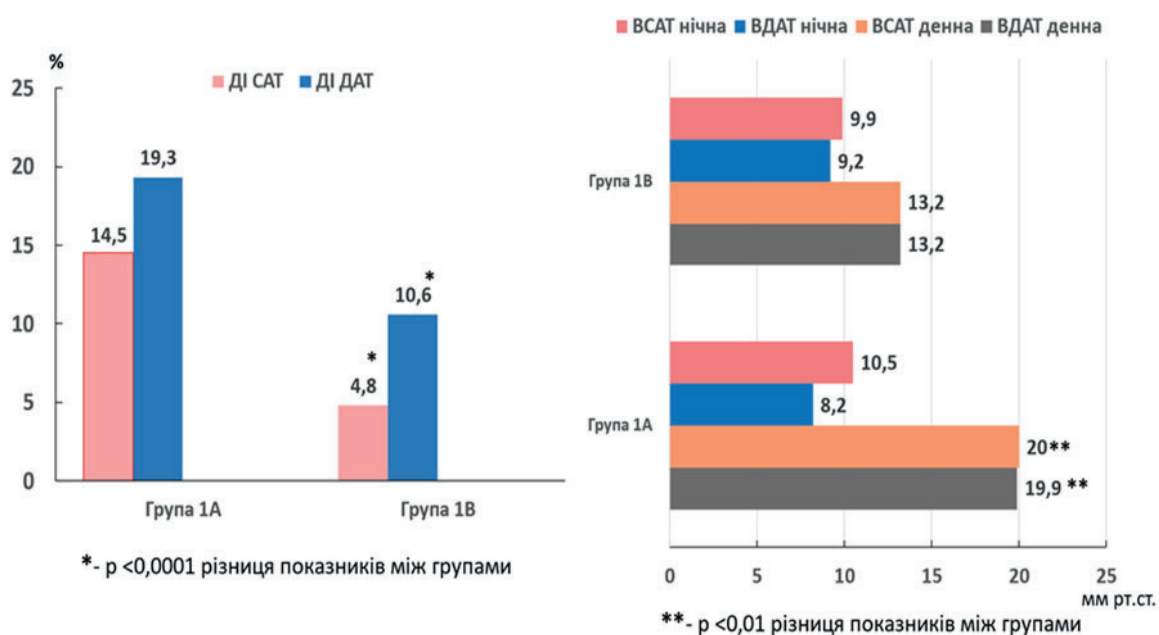


Рисунок. Показники добового індексу (ДІ) артеріального тиску, його денної та нічної варіабельності в учасників бойових дій з різною тривалістю артеріальної гіпертензії. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ВСАТ – варіабельність систолічного артеріального тиску; ВДАТ – варіабельність діастолічного артеріального тиску.

Таблиця 4

Характеристика учасників бойових дій залежно від наявності ознак тривожності та депресії ($M \pm m$)

Показник	Група 2А (n=34)	Група 2В (n=24)	p
Вік, роки	45,4±1,3	45,4±1,9	0,985
ІМТ, кг/м ²	30,7±1,0	30,8±0,8	0,990
Офісний САТ, мм рт. ст.	175,6±3,3	157,3±3,1	0,0001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,8±1,5	97,2±1,2	0,423
ЧСС за 1 хв	76,8±2,5	78,9±1,5	0,468

ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

non-dipper. Водночас у групі 1А (АГ виявлена вже під час воєнних дій) спостерігали збільшення варіабельності АТ – середні значення добової та денної варіабельності САТ і ДАТ не тільки статистично значущо перевищували їх значення в групі 1В, а й були вищими за їх референтні значення (рисунки).

Надалі провели аналіз результатів обстеження в групах пацієнтів залежно від наявності ознак порушень психоемоційного стану згідно з результатами анкетування за шкалою HADS. У групу 2А увійшли 34 пацієнти, в яких при обстеженні були виявлені ознаки тривожності/депресії, в групу 2В – 24 особи без ознак психоемоційних порушень (табл. 4).

За загальними характеристиками – частотою випадків периферійного атеросклерозу (26,5 і 25,0 %), ішемічної хвороби серця (17,6 і 20,8 %), ЦД (5,9 і 8,3 %), перенесених ТІА та ГПМК (5,9 і 8,3 %), акубаротравми (35,3 і 37,5 %) – групи 2А і 2В були зіставними. Середні значення САТ при первинному обстеженні були вищими ($p < 0,001$) у групі 2А, що певною мірою може бути обумовлено порушеннями психоемоційного статусу.

Порушення когнітивної функції за шкалою MMSE частіше виявляли в пацієнтів з порушеннями психоемоційного статусу – у 12 і 6 (35,5 та 25,0 %) хворих 2А і 2В груп відповідно.

У більшості пацієнтів, які мали порушення психоемоційного статусу, виявлено порушення добового ритму АТ за типом non-dipper, переважно за значеннями добового індексу САТ (табл. 5).

Ранкові прирости САТ і ДАТ у групі 2В перевищували такі в групі 2А, що частково може бути обумовлено переважанням у групі 2А пацієнтів з добовим ритмом non-dipper. Причому в групі 2В ранковий приріст ДАТ перевищував його референтні значення. Інші показники ДМАТ між групами 2А і 2В суттєво не різнилися.

Відомо, що акубаротравма (контузія) призводить до ураження багатьох органів і систем організму, насамперед нервової системи, викликає

вегетативні, психологічні, когнітивні порушення, є фактором ризику розвитку АГ [14]. Для визначення впливу перенесеної акубаротравми на перебіг АГ та ураження органів-мішеней пацієнтів УБД розподілили на дві групи – з перенесеною акубаротравмою – (група 3А; n=21) та без такої (група 3В; n=37) (табл. 6).

Під час першого огляду групи між собою не відрізнялися за віком, ІМТ та значеннями ЧСС; рівні ДАТ при первинному огляді були вищими в групі пацієнтів з перенесеною акубаротравмою, відмінність значень САТ статистичної значущості між групами не досягла. Відносна кількість пацієнтів із тривалим анамнезом АГ у групах 3А і 3В не відрізнялися і становила 47,6 і 48,6 % відповідно. Порушення когнітивної функції за шкалою MMSE частіше виявляли в групі пацієнтів з перенесеною акубаротравмою (відповідно 42,9 і 21,6 %). Порушення психоемоційного статусу за госпітальною шкалою HADS спостерігали в більшості пацієнтів обох груп, причому серед пацієнтів з перенесеною акубаротравмою частіше (71,4 та 51,4 % відповідно в групах 3А і 3В). Ознаки депресії та поєднання ознак тривожності й депресії в обох групах превалювали над ознаками тривожності – відповідно у 61,9 і 9,5 % хворих 3А групи та 43,2 і 8,1 % хворих 3В групи; поєднання ознак тривожності й депресії частіше спостерігали в пацієнтів, які перенесли акубаротравму, – у 42,9 і 29,7 % відповідно в групах 3А і 3В.

Результати ДМАТ наведено в табл. 7.

За даними ДМАТ у пацієнтів групи 3А середньодобові та середньоденні значення САТ були статистично значущо вищими, ніж хворих у групі 3В; ранкові прирости САТ і ДАТ у групі 3А статистично значущо перевищували такі не тільки групи порівняння, а також їх референтні значення. Показники варіабельності АТ між групами статистично значущо не відрізнялися, проте середні значення денної варіабельності САТ і ДАТ у групі 3А були вищими за референтні. Отримані дані свідчать про додатковий негатив-

Таблиця 5

Результати добового моніторингу артеріального тиску в учасників бойових дій залежно від наявності ознак тривожності та депресії ($M \pm m$)

Показник	Група 2А (n=34)	Група 2В (n=24)	p
САТ середньодобовий, мм рт. ст.	134,3±4,1	135,9±1,7	0,722
ДАТ середньодобовий, мм рт. ст.	83,6±2,1	82,6±1,3	0,693
САТ середньоденний, мм рт. ст.	137,3±4,4	142,7±1,9	0,267
ДАТ середньоденний, мм рт. ст.	86,8±2,3	89,7±1,4	0,273
САТ середньонічний, мм рт. ст.	127,5±5,4	122,8±1,6	0,415
ДАТ середньонічний, мм рт. ст.	75,3±2,8	69,5±1,8	0,098
Добовий індекс САТ, %	7,9±1,2	12,6±0,8	0,001
Добовий індекс ДАТ, %	13,1±1,4	20,5±1,4	0,001
Варіабельність САТ добова, мм рт. ст.	15,4±1,1	18,0±1,9	0,267
Варіабельність ДАТ добова, мм рт. ст.	13,9±1,1	17,4±1,9	0,126
Варіабельність САТ денна, мм рт. ст.	15,8±1,2	16,4±2,8	0,837
Варіабельність ДАТ денна, мм рт. ст.	14,1±1,4	15,7±2,7	0,600
Варіабельність САТ нічна, мм рт. ст.	9,7±1,0	10,5±0,6	0,490
Варіабельність ДАТ нічна, мм рт. ст.	8,5±0,3	9,3±0,8	0,347
Ранковий приріст САТ, мм рт. ст.	34,3±4,3	55,4±8,6	0,040
Ранковий приріст ДАТ, мм рт. ст.	22,1±2,8	51,6±8,7	0,007

ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 6

Характеристика учасників бойових дій залежно від перенесеної акубаротравми ($M \pm m$)

Показник	Група 3А (n=21)	Група 3В (n=37)	p
Вік, роки	45,9±1,7	45,2±1,3	0,756
ІМТ, кг/м ²	30,2±1,4	31,5±1,2	0,121
Офісний САТ, мм рт. ст.	171,2±2,7	162,3±4,1	0,082
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	100,2±1,1	94,3±1,9	0,012
ЧСС за 1 хв	78,1±2,3	78,1±1,7	0,994

ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

ний вплив перенесеної акубаротравми на регуляцію АТ.

За даними ЕхоКГ (табл. 8), нормальна геометрія ЛШ була лише у 5 (8,6 %) із 58 УБД, залучених у дослідження. У більшості пацієнтів УБД (91,4 %) виявлено ознаки ремоделювання ЛШ, причому переважали його концентричні зміни, виявлені у 87,9 % обстежених: концентричне ремоделювання (46,6 %), концентрична гіпертрофія (41,4 %), ексцентрична гіпертрофія (3,48 %). У групах 1А і 1В

середні значення розмірів аорти, порожнин лівого передсердя і ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗЛШ), ВТС ЛШ не відрізнялися ($p=0,083-0,884$). Проте ІММЛШ у пацієнтів групи 1В виявився статистично значущо ($p=0,04$) більшим, ніж у групі 1А, що може бути обумовлено, зокрема, тривалішим перебігом АГ. Також у групі 1В середні значення фракції викиду ЛШ незначно (на 5,9 %), але статистично значущо ($p=0,009$) перевищували такі в групі 1А.

Таблиця 7

Результати добового моніторингу артеріального тиску в учасників бойових дій залежно від наявності перенесеної акубаротравми ($M \pm m$)

Показник	Група 3А (n=21)	Група 3В (n=37)	p
САТ середньодобовий, мм рт. ст.	137,0±3,8	128,2±1,5	0,029
ДАТ середньодобовий, мм рт. ст.	84,2±2,0	81,0±1,1	0,170
САТ середньоденний, мм рт. ст.	142,1±4,0	132,8±2,3	0,045
ДАТ середньоденний, мм рт. ст.	88,4±2,2	86,4±1,4	0,451
САТ середьнонічний, мм рт. ст.	128,9±5,1	119,2±0,4	0,070
ДАТ середьнонічний, мм рт. ст.	74,3±2,8	71,2±1,7	0,356
Добовий індекс САТ, %	10,2±1,9	9,4±1,4	0,728
Добовий індекс ДАТ, %	17,3±2,5	13,9±1,4	0,256
Варіабельність САТ добова, мм рт. ст.	18,2±2,3	15,5±1,0	0,302
Варіабельність ДАТ добова, мм рт. ст.	16,9±2,3	14,3±1,0	0,321
Варіабельність САТ денна, мм рт. ст.	18,3±2,8	14,9±1,2	0,297
Варіабельність ДАТ денна, мм рт. ст.	17,2±2,7	13,5±1,3	0,241
Варіабельність САТ нічна, мм рт. ст.	11,9±1,2	9,1±0,8	0,066
Варіабельність ДАТ нічна, мм рт. ст.	9,4±0,8	8,5±0,3	0,305
Ранковий приріст САТ, мм рт. ст.	58,8±8,9	33,7±4,1	0,024
Ранковий приріст ДАТ, мм рт. ст.	49,2±10,7	24,5±1,3	0,047

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 8

Морфофункціональний стан лівих відділів серця в учасників бойових дій з різною тривалістю артеріальної гіпертензії залежно від психоемоційного статусу та наявності перенесеної акубаротравми ($M \pm m$)

Показник	Група 1А (n=30)	Група 1В (n=28)	Група 2А (n=34)	Група 2В (n=24)	Група 3А (n=21)	Група 3В (n=37)
Аорта, см	2,94±0,52	3,19±0,10	3,02±0,09	3,14±0,12	3,30±0,08	2,96±0,09 [#]
ЛП, см	3,84±0,07	3,74±0,05	3,83±0,04	3,72±0,08	3,76±0,09	3,80±0,04
КДР, см	5,08±0,06	5,12±0,05	5,04±0,06	5,18±0,07	5,15±0,09	5,07±0,03
ФВ, %	58,6±0,9	62,2±0,5 [#]	60,50±0,52	61,00±1,14	59,8±1,2	60,8±0,6
ТЗЛШ, см	1,11±0,02	1,13±0,03	1,11±0,01	1,13±0,03	1,19±0,03	1,08±0,02 ^{##}
ТМШП, см	1,21±0,02	1,23±0,03	1,25±0,02	1,18±0,04	1,24±0,03	1,21±0,03
ВТС	0,46±0,01	0,47±0,02	0,46±0,01	0,47±0,02	0,50±0,02	0,45±0,01 ^{**}
ІММЛШ, г/м ²	105,5±2,1	114,3±3,6 [*]	113,7±1,9	104,8±4,9	115,6±4,1	107,5±2,6

ЛП – ліве передсердя; КДР – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ТЗЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка. Статистично значуща відмінність показників між групами А і В: * – p=0,04; ** – p=0,026; # – p=0,009; ## – p=0,001.

Таблиця 9

Основні показники біохімічного аналізу крові в учасників бойових дій з різною тривалістю артеріальної гіпертензії залежно від наявності ознак тривожності та депресії, наявності перенесеної акубаротравми (M±m)

Показник	Група 1А (n=30)	Група 1В (n=28)	Група 2А (n=34)	Група 2В (n=24)	Група 3А (n=21)	Група 3В (n=37)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	93,9±1,9	100,7±2,4	96,2±2,9	97,9±1,8	102,1±1,7	94,7±2,2
СК, ммоль/л	355,8±12,9	370,6±14,3	352,6±17,1	368,5±11,4	365,1±18,9	361,2±10,8
Глюкоза, ммоль/л	5,46±0,21	5,43±0,13	5,42±0,11	5,49±0,27	5,64±0,29	5,35±0,12
ЗХС, ммоль/л	5,78±0,17	6,28±0,23	6,34±0,22	5,81±0,19	6,50±0,19	5,78±0,19 [#]
ТГ, ммоль/л	1,54±0,12	2,01±0,19 ^{###}	2,18±0,15	1,49±0,14 [*]	2,09±0,20	1,60±0,13 [^]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30±0,10	1,34±0,04	1,24±0,03	1,37±0,09	1,13±0,07	1,41±0,07 ^{**}
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,68±0,16	3,98±0,21	4,14±0,17	3,59±0,18 ^{##}	4,25±0,17	3,59±0,17 ^{***}

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; СК – сечова кислота; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ТГ – тригліцериди. Статистично значуща відмінність показників між групами А і В: * – p=0,002; ** – p=0,006; *** – p=0,007; # – p=0,01; ## – p=0,029; ### – p=0,039; ^ – p=0,045.

Інші морфофункціональні показники ЛШ між групами 1А і 1В статистично значущо не відрізнялися (p=0,054–0,711).

Між групами з порушенням психоемоційного статусу та без них (групи 2А і 2В) показники морфофункціонального стану ЛШ суттєво не відрізнялися (див. табл. 8). У групі пацієнтів, що перенесли акубаротравму, порівняно з пацієнтами без перенесеної акубаротравми (див. табл. 8) виявлено більший розмір аорти (p=0,009), ТЗСЛШ (p=0,001) та ВТС (p=0,026), проте середні значення ІММЛШ виявилися зіставними. Більш значна гіпертрофія задньої стінки ЛШ і, відповідно, збільшення ВТС певною мірою може бути пов'язане із впливом акубаротравми на нейрогуморальний статус пацієнтів, зокрема, на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Основні лабораторні показники, за винятком показників ліпідного спектра крові та вмісту в крові сечової кислоти, в обстежених УБД були в межах нормальних значень і між групами порівняння суттєво не відрізнялися (табл. 9).

У більшості (75,9 %) УБД ШКФ перевищувала 90 мл/хв/1,73 м², у решти була понад 70 мл/хв/1,73 м². Вміст у крові глюкози незначно перевищував референтні значення лише в одного пацієнта з 4 хворих із супутнім ЦД, його середні значення були в межах норми і між групами не відрізнялися (p=0,357–0,897). Вміст у крові сечової кислоти перевищував референтні значення у 25 (43,1 %) хворих загальної групи УБД і між групами порівняння не різнився. У більшості обстежених УБД (n=54; 93,1 %) спостерігали порушення ліпідного спектра крові: гіперхолестеринемію – у 27 (46,6 %), гіпертригліцеридемію (легку та помір-

ну) – у 7 (12,1 %), комбіновану (змішану) дисліпідемію – у 20 (34,5 %); лише у 4 УБД не було виявлено ознак дисліпідемії. При порівнянні груп з різною тривалістю АГ у групі з більш тривалим перебігом захворювання (група 1В) виявлено статистично значущо більший вміст у крові ТГ (p=0,039) та тенденцію (p=0,089) до збільшення ЗХС. У групі 2А (з порушеннями психоемоційного статусу) вміст у крові ТГ та ХС ЛПНЩ був статистично значущо більшим, ніж у групі 2В, – без таких порушень (відповідно p=0,02 і p=0,029), різниця вмісту ЗХС у крові статистичної значущості не досягла (p=0,067). При порівнянні груп 3А і 3В привертає увагу більш значне порушення ліпідного спектра крові в групі пацієнтів, які перенесли акубаротравму, порівняно з пацієнтами без такої в анамнезі – статистично значущо більші значення ЗХС (p=0,01), ХС ЛПНЩ (p=0,007), ТГ (p=0,045) та менші значення ХС ЛПВЩ (p=0,006).

Отримані дані свідчать, що більшість УБД мали порушення добового ритму АТ. Для УБД, які мали АГ ще до початку війни в Україні, а також з наявністю клінічно виражених порушень психоемоційного статусу (наявністю ознак тривожності та/або депресії) характерним було порушення добового ритму АТ за типом non-dipper та його варіабельності; у пацієнтів з АГ, яка виникла вже під час бойових дій, а також у групі з перенесеною акубаротравмою виявлено збільшення середньодобової та середньоденної варіабельності САТ і ДАТ.

Порушення добового ритму, особливо за типом non-dipper, та збільшення варіабельності АТ, як відомо, асоціюється з розвитком і прогресуванням ураження органів-мішеней, зокрема, розви-

тком гіпертрофії ЛШ, порушенням функції ендотелію судин, збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та погіршенням прогнозу пацієнтів загалом, навіть при контрольованій АГ [15–20]. Це асоціюється і з нашими даними. Зокрема, для більшості залучених у дослідження УБД характерна наявність концентричних змін ЛШ серця – його концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії. Причому найбільш виражені концентричні зміни ЛШ спостерігали в групі пацієнтів із перенесеною акубаротравмою. Відомо, що концентричні зміни ЛШ є несприятливими щодо прогнозу пацієнтів не тільки порівняно з його нормальною геометрією, а й із його ексцентричною гіпертрофією [21–23].

За даними А.Л. Аро та співавторів [24], раптова зупинка серця найчастіше виникала в пацієнтів зі збереженою та помірно зниженою фракцією викиду ЛШ, які мали ознаки його концентричних змін: концентричного ремоделювання (35 %), концентричної гіпертрофії (25 %), рідше – при ексцентричній гіпертрофії ЛШ (11 %). Не менш важливим, на наш погляд, є виявлення в більшості (58,6 %) УБД з АГ ознак порушення психоемоційного статусу (тривожного, тривожно-депресивного та депресивного синдромів) з переважанням ознак депресивного та тривожно-депресивного синдромів, які було виявлено у 50,0 % обстежених, що значно перевищує частоту виявлення психоемоційних порушень серед пацієнтів з АГ у мирний час.

Зокрема, за даними метааналізу Z. Li та співавторів, поширеність депресії серед загальної популяції пацієнтів з АГ становить 26,8 % (95 % довірчий інтервал: 21,7–32,3 %) [25]. Слід звертати увагу на куріння пацієнтів, особливо значне, що, як відомо, пов'язане з ризиком виникнення депресії [26–27]. Нагадаємо, що більшість (77,6 %) УБД курили, причому майже чверть (22,4 %) із них – понад 20 сигарет на добу. Є дані літератури щодо гіперреактивності ліпідів крові на стрес, більш вираженої в пацієнтів з АГ, та щодо її зв'язку зі збільшенням ризику ССЗ [28]. Майже у всіх обстежених УБД були виявлені порушення ліпідного спектра крові. Причому гіпертригліцеридемію частіше спостерігали в пацієнтів з тривалішим перебігом АГ, з психосоматичними порушеннями та з перенесеною акубаротравмою. Особливо виражена дисліпідемія – комбінована (змішана) дисліпідемія зі зменшенням вмісту в крові ХС ЛПВЩ – була характерна для пацієнтів, які перенесли акубаротравму.

Необхідно пам'ятати про ризик прогресування наслідків перенесеної акубаротравми з часом. Також треба мати на увазі низьку прихильність до лікування більшості обстежених УБД з АГ, що зна-

чною мірою може бути обумовлено як тривалими значними негативними зовнішніми впливами, так і порушеннями ментального здоров'я, розвиток яких теж певною мірою залежить від впливів ззовні. У зв'язку з тим, що виявлені зміни психосоматичного стану, добового ритму АГ, ремоделювання ЛШ, порушення ліпідного спектра крові, стан курця негативно впливають на перебіг захворювання та прогноз пацієнтів, їх наявність необхідно враховувати при виборі тактики ведення та лікування хворих на АГ, особливо безпосередніх УБД в Україні.

ВИСНОВКИ

1. У більшості (58,6 %) пацієнтів, учасників бойових дій, були виявлені психоемоційні порушення: у 50 % – ознаки депресії, у 43,1 % – тривожності і у 34,5 % – поєднання тривожності та депресії. Тривожно-депресивні порушення частіше спостерігали в пацієнтів із тривалим анамнезом артеріальної гіпертензії порівняно з пацієнтами, в яких артеріальна гіпертензія була діагностована вже під час участі у бойових діях (відповідно 71,4 і 46,7 %).

2. Для учасників бойових дій з артеріальною гіпертензією характерні ознаки порушення регуляції артеріального тиску, для яких доведено негативний вплив на прогноз: порушення добового ритму артеріального тиску за типом non-dipper, яке частіше трапляється в пацієнтів із тривалим перебігом артеріальної гіпертензії та з психоемоційними змінами, і збільшення варіабельності артеріального тиску, що частіше виявляється в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яка виникла під час участі в бойових діях та після перенесеної акубаротравми.

3. У пацієнтів із перенесеною акубаротравмою (36,2 % від загалу) порівняно з пацієнтами без її наявності в анамнезі спостерігали вищий рівень офісного і середньодобового систолічного артеріального тиску, збільшення варіабельності та вищий ранковий приріст артеріального тиску, що асоціювалося з більшою частотою помірних когнітивних порушень (47,6 проти 21,6 % відповідно) та тривожності /депресії (71,4 проти 51,4 % відповідно) порівняно з учасниками бойових дій без акубаротравми в анамнезі.

4. У більшості (91,4 %) пацієнтів, учасників бойових дій, виявлено ознаки ремоделювання лівого шлуночка переважно концентричного характеру: у 46,6 % – концентричне ремоделювання, у 41,4 % – концентрична і у 3,48 % – ексцентрична гіпертрофія, що асоціюється зі значною поширеністю порушень добового ритму артеріального тиску, тривожного та депресивного синдромів.

5. У більшості (93,1 %) пацієнтів з артеріальною гіпертензією, учасників бойових дій, виявлено ознаки порушення ліпідного обміну, особливо виражені (комбінована дисліпідемія зі зменшен-

ням вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів високої щільності) в пацієнтів, що перенесли акубаротравму, і це необхідно враховувати при виборі терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.М., В.Л., О.К.; збір матеріалу – О.М., О.К., Л.Б., Г.Б.; аналіз результатів – О.К., Л.М., В.Л., О.М.; огляд літератури – О.К., Л.Б.; написання тексту – О.К.; висновки – О.Г., Л.М., В.Л.

Література

1. Assari S. Veterans and risk of heart disease in the United States: a cohort with 20 years of follow up. *Int J PrevMed*. 2014;5(6):703-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013689/>
2. Kibler JL. Posttraumatic stress and cardiovascular disease risk. *J Trauma Dissociation*. 2009;10(2):135–10. <https://doi.org/10.1080/15299730802624577>
3. Sara JDS, Toua T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, Lerman A. Mental stress and its effects on vascular health. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(5):951-90. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.004>
4. Stres i sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia v umovakh voiennoho stanu. Za red. V.M. Kovalenko. [Stress and heart-sickness and the minds of a war camp. Ed. V.M. Kovalenko]. Kyiv, 2022. 267 p. Ukrainian <https://emed.library.gov.ua/wp-content/uploads/tainacan-items/8476/25639/Stres-i-sertsevo-sudynni-zakhvoriuvannia-v-umovakh-voiennoho-stanu.pdf>
5. Yarıbeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017 Jul 21;16:1057-72. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>
6. Koval SM, Snihorska IO. Stress-induced arterial hypertension and arterial hypertension of wartime are the terrible challenges in modern Ukraine. *Arterial hypertension*. 2015 Nov 5:3-18. Ukraine. <http://www.mif-ua.com/archive/article/41709>
7. Kravchenko AM. Arterial hypertension and war, what to expect? *Clinical and preventive medicine*. 2023;3(25):93-9. Ukraine. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.13)
8. Simonenko VB, Fusin Ala, Ovchinnikov IuV, Aleksandrov AS. [Arterial hypertension in extreme situations]. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(10):4-10. Russian. PMID: 18154171.
9. Borges GP, Tonon JHA, Zunini PAADS, Martins da Silva AS, Garcia MFV, de Azevedo-Marques Périco C, Lima DR, Torales J, Ventriglio A, Bhugra D, Castaldelli-Maia JM. Soldier's heart: the forgotten circulatory neurasthenia – a systematic review. *Int Rev Psychiatry*. 2020 Aug-Sep;32(5-6):510-9. <https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1757925>
10. Kuijpers PMJC. Soldiers' Heart Revisited. *Eur Heart J*. 2020 Mar 14;41(11):1152-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa101>. PMID: 32171013
11. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, Sosnov JA, Rull RP, Torres I, Janak JC, Walker LE, Trone DW, Armenta RF. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1293-301. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002364>
12. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
13. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(9):1727-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396>
14. Izzy S, Tahir Z, Grashow R, Cote DJ, Jarrah AA, Dhand A, Taylor H, Whalen M, Nathan DM, Miller KK, Speizer F, Baggish A, Weisskopf MG, Zafonte R. Concussion and Risk of Chronic Medical and Behavioral Health Comorbidities. *J Neurotrauma*. 2021 Jun 1;38(13):1834-41. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7484>
15. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
16. Hermida RC, Ayala DE, Mojn A, Fernandez JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level the «normotensive non-dipper» paradox. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1-2):87-98. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701127>
17. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernandez JR, Mojn A, Portaluppi F. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev*. 2017 Jun;33:17-27. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.001>
18. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertens Suppl*. 2003 Jul; 21(6):S17-23. <https://doi.org/10.1097/00004872-200307006-00004>
19. Pengo MF, Rossitto G, Bisogni V, Piazza D, Frigo AC, Seccia TM, Maiolino G, Rossi GP, Pessina AC, Cal LA. Systolic and diastolic short-term blood pressure variability and its determinants in patients with controlled and uncontrolled hypertension: a retrospective cohort study. *Blood Press*. 2015 Apr;24(2):124-9. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.992187>
20. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Feb;20(2):154-61. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.07.017>
21. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov;9(6):809-15. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jen155>

22. Lavie CJ, Patel DA, Milani RV, Ventura HO, Shah S, Gilliland Y. Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jul-Aug;57(1):3-9. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.05.003>
23. Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, Cavallini C. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol.* 2007 Jul; 22(4):329-34. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3280ebb413>
24. Aro AL, Reinier K, Phan D, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Nichols GA, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. *Europace.* 2017 Jul 1;19(7):1146-52. <https://doi.org/10.1093/europace/euw126>
25. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(31):e1317. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001317>. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(22):e11059. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011059>. PMID: 26252317; PMCID: PMC4616591.
26. Goodwin RD, Prescott M, Tamburrino M, Calabrese JR, Liberzon I, Galea S. Smoking is a predictor of depression onset among National Guard soldiers. *Psychiatry Res.* 2013 Apr 30;206(2-3):321-3. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.025>
27. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *Br J Psychiatry.* 2010 Jun;196(6):440-6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065912>
28. Degroote C, von Känel R, Thomas L, Zuccarella-Hackl C, Pruessner JC, Wiest R, Wirtz PH. Acute Stress-Induced Blood Lipid Reactivity in Hypertensive and Normotensive Men and Prospective Associations with Future Cardiovascular Risk. *J Clin Med.* 2021 Jul 30;10(15):3400. <https://doi.org/10.3390/jcm10153400>

Clinical-functional features and changes in psycho-emotional state in patients with arterial hypertension – participants of combat operations in Ukraine

O.H. Kupchynska¹, L.A. Mishchenko¹, V.G. Lyzogub², L.V. Bezrodna¹, O.O. Matova¹, G.M. Bozhenko¹

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

² National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

The aim – to investigate the clinical features, the nature of the daily rhythm of blood pressure, target organ damage and the psycho-emotional state of patients with hypertension who were direct participants in the military conflict in Ukraine.

Materials and methods. The analysis of the features of the course of hypertension was carried out in 58 men who were direct participants in the hostilities of the military conflict in Ukraine. Patients were divided into groups depending on the time of onset of hypertension, the presence or absence of signs of anxiety and depression according to the HADS hospital scale, the presence or absence of previous acubarotrauma. Objective condition, adherence to treatment, presence and nature of cognitive function disorders, psychoemotional status, results of daily blood pressure monitoring, morphofunctional condition of the left ventricle, functional condition of kidneys, and lipid metabolism were analyzed. The control group (CG) consisted of 36 male patients with AH, comparable in age, body mass index, initial values of blood pressure (DP), and the presence of concomitant pathology, who were examined and treated in the department of arterial hypertension and comorbid pathology before the start of hostilities in Ukraine.

Results and discussion. In 51.7 % of the examined, hypertension was already detected during the participation in hostilities in Ukraine. Most of the examined (53.4 %) had obesity of the first or second degree, another 31.0 % were overweight. Before entering the department, 81.0 % of patients were taking antihypertensive drugs, but the vast majority of them (72.3 %) had low adherence to treatment. Cognitive disorders according to the MMSE scale were found in 31 % of patients, psychosomatic disorders according to the HADS anxiety and depression scale – in 58.6 %. For patients with a long course of hypertension and with psychosomatic changes, a violation of the daily rhythm of blood pressure (BP) according to the «non-dipper» type was characteristic, and for patients with recent hypertension and those who underwent acubarotrauma – an increase in the variability of BP. Signs of remodeling of the left ventricle (91.4 %) were found in almost all of the examined subjects, while the vast majority (87.9 %) showed concentric changes in it, as well as disturbances in the lipid spectrum of the blood (93.1 %). The most significant changes in the lipid profile were characteristic of patients with acubarotrauma. The identified changes are factors that have a negative impact on the course of hypertension and the prognosis of patients.

Conclusions. Direct participation in combat operations is often accompanied by the appearance of signs of anxiety and depression, increased blood pressure variability and insufficient reduction during sleep, contributes to the development of concentric changes in the left ventricle of the heart; such patients, especially after acubarotrauma, have significant disturbances in the lipid spectrum of the blood. Most of such patients have low adherence to treatment. All this must be taken into account when choosing treatment tactics for such patients.

Key words: arterial hypertension, combat operations, psychosomatic condition, daily blood pressure monitoring, echocardiography.

УДК 616-085+615.357:616.127-002:616-036.17
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.2935>

Ефективність азатіоприну в лікуванні хворих із тяжким перебігом міокардиту: досвід одного центру

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш,
Б.В. Бацак, В.В. Адаричев

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

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном у хворих із тяжким перебігом міокардиту, в яких не покращилася систолічна функція лівого шлуночка (ЛШ) після 6-місячної терапії глюкокортикоїдами (ГК).

Матеріали і методи. В дослідження залучено 26 хворих із хронічним міокардитом із тривалістю понад 6 місяців та відсутністю ефективності попереднього призначення ГК: функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) зберігався на рівні II або вище, фракція викиду (ФВ) ЛШ становила < 40 % на момент залучення в дослідження. Всім пацієнтам на тлі терапії СН згідно із сучасними стандартами призначали комбіновану імуносупресивну терапію: азатіоприн у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 місяців у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 місяців із поступовим зниженням дози на 1 мг за тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування. Визначення вмісту імунологічних біомаркерів у крові, магнітно-резонансну томографію серця із в/в контрастуванням, трансторакальну ехокардіографію і тест із 6-хвилинною ходьбою проводили до призначення комбінованої імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Результати. До призначення комбінованої імуносупресивної терапії середня кількість сегментів ЛШ, в яких визначалися ознаки запалення у вигляді раннього контрастування і/або посилення інтенсивності T2 сигналу, становила $7,25 \pm 0,36$, а кількість сегментів із фібротичним ураженням міокарда – в середньому $5,81 \pm 0,32$. Через 6 місяців запальні зміни виявляли лише в $(2,20 \pm 0,17)$ сегмента ЛШ, при цьому об'єм фібротичного ураження ЛШ порівняно з вихідним обстеженням статистично значущо не змінився. При аналізі даних ехокардіографії через 6 місяців спостереження виявлено статистично значуще зменшення величин індексу кінцеводіастолічного об'єму ЛШ на 15,6 % ($p < 0,05$) та збільшення величини ФВ ЛШ на 16,7 % ($p < 0,05$). Також через 6 місяців спостереження було виявлено значне зменшення вмісту маркерів системного запалення: рівня феритину – на 41,5 % ($p < 0,01$), С-реактивного протеїну – на 34,2 % ($p < 0,01$), показників вмісту інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини α – на 93,8 та 33,3 % відповідно ($p < 0,01$), а вміст тропоніну I зменшився в 3 рази порівняно з вихідним рівнем до призначення азатіоприну. Згідно з результатами 6-хвилинного тесту до призначення азатіоприну переважали пацієнти з III ФК СН, лише третина мала II ФК, а 20 % – IV ФК. Через 6 місяців лікування більше ніж половина досліджуваних пацієнтів мали II ФК СН, кожен четвертий – I ФК, а ФК IV не було діагностовано в жодного пацієнта.

Кириченко Роман Михайлович, наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
ORCID ID: 0000-0003-0564-8052
E-mail: kirichenko87se@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 10 лютого 2025 року

Kirichenko Roman M., Cand. of Medical Sciences, Researcher at the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy, NSC "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-0564-8052
E-mail: kirichenko87se@gmail.com
Received 10.02.2025

Висновки. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту прийом комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та глюкокортикоїдами протягом 6 місяців супроводжувався зменшенням дилатації та поліпшенням скоротливої здатності ЛШ, покращанням ФК СН, зменшенням кількості сегментів міокарда, уражених запальними змінами, а також зменшенням вмісту маркерів системного запалення.

Ключові слова: хронічний міокардит, серцева недостатність, магнітно-резонансна томографія серця, клітинний і гуморальний імунітет, лікування, азатіоприн, глюкокортикоїди.

Попри швидкий розвиток і удосконалення технологій діагностики і лікування міокардит залишається однією з найбільш складних і актуальних проблем кардіології як з наукового, так і практичного погляду. Проблема діагностики, лікування та прогнозування перебігу міокардиту не втрачає свою актуальність уже багато років [2, 5, 7]. Одним із важливих дискусійних питань є ефективність і безпечність призначення імуносупресивної терапії в пацієнтів із міокардитом. Як показує досвід, призначення глюкокортикоїдів (ГК) навіть у високих дозах та протягом тривалого часу не завжди приводить до регресу запалення, водночас є ризику виникнення побічних ефектів, що можуть бути небезпечними для життя та призводити до інвалідизації [2, 3, 22].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ТІМІС залучало 85 пацієнтів із хронічним міокардитом і серцевою недостатністю (СН), які не реагували на призначену терапію [10, 11, 17, 22]. Результати цього дослідження підтвердили позитивний вплив комбінованої імуносупресивної терапії на відновлення функції лівого шлуночка (ЛШ) через 6 місяців лікування, що супроводжувалося зникненням запальних інфільтратів при гістологічному дослідженні. Суттєве покращання відбулося навіть у пацієнтів із вираженою дилатацією та тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ, без випадків смерті або трансплантації серця під час лікування і протягом наступних 6 місяців спостереження. При цьому в жодного з пацієнтів, які не отримували імуносупресивну терапію, не спостерігалось статистично значущого покращання величини фракції викиду (ФВ) та зменшення дилатації ЛШ.

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном у хворих із тяжким перебігом міокардиту, у яких не відбулось покращання систолічної функції лівого шлуночка після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження залучено 26 хворих (17 чоловіків і 9 жінок віком у середньому $(38,4 \pm 3,6)$ року) із

хронічним міокардитом, підтвердженим за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з в/в контрастом, тривалістю захворювання понад 6 місяців та відсутністю ефективності попереднього призначення ГК: функціональний клас (ФК) СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) був II або вище, фракція викиду (ФВ) ЛШ була $< 40\%$ на момент залучення в дослідження. Загальна характеристика основних клінічних та інструментальних показників пацієнтів до призначення комбінованої імуносупресивної терапії наведена в *табл. 1*.

Усім пацієнтам на тлі терапії СН згідно із сучасними стандартами призначали азатіоприн (імуран, Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ, Німеччина) у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 місяців у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 місяців із поступовим зниженням дози на 1 мг за тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування [1, 2]. МРТ серця і трансторакальну ехокардіографію проводили до призначення комбінованої імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Протягом дослідження жодних побічних ефектів у результаті прийому азатіоприну не було зареєстровано. Гастроінтестинальні реакції (нудота та блювання) були відзначені лише у трьох пацієнтів та потребували корекції дієти і зниження дози препарату.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця обчислювали кінцеводіастолічний об'єм (КДО), його індекс (іКДО) та ФВ ЛШ відповідно до біпланового методу за Сімпсоном [16]. Для оцінки ФК СН за критеріями NYHA проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Активність системного запалення досліджували за допомогою визначення рівнів С-реактивного протеїну (С-РП), фактора некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), та феритину за допомогою системи автоматичного виконання імунферментного аналізу Thunder Bolt та програмного забезпечення Storm Software Suite. Була проведена оцінка субпопуляційного складу лімфоцитів та моноцитів крові у досліджуваних груп хворих. Визначався субпопуляційний склад клітин (лімфоцитів і моноцитів) периферійної крові методом проточної цитометрії за допомогою реа-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на етапі залучення в дослідження

Показник	Величина показника (M±m)
Вік, роки	38,4±3,6
Чоловіки/жінки, n (%)	17 (65,4) / 9 (34,6)
Тривалість захворювання, міс	10,8±0,5
Дистанція 6-хвилинного тесту, м	243,2±18,6
Фракція викиду, %	32,3±2,8
Кількість сегментів із запальним ураженням	7,25±0,36
Кількість сегментів із фібротичним ураженням	5,80±0,32

гентів для визначення кластерів диференціювання CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та CD19⁺ виробництва Beckman Coulter Inc. Для цього 100 мкл периферійної крові, взятої з КЗЕДТА як антикоагулянта, інкубувались протягом 15–20 хвилин із сумішшю FITC – кон'югованих моноклональних антитіл до CD3 та PE – кон'югованих моноклональних антитіл до CD19. Після інкубації проводили лізис еритроцитів за допомогою лізуючого розчину Optilyse, відмивання та ресуспендування клітин у фосфатно-сольовому буфері (PBC).

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statisticafor Windows v. 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину

(M), похибку середньої величини (m), критерій статистичної значущості (t) і значення значущості (p). Для оцінки значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При p<0,05 відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

Через 6 місяців лікування відбулось статистично значуще зменшення іКДО ЛШ в середньому на 15,6 % (p<0,05) та збільшення ФВ ЛШ в середньому на 16,7 % (p<0,05). Покращання структурно-функціонального стану серця підтверджувалось результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою: величина пройденої дистанції збільшилась майже вдвічі і становила в середньому (419,6±18,2) проти (243,2±18,6) м на початку лікування (p<0,01). До призначення азатиоприну більшість пацієнтів мали ІІІ ФК за NYHA, лише третина – ІІ ФК, а 20 % – ІV ФК. Через 6 місяців лікування більше ніж половина пацієнтів мали ІІ ФК СН, кожен четвертий – І ФК, жодний не мав ФК ІV.

При проведенні МРТ серця до призначення комбінованої імуносупресивної терапії всі пацієнти характеризувались значним об'ємом як запального, так і фібротичного ураження міокарда ЛШ (рисунк). Зокрема ознаки набряку та раннє накопичення контрасту на T1-зважених зображеннях виявлялося в 88 та 92 % випадках відповідно, відстрочене накопичення контрасту, що свідчило про некротичні і/або фібротичні зміни міокарда, спостерігалось в 62,5 % випадків. Окрім цього, було проаналізовано об'єм запального ураження міокарда згідно зі стандартною 17-сегментарною

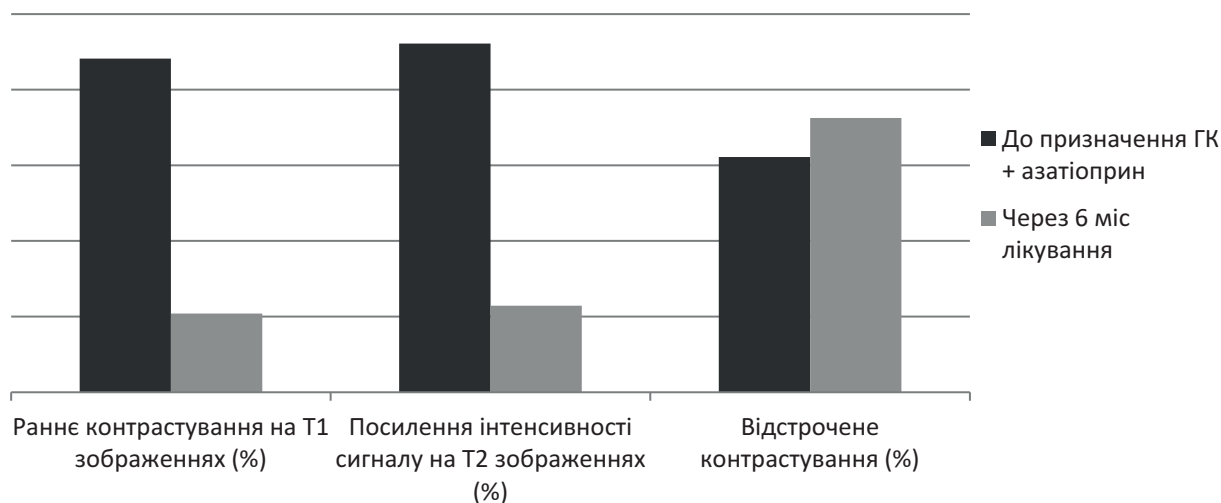


Рисунок. Результати магнітно-резонансної томографії серця у хворих із тяжким перебігом хронічного міокардиту протягом 6 місяців спостереження.

Таблиця 2

Динаміка маркерів активного системного запалення в досліджуваних пацієнтів

Показник	Величина показника (M±m)	
	До лікування	Через 6 місяців
C-реактивний протеїн, мкг/мл	12,3±0,9	8,1±0,4*
Інтерлейкін-6, пг/мл	6,6±0,4	3,4±0,3**
Фактор некрозу пухлини α, пг/мл	10,8±0,7	7,2±0,6*
Феритин, нг/мл	114,5±10,8	67,6±3,6**
Тропонін I, нг/мл	0,62±0,03	0,21±0,02**

Різниця показників значуща порівняно із такими до призначення азатіоприну та метилпреднізолону: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

моделлю ЛШ. Середня кількість сегментів, в яких виявляли ознаки запалення у вигляді раннього контрастування і або/посилення інтенсивності T2 сигналу, становила $7,25 \pm 0,36$, а кількість сегментів із фібротичним ураженням міокарда – в середньому $5,81 \pm 0,32$.

Через 6 місяців спостереження було виявлено значний регрес запальних змін у міокарді, які виявляли лише в $(2,20 \pm 0,17)$ сегмента. При цьому об'єм фібротичного ураження ЛШ порівняно із вихідним обстеженням статистично значущо не змінився і становив у середньому $(6,32 \pm 0,37)$ сегмента.

Аналіз локалізації патологічних змін, виявлених при МРТ серця, показав, що в цих пацієнтів як і до призначення комбінованої імуносупресивної, так і через 6 місяців спостереження превалювало ураження міжшлуночкової перегородки (МШП) – зони відстроченого накопичення контрасту, що свідчило про фібротичні зміни в цій ділянці ЛШ, виявляли у 75 % випадків, ураження запальними змінами бокової ділянки ЛШ – у 40,6 %, задньої стінки – в 34,4 %, тоді як відстрочене контрастування в боковій ділянці виявляли у 28,1 %, а в задній стінці у 25,0 % випадків. Нині відомо, що наявність відстроченого контрастування саме в ділянці МШП є додатковим фактором тяжкості перебігу міокардиту та розвитку складних, небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму, зокрема пароксизмів шлуночкової тахікардії [12, 14, 19].

До призначення комбінованої імуносупресивної терапії у хворих визначали ознаки активного системного запалення, що характеризувалось високим вмістом С-РП, ІЛ-6, ФНП α та феритину (табл. 2).

Через 6 місяців лікування було виявлено значне зменшення вмісту маркерів системного запалення: рівень феритину знизився в середньому на 41,5 %, С-РП – на 34,2 % ($p < 0,01$); рівні ІЛ-6, ФНП α – на 93,8 % та 33,3 % відповідно ($p < 0,01$). Рівень тропоніну I зменшився в 3 рази відносно вихідного рівня.

Серед показників клітинної ланки імунітету у пацієнтів на початку дослідження було виявлено виражену активацію імунопатологічних реакцій, що проявлялося більшою активністю сенсibiliзованих Т-лімфоцитів. Через 6 місяців спостереження абсолютна кількість CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів знизилась у середньому на 18,3 і 31,7 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3).

Величини CD16⁺ та CD19⁺ лімфоцитів через 6 місяців спостереження зменшились у середньому на 35,3 та 23,9 % відповідно порівняно з такими до призначення азатіоприну ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні гостро стоїть питання обґрунтування доцільності, ефективності та безпечності імуносупресивної терапії у хворих із міокардитом. Надзвичайно актуальним завданням практичної кардіології є виявлення ранніх лабораторних та інструментальних показників, які могли б бути критеріями обґрунтованого призначення імуносупресивної терапії у хворих із тяжким перебігом хронічного міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ. Результати дослідження ТІМІС надають переконливі клінічні дані, які показують, що в пацієнтів із хронічним міокардитом, навіть ускладненим тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ, використання комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та ГК за відсутності вірусних геномів у тканині міокарда за результатами ендоміокардіальної біопсії було патогенетично обґрунтованим, ефективним та безпечним варіантом лікування, яке дало змогу досягти відновлення ФВ ЛШ через 6 місяців лікування на фоні зникнення запальних інфільтратів при гістологічному дослідженні [11, 12, 17, 18].

Згідно з результатами останніх досліджень феритин є маркером гострої фази системної запальної відповіді, а підвищення його рівня супроводжує різні гострі та хронічні запальні

Таблиця 3

Зміни величин показників субпопуляційного складу лімфоцитів у досліджуваних пацієнтів

Показник	Величина показника (M±m)	
	До лікування	Через 6 місяців
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,92±0,06	0,81±0,06*
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,68±0,05	0,40±0,03**
CD3 ⁺ 16 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,31±0,03**
CD3 ⁺ 19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,37±0,04	0,28±0,02*

Різниця показників статистично значуща порівняно із такими до призначення азатіоприну та метилпреднізолону: * – p<0,05; ** – p<0,01.

захворювання, зокрема вірусної етіології. Згідно з даними літератури високий вміст феритину в пацієнтів із міокардитом асоціюється з тяжчим перебігом захворювання [4, 8, 18]. ІЛ-6, а також інші прозапальні цитокини (ФНП α, ІЛ-1β) стимулюють продукцію феритину, який сьогодні вважається маркером системного запалення разом із С-РП [6, 17]. Тропоніни вважаються абсолютними специфічними біомаркерами пошкодження міокарда [8]. Доведено, що прямий цитотоксичний вплив вірусів на кардіоміоцити (цитокін-індукована цитотоксичність) є основним механізмом підвищення рівня кардіомаркерів, зокрема тропонінів при міокардиті. Час, протягом якого рівні тропонінів залишаються підвищеними, пов'язаний із тяжкістю і об'ємом запального ураження, що може бути використано для подальшої оцінки прогресування серцево-судинного ремоделювання, змін цитоархітекτονіки та ризику несприятливого прогнозу в пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту [8, 17]. В нашому дослідженні підвищення рівня С-РП та ІЛ-6 асоціювалося з більш вираженою активністю запального процесу та свідчило про значне пошкодження кардіоміоцитів і клітин судинного ендотелію в пацієнтів із тяжким перебігом хронічного міокардиту до призначення комбінованої імуносупресивної терапії, що також підтверджувалося вищим рівнем тропоніну І. Згідно з результатами одного з досліджень у пацієнтів із міокардитом було встановлено прямий кореляційний зв'язок між високими рівнями ІЛ-6 та С-РП та кількістю сегментів ЛШ з виявленим запальним ураженням при проведенні МРТ [4]. Як відомо, CD19⁺ належать до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, в тому числі антиміокардіальних [18, 19, 24]. Встановлені нами відмінності свідчать про значне зменшення автосенсибілізації Т-лімфоцитів до тканин міокарда та зниження їх цитотоксичної активності внаслідок комбінованої імуносупресивної терапії. Отже, результати дослідження імунного статусу засвідчили ефективність 6-місячної

терапії азатіоприном і ГК щодо зниження активності клітинної ланки імунітету та зменшення проявів системного запалення.

Подальші дослідження із залученням більшої кількості центрів і когорт пацієнтів дадуть змогу удосконалити критерії відбору пацієнтів для застосування комбінованої імуносупресивної терапії у хворих із тяжким перебігом міокардиту із низькою ФВ ЛШ.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту комбінована імуносупресивна терапія азатіоприном і глюкокортикоїдами протягом 6 місяців сприяла статистично значущому зниженню індексу кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка та збільшенню величини фракції викиду лівого шлуночка (в середньому на 15,6 та 16,7 % відповідно), що супроводжувалось збільшенням толерантності до фізичного навантаження (в середньому на 19,6 % за даними 6-хвилинного тесту) порівняно з такими до призначення комбінованої імуносупресивної терапії.

2. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту після 6 місяців комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та глюкокортикоїдами виявлено статистично значуще зменшення кількості сегментів міокарда, уражених запальними змінами, на фоні відсутності прогресування фібротичних змін, що супроводжувалось статистично значущим зменшенням вмісту маркерів системного запалення: феритину – на 41,5 %, С-реактивного протеїну – на 34,2 %; інтерлейкіну-6 – на 93,8 %, фактора некрозу пухлини α – на 33,3 %, активності клітинної та гуморальної ланок імунітету, зокрема зниження абсолютної кількості CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та CD19⁺ лімфоцитів на 18,3 % і 31,7 %, 35,3 % та 23,9 % відповідно, а також зменшення рівня тропоніну І втричі порівняно з вихідним рівнем до призначення азатіоприну.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження стосувалося досвіду одного центру, при цьому кількість залучених хворих дозволила отримати статистично значущий результат. Іншим обмеженням був 6-місяч-

ний період спостереження і відсутність даних щодо віддаленого прогнозу на основі більш тривалого терміну спостереження вже після завершення курсу комбінованої імуносупресивної терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – О.Н., В.К., Т.Т.; збір матеріалу – Р.К., Б.Б., О.Д., Є.Т., В.А., Й.Г.; створення бази даних, статистичний аналіз результатів – С.Ч., Р.К.; написання статті – О.Н., С.Ч., Р.К.; редагування статті – О.Н., В.К., С.Ч., Т.Т.

Література

- Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS. Sertsevodynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. 7-me vydania. Kyiv: Chetverta khvyliia, 2024. 384 s. ISBN 978-966-529-364-4.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Titova NS, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Giresh JJ, Titov EYu. [COVID-19-associated myocarditis: single center experience of pathogenetic treatment]. Ukr J Cardiol. 2021;28(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>. Ukrainian.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Titov YeYu, Giresh II. [Immunosuppressive therapy in myocarditis: background for use in clinical practice]. Ukr J Cardiol. 2019;26(4):7-18. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.718>. Ukrainian.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Talaieva TV, Sychov OS, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Tretiak IV. [Features of the debut of acute myocarditis in patients after COVID-19 infection]. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):87-92. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-87-92>. Ukrainian.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler DE, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2020;13:e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>.
- Brociek E, Tymíńska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, Ozierański K. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. Biology (Basel). 2023 Jun 17;12(6):874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf210>
- Chaulin AM. The Metabolic Pathway of Cardiac Troponins Release: Mechanisms and Diagnostic Role. Cardiol Res. 2022;13(4):190-205. <https://doi.org/10.14740/cr1351>
- 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>
- Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012;37:854-7. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3694-x>
- Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. Circulation J. 2015;79:4-7. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1192>
- Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. JACC. 2017;70(16):1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>
- 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>
- 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 Cardiovascular Medicine. 2023;10:1144469. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144469>
- Kuruville 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: Cardiovascular Imaging. 2014;7(2):250-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>
- 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>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Cheng J, et al. X. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease. EMBO Mol Med. 2020;12(7):e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
- Lu C, Qin F, Yan Y. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc. 2017.17:631-7. <https://doi.org/10.2459/JCM.000000000000134>
- Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Option. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2019;6:48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00048>
- Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than never! J Amer Coll Cardiol. 2017;70(16):1988-90.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.062>
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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>
 22. 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>
 23. Qin F, Yan Y, Liu T, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med Hagerstown.* 2016;17(8):631-7. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>
 24. 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>

The effectiveness of azathioprine in the treatment of patients with severe myocarditis: the single center experience

E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko, Ye.Yu. Titov, I.I. Giresh, B.V. Batsak, V.V. Adarichev

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

The aim – to evaluate the efficacy of combined immunosuppressive therapy with azathioprine and methylprednisolone in patients with severe myocarditis who did not improve left ventricular (LV) systolic function after 6 months of glucocorticoid (GC) therapy.

Materials and methods. The study included 26 patients with chronic myocarditis, disease duration of more than 6 months and lack of efficacy of previous GC administration: functional class (FC) of HF remained at level II or higher, LV ejection fraction (EF) remained <40% at the time of inclusion in the study. All patients on the background of HF therapy according to modern standards were prescribed combined immunosuppressive therapy: azathioprine at a dose of 1 mg/kg of body weight for 6 months in combination with methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg per day for 3 months with a gradual dose reduction of 1 mg per week until complete drug withdrawal 6 months after the start of treatment. Determination of the content of immunological biomarkers in the blood, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with intravenous contrast, transthoracic echocardiography and a 6-minute walk test were performed before the appointment of combined immunosuppressive therapy and after 6 months of treatment.

Results. Before the appointment of combined immunosuppressive therapy, the average number of LV segments in which signs of inflammation were determined in the form of early contrast and/or T2 signal intensity enhancement was 7.25 ± 0.36 segments, and the number of segments with fibrotic myocardial damage was 5.81 ± 0.32 on average. After 6 months, inflammatory changes were detected only in 2.20 ± 0.17 LV segments, while the volume of fibrotic LV damage did not significantly change compared to the initial examination. When analyzing echocardiography data after 6 months of observation, a significant decrease in the LV end-diastolic volume index by 15.6% ($p < 0.05$) and an increase in LV EF by 16.7% ($p < 0.05$) were found. Also, after 6 months of observation, a significant decrease in the content of systemic inflammation markers was detected: the level of ferritin decreased by 41.5% ($p < 0.01$), C-reactive protein – by 34.2% ($p < 0.01$), the content of interleukin-6 and tumor necrosis factor α decreased by 93.8% and 33.3%, respectively ($p < 0.01$), and the content of troponin I decreased 3 times compared to the baseline level before the appointment of azathioprine. According to the results of the 6-minute test, before the appointment of azathioprine, patients with FC III HF predominated, only a third had FC II, and 20% – FC IV. After 6 months of treatment, more than half of the studied patients had FC II HF, every fourth – FC I, and FC IV was not diagnosed in any patient.

Conclusions. In patients with severe myocarditis, combined immunosuppressive therapy with azathioprine and glucocorticoids for 6 months was accompanied by a decrease in dilatation and improving the contractility of the left ventricle, improving the functional class of heart failure, reducing the number of myocardial segments affected by inflammatory changes as well as reducing the content of systemic inflammation markers.

Key words: chronic myocarditis, heart failure, cardiac magnetic resonance imaging, cellular and humoral immunity, treatment, azathioprine, glucocorticoids.

УДК 616.12-008.318+616.12-008.331.1-002
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.3644>

Аналіз активності системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця

О.Я. Марченко

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

Мета роботи – визначити та порівняти показники інтенсивності системного запалення й активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця на тлі артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 147 пацієнтів, із них 103 особи мали порушення ритму серця. Пацієнти з аритміями були розподілені на три основні групи залежно від форми та типу аритмії. Групами контролю були пацієнти з артеріальною гіпертензією, але без досліджуваних аритмій та практично здорові люди. Активність системного запалення визначали за рівнем високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові; вираженість активності ренін-ангіотензинової системи – за активністю ангіотензинперетворювального ферменту. Пацієнтам проводили холтеровське монітування електрокардіограми для відстеження серцевого ритму та його варіабельності.

Результати. У пацієнтів із порушеннями ритму серця фіксували статистично вищі рівні С-реактивного протеїну як маркера системного запалення та ангіотензинперетворювального ферменту порівняно з пацієнтами груп контролю. Найвищі показники були в групі пацієнтів з персистентною формою фібриляції передсердь. За результатами холтеровського монітування ЕКГ було зафіксовано значущу різницю між показником середньої частоти скорочень серця і стандартним відхиленням NN-інтервалів у пацієнтів з аритміями та тенденцію до збільшення максимальної частоти скорочень серця.

Висновки. У пацієнтів із фібриляцією та тріпотінням передсердь на тлі артеріальної гіпертензії порівняно з хворими з артеріальною гіпертензією без порушень ритму або здоровими людьми спостерігали вищу інтенсивність системного запалення і підвищену активність ренін-ангіотензинової системи та як наслідок – додаткову активацію симпатoadреналової системи.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, системне запалення, ренін-ангіотензинова система.

Традиційно у структурі смертності в Україні перше місце належить захворюванням серцево-судинної системи. За 2021 рік в Україні померло 714 263 особи, з них 430 013 – від хвороб системи кровообігу, що становило 60,20 % за даними Міністерства фінансів України без урахування

тимчасово окупованих територій (Криму, Севастополя, частини Донбасу) [1].

Порушення ритму серця є частим симптомом найбільш поширених хвороб серцево-судинної системи. За прогнозами вчених до 2060 року в Європі кількість людей, що страждатимуть на

Марченко Олена Ярославівна, мол. наук. співр. відділу клінічної аритмології та електрофізіології ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
ORCID ID: 0000-000-6577-1576
E-mail: olena.ilchyshyna25@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 13.09.2023 року

Marchenko Olena, Young Researcher at the Department of Clinical Arrhythmology and Electrophysiology NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» NAMS of Ukraine
ORCID ID: 0000-000-6577-1576
E-mail: olena.ilchyshyna25@gmail.com
Received 13.09.2023

фібриляцію передсердь (ФП), становитиме 17,9 млн [3]. Схожою за своїм перебігом, але зазвичай більш гемодинамічно несприятливою надшлуночковою аритмією є тріпотіння передсердь (ТП) [11]. Порушення ритму є симптомокомплексом, що розвивається на тлі основного захворювання, найпоширенішим з яких є артеріальна гіпертензія (АГ). Вважається що саме підвищення артеріального тиску сприяє ремоделюванню міокарда та утворенню аритмогенного субстрату у вигляді фіброзу [13]. Встановлено, що в пацієнтів з АГ ризик розвитку ФП в 1,42 раза вище, ніж у нормотензивних пацієнтів. Але в основі цього процесу лежать дуже тонкі нейрогуморальні механізми. Було показано, що АГ характеризується наявністю системного запалення низької градації, в основі чого лежить активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Відомо, що ангіотензин II (АТ-II) як медіатор РААС є потужним активатором ядерного фактора транскрипції NF- κ B у прозапальних клітинах крові, що супроводжується продукцією ними прозапальних цитокінів та активних форм кисню (АФК). Кінцевим маркером цих змін є підвищення концентрації в крові С-реактивного протеїну (С-РП).

С-РП є одним із найбільш досліджуваних гострофазових показників крові, які супроводжують запальні процеси в організмі. За даними численних досліджень, пацієнти з ФП мають вищий рівень С-РП, ніж люди з нормальним синусовим ритмом [12]. Пацієнти з постійною формою ФП також мають вищий рівень С-РП, ніж з хворі з пароксизмальною ФП. Також показано, що після кардіоверсії пацієнти з вищим рівнем С-РП мають більшу ймовірність рецидиву ФП, ніж пацієнти з нижчими концентраціями С-РП у сироватці крові [10, 11]. Пацієнти з нормальним синусовим ритмом і високим рівнем С-РП більш схильні до розвитку ФП. Ці дослідження підкреслюють зв'язок між системним запаленням і розвитком ФП, доводять провідну роль запалення у формуванні анатомічного субстрату для виникнення та підтримання епізоду ФП.

Активация РААС призводить до активації процесів формування сполучної тканини в міокарді, надмірного збудження симпатичної нервової системи, що і є тригером для запуску епізоду ФП та сприяє активації інших прозапальних факторів, зокрема дозріванню у лімфатичних вузлах Т-лімфоцитів з цитотоксичною активністю, відповідальних за ураження органів-мішеней при АГ [6]. Активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у плазмі крові підвищується при різних серцево-судинних захворюваннях. У моделі ФП у свиней виявляли збільшення активності АПФ і збільшення накопичення колагену типу I,

що свідчить про те, що нерегульована надмірна продукція АТ-II може сприяти фіброзу передсердь [19]. Але знову ж існують припущення про те, що ФП може підвищувати активність АПФ і збільшувати продукцію АТ-II як кінцевого медіатора РААС.

Існують дані, що активація РААС бере участь також і в розвитку фіброзу передсердь при АГ, хронічній серцевій недостатності, інфаркті міокарда, кардіоміопатії. АТ-II стимулює синтез колагену фібробластами в мишей в експерименті та пригнічує активність колагеназ. АТ-II запускає трансформацію звичайних передсердних фібробластів у міофібробласти, активує профібротичні механізми через АТ-1-рецептори в міофібробластах, так само як і синтез трансформінового фактора росту β -1, прозапальних цитокінів у передсердях та шлуночках [9].

Активация РААС призводить до електричних і структурних змін і, зрештою, до ремоделювання передсердь. Активация РААС в пацієнтів з АГ та захворюваннями серця призводить до підвищення тиску в лівому передсерді та лівому шлуночку. Розширення передсердь є результатом порушень роботи іонних каналів, які передують електрофізіологічним змінам, а саме укороченню рефрактерного періоду. Посилена активація РААС призводить до підвищеної концентрації в міокардіальній тканині АТ-II та зростання кількості рецепторів АПФ, які провокують запалення та фіброз, викликані такими цитокінами, як трансформіновий фактор росту β , та активують шляхи фосфорилування, які спричиняють вивільнення мітогенактивованих протеїнкіназ [7]. Механізми запуску ФП на тлі гіперактивації РААС були також докладно вивчені в експериментальних роботах на мишах, де окремо виділялася ця категорія піддослідних тварин [18].

На сьогодні основні принципи антиаритмічної терапії засновані на зміні електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів, тоді як вплив на анатомічний субстрат є одним із найважливіших засобів профілактики пароксизмів ФП [7, 19].

Мета роботи – визначити та порівняти показники інтенсивності системного запалення й активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму на тлі артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження загалом були залучені 147 пацієнтів, що обстежувалися на базі ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Усі пацієнти були залучені лише за власною згодою з підписанням спеціально створеного локального

Таблиця 1

Клінічні й антропометричні дані пацієнтів із порушеннями ритму

Показник	I група (n=35)	II група (n=38)	III група (n=30)
Чоловіки/жінки	19/16	19/19	20/10
Середній вік, роки	54,1±2,1	55,7±1,3	56,4±2,1
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,4±0,9	28,1±0,6	31,7±1,2
Середня тривалість АГ, роки	3,4±0,4	4,6±0,8	3,80±0,84
Тривалість останнього епізоду аритмії	7,2±0,9 год	1,8±0,41 міс	0,7±0,2 міс
ФК СН за NYHA	I–II	II	II–III

Кількісні показники наведено у вигляді $M \pm m$. Статистично значущої різниці показників між групами не виявлено. АГ – артеріальна гіпертензія; ФК СН – функціональний клас серцевої недостатності.

документа. Перші три групи становили 103 пацієнти з порушеннями ритму серця та супутньою АГ: I група (n=35) – з пароксизмальною формою ФП, II група (n=38) – з персистентною формою ФП, III група (n=30) – з персистентною формою тріпотіння передсердь (ТП). Для порівняння було сформовано дві групи контролю: IV (n=23) – пацієнти з АГ, але без досліджуваних аритмій в анамнезі та V (n=21) – практично здорові особи. На момент залучення в дослідження всі ці пацієнти попередньо отримували антигіпертензивну терапію, мали переважно гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та підвищення артеріального тиску 2-го ступеня (середній рівень був зіставний). У дослідженні не брали участь пацієнти з вираженою структурною патологією серця та декомпенсацією супутніх хронічних захворювань, що могло б викривити клініко-лабораторні дані.

Рівень високочутливого С-РП визначали з використанням реагентів виробництва IBL international GMBH (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі ThunderBolt за допомогою системи програмного забезпечення Storm Software Suite (США).

Активність АПФ у плазмі крові визначали експрес-методом із використанням як субстрату ФАПГГ (Sigma, США), три(оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, ЕДТА (Мерк, Німеччина).

Порушення ритму та варіабельність ритму оцінювали з використанням системи холтерівського моніторування ЕКГ за допомогою системи добового моніторування на апараті «Кардіосенс» (ХАІ МЕДІКА), аналізували ЕКГ у трьох модифікованих відведеннях. Дослідження здійснювали за умов наявного синусового ритму в пацієнтів. Проводили аналіз варіабельності серцевого ритму.

Статистичне оброблення даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel, SPSS та Statistica. Перевіряли дані на параме-

тричну та непараметричну приналежність та залежно від цього вираховували середнє статистичне значення і стандартну похибку або медіану й інтерквартильний розмах.

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти всіх трьох досліджуваних груп з порушеннями ритму серця мали середню тривалість АГ 3,9 року, проте найбільшою була II група пацієнтів, які мали найтривалішу АГ (4,6 року) та найдовшу середню тривалість зареєстрованого епізоду аритмії – 1,8 місяця. Пацієнти III групи були клінічно тяжчими, що можна пояснити несприятливими гемодинамічними порушеннями при ТП (табл. 1).

Як видно з табл. 1, в I та III групах переважали чоловіки, в II кількість чоловіків та жінок була однаковою. У цій же групі була найдовшою тривалість існування підтвердженої АГ.

Основними діагнозами в групах були: стабільна ішемічна хвороба серця без стенокардитичних проявів (ІХС), ГХ, міокардіофіброз (ймовірно, постзапального генезу внаслідок перенесених різних форм міокардиту) та переважно ендокринна метаболічна кардіоміопатія, які визначали за даними загальноклінічного обстеження, результатами спеціальних лабораторних і клінічних досліджень.

Дані, наведені на рис. 1, свідчать про те, що в I групі основним діагнозом є переважно АГ, а в III – ІХС ($p < 0,5$), і клінічний статус цих пацієнтів був найтяжчим, що пояснювалося більш вираженими проявами серцевої недостатності.

Однією з ознак системного запалення є активація прозапальних клітин крові, насамперед моноцитів, що продукують прозапальні цитокіни. У групах пацієнтів із порушеннями ритму виявлено статистично значущо вищу кількість проза-



Рис. 1. Питома вага основного захворювання серед пацієнтів обстежених груп. МКМП – метаболічна кардіоміопатія.

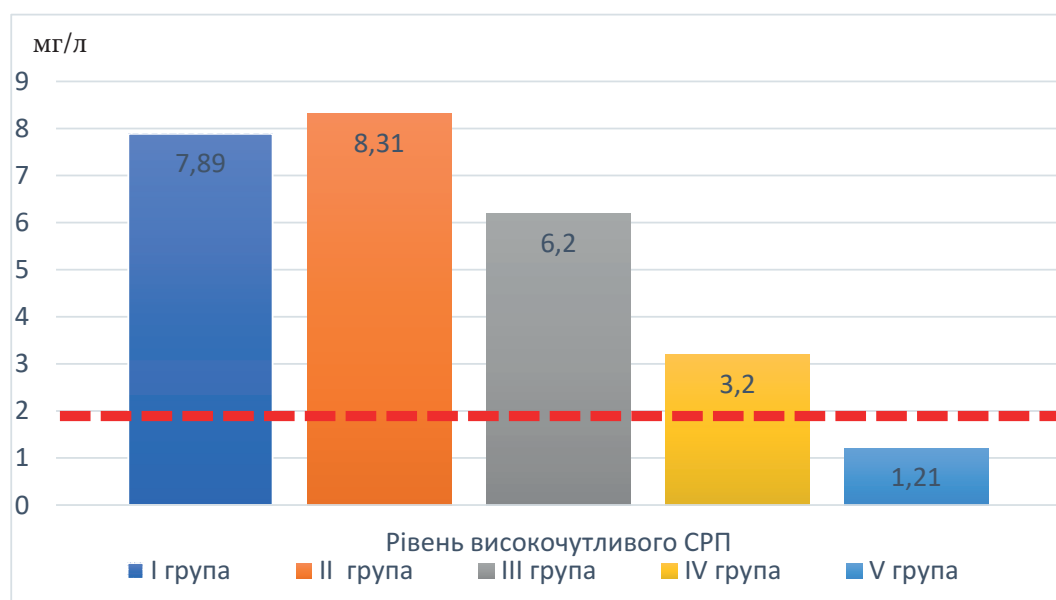


Рис. 2. Порівняння рівнів високочутливого С-реактивного протеїну в досліджуваних пацієнтів.

пальної проміжної субпопуляції моноцитів та знижений рівень патрульної субпопуляції моноцитів, які контролюють імунну реакцію. Ці дані описані нами в попередній роботі [14]. Активація моноцитів з продукцією ними прозапальних цитокінів призводить до підвищення концентрації С-РП у плазмі, що за даними літератури є ознакою активації системного запалення різної градації.

Ступінь вираження системного запалення визначали за рівнем високочутливого С-РП, який є показником інтенсивності системного запалення (рис. 2).

Як видно з рис. 2, у хворих з порушеннями ритму серця спостерігали ознаки активного сис-

темного запального процесу. Рівень високочутливого С-РП був значно підвищеним (у 6,7 раза) і становив $(8,31 \pm 0,42)$ проти $(1,25 \pm 0,01)$ мг/л у нормі ($p < 0,001$). У групі з персистентною формою ФП вміст С-РП був вищий, ніж у групі з пароксизмальною формою ФП, на 8,5 %, хоча різниця між групами була статистично незначущою. Незважаючи на те, що пацієнти III групи мали найбільший індекс маси тіла ($31,7 \text{ кг/м}^2$), рівень С-РП у цій групі становив 6,2 мг/мл та був нижчий, ніж у I та II ($7,89$ та $8,31$ мг/л відповідно), ця різниця не є статистично значущою. Проведення додаткового кореляційного аналізу теж свідчило про відсутність лінійної залежності між показни-

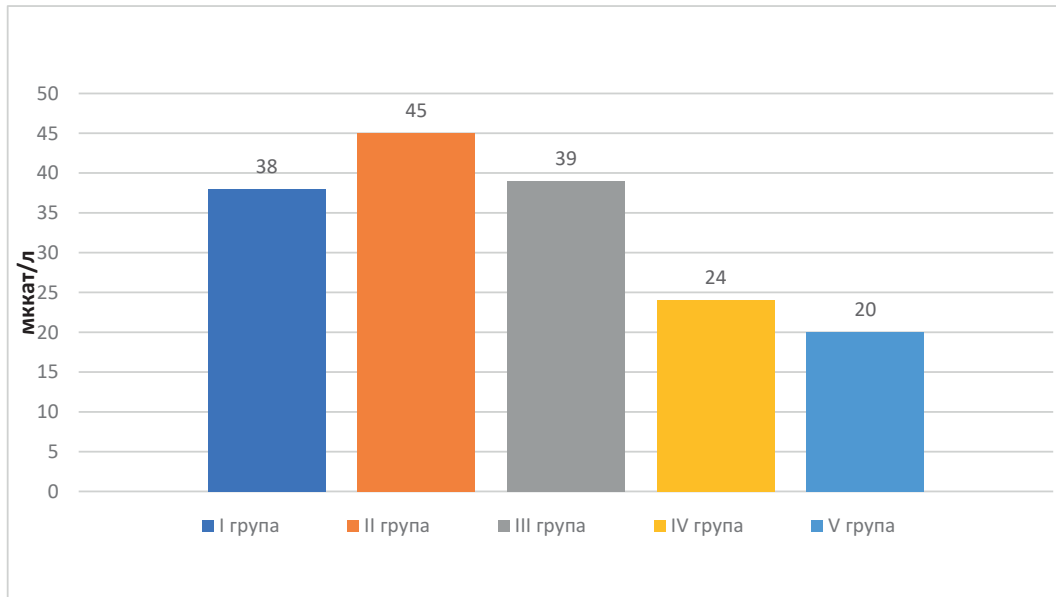


Рис. 3. Активність ангіотензинперетворювального ферменту в досліджуваних групах ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем С-реактивного протеїну

I група	II група	III група	IV група	V група
31 (88 %)	30 (78 %)	25 (83 %)	3 (13 %)	1 (4,7 %)
86 (83 %)			4 (9 %)	

ками індексу маси тіла та рівнем С-РП (коефіцієнт кореляції $r=0,1$, $p=0,42$).

Активність АПФ у плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп показано на *рис. 3*.

Активність АПФ у плазмі крові досліджуваних хворих була статистично значущо підвищеною, оскільки рівень АПФ становив ($45,10 \pm 2,26$) мккат/л і перевищував нормативне значення на 180 %. У групах пацієнтів з порушеннями ритму показник концентрації АПФ був суттєво вищим, у II групі майже вдвічі, ніж в осіб контрольних груп.

Усі досліджувані пацієнти з порушеннями ритму та без аритмій були поділені на групи залежно від підвищених та нормальних значень високочутливого С-РП та активності АПФ. Загальна кількість пацієнтів з аритміями – 103; без порушень ритму – 44.

Як видно з *табл. 2*, у 86 (83 %) пацієнтів із порушеннями ритму спостерігали істотне підвищення рівня С-РП. У I групі був 31 (88 %) пацієнт з підвищеним С-РП, у II – 30 (78 %), у III – 25 (83 %) пацієнтів. А серед пацієнтів з АГ без порушень ритму та відносно здорових осіб пацієнтів було лише 4 (9 %) пацієнти з підвищеним рівнем висо-

кочутливого С-РП. При порівнянні показників цих груп виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,0005$). У I групі із середнім індексом маси тіла $26,4 \text{ кг/м}^2$ підвищений рівень С-РП був у 88 % пацієнтів, що також може свідчити про те, що активація системного запалення пов'язана не лише зі збільшенням маси тіла, підтвердженням чого є відсутність кореляційного зв'язку між цими показниками.

Також порівнювали групи пацієнтів залежно від рівня АПФ (*табл. 3*).

При оцінюванні активності АПФ у більшій частині пацієнтів з досліджуваними аритміями спостерігали його підвищення: у 82 проти 27 % серед пацієнтів груп порівняння. Це були 85 пацієнтів зі 103 та 12 пацієнтів із 44 ($p < 0,05$).

Основні дані пацієнтів I–III груп, зареєстровані за допомогою холтерівського моніторингування ЕКГ (моніторингування проводили в момент наявності синусового ритму, оскільки всім пацієнтам під час перебування в стаціонарі протягом перших 3–5 днів госпіталізації відновлювали ритм), представлені в *табл. 4*. Моніторингування виконували на 3-тю добу після кардіоверсії, коли пацієнт частково розширював руховий режим.

Таблиця 3

Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем ангіотензинперетворювального ферменту

I група	II група	III група	IV група	V група
30 (85 %)	31 (81 %)	24 (80 %)	10 (43 %)	2 (9,5 %)
	85 (82 %)		12 (27 %)	

Таблиця 4

Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у групах пацієнтів із порушеннями ритму серця

Показник	I група	II група	III група	IV група	V група
Тип запуску аритмії	Адренергічний	Адренергічний	Адренергічний	–	–
SDNN, мс	106,0±4,2	112,0±5,1	104,0±4,6	122,0±3,8	134,0±3,6
Середня ЧСС за 1 хв	76,0±8,8	76,00±4,99	81,0±4,5	72,0±3,8	69,0±6,7
Максимальна ЧСС за 1 хв	106,0±7,9	97,00±6,27	104,0±8,3	118,0±4,1	124,0±7,2

SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 5

Порівняння даних холтерівського моніторингу ЕКГ пацієнтів залежно від рівня С-реактивного протеїну

Показник	С-РП підвищений	С-РП норма	p
ЧСС середня за 1 хв	80 [76,8–83,2]	74,3 [72,1–79,2]	0,042
ЧСС максимальна за 1 хв	109 [99–117]	106 [96,4–112,1]	0,08
SDNN, мс	112 [106,2–122,0]	104 [98,2–106,8]	0,048

С-РП – С-реактивний протеїн; ЧСС – частота скорочень серця; SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів.

Таблиця 6

Порівняння даних холтерівського моніторингу ЕКГ залежно від активності ангіотензинперетворювального ферменту

Показник	АПФ підвищений	АПФ норма	p
ЧСС середня за 1 хв	82 [78,5–87,1]	73,1 [71,7–78,4]	0,048
ЧСС максимальна за 1 хв	111 [98,3–119,5]	104 [95,8–114,3]	0,054
SDNN, мс	115 [108,4–124,2]	101 [97,1–108,8]	0,035

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; ЧСС – частота скорочень серця; SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів.

Як видно з *табл. 4*, в усіх пацієнтів із порушеннями ритму серця спостерігали гіперактивацію симпатoadреналової системи, оскільки є зниження показника SDNN. У всіх трьох групах пацієнтів переважав саме адренергічний тип запуску ФП. Лише один пацієнт з пароксизмальною формою ФП у I групі мав вагусний тип виникнення епізодів аритмії, але це не відобразилося на статистичній значущості даних.

Цікавим для нас стало порівняння цих показників залежно від рівнів С-РП та активності АПФ (*табл. 5*).

Виявлено статистично значущу відмінність показників середньої ЧСС за даними добового холтерівського моніторингу ЕКГ, яке проводили на час наявності синусового ритму, серед пацієнтів з ФП та ТП з підвищеним рівнем високочутливого С-РП порівняно з тими, в кого цей показник був у межах норми ($p=0,042$). При оцінюванні варіабельності серцевого ритму SDNN також був вищим у частини пацієнтів із підвищеним С-РП ($p=0,048$).

Відмінність між основними показниками холтерівського моніторингу ЕКГ була зареєстрована

і серед пацієнтів з підвищеним та нормальним рівнем активності АПФ (табл. 6).

Також статистично значущу різницю між показниками середньої ЧСС та SDNN і тенденцію до збільшення максимальної ЧСС було виявлено при аналізі даних холтеровського моніторингу ЕКГ та їх порівнянні в пацієнтів з підвищеною активністю АПФ у сироватці крові та тих, в кого цей показник був у межах норми.

ОБГОВОРЕННЯ

Активация РААС має електрофізіологічні впливи, що можуть запускати аритмію і безпосередньо викликати структурне ремоделювання передсердь, сприяючи виникненню ФП [15]. У закордонній літературі можна зустріти термін «ангіотензин II індукована фібриляція передсердь» [17].

На підставі багатьох рандомізованих досліджень (LIFE, VALUE, RALES, EPHEBUS) був введений термін «ап-стрім» («проти течії») терапія та виокремлені неантиаритмічні препарати з антиаритмічною дією. До них, зокрема, належать інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину II, які увійшли в щоденну практику лікаря як засоби з найефективнішим антигіпертензивним ефектом [5]. Механізм їх дії полягає саме в блокуванні системи РААС, що, крім антигіпертензивного ефекту, сповільнює утворення фіброзу в міокарді та попереджає і зменшує прогресування процесу ремоделювання як шлуночків, так і передсердь [18]. Результати дослідження свідчать про те, що в пацієнтів з порушеннями ритму серця, попри стандартну антигіпертензивну терапію та отримання (90 % пацієнтів) блокаторів РААС, відзначали більш виражену активацію РААС, ніж у відносно здорових осіб та пацієнтів з АГ. Більш виражена активація РААС у пацієнтів з аритміями може свідчити про розвиток морфологічного субстрату для формування аритмій.

Активация РААС сприяє додатковій активації симпатoadреналової системи, що збільшує ймовірність виникнення чергового епізоду аритмій. Цей та зворотний механізми були описані в роботі S.R. Goldsmith у пацієнтів із серцевою недостатністю [4]. Автор довів, що препарати, які блокують β -адренергічні рецептори, зменшують утворення АТ-II і антагонізують ефекти АТ-II та альдостерону, покращуючи прогноз перебігу цього патологічного стану. І навпаки, застосування інгібіторів РААС призводить до пригнічення активності симпатичної нервової системи.

Цей же механізм досліджували японські вчені у фокусі АГ. К. Tsuda стверджував, що ренін-ангіотензинова система мозку може бути пов'язана з активністю симпатичних нервів при підвищенні артеріального тиску. Вивільнення нейромедіаторів із симпатичних нервових закінчень може регулюватися пресинаптичними рецепторами, розташованими на нервових закінченнях. Зміни активності симпатичної нервової системи при гіпертензії можуть бути частково наслідком активації РААС [16].

Досліджено взаємозалежність між вираженістю аритмії у вигляді її форми та підвищеним рівнем С-РП. Доведено, що С-РП є незалежним предиктором інсульту в пацієнтів із ФП [2].

Відомо, що С-РП – це гострофазовий реактант, який традиційно використовується для виявлення запалення і визначення рівня його активності, саме тому виникла ідея проаналізувати його рівень у пацієнтів з ФП. Саме тому в дизайні більшості досліджень важливою умовою була наявність ізольованої ФП порівняно зі здоровими групами. Всебічно вивчено зв'язок між рівнем С-РП та ускладненнями після проведення кардіологічних оперативних втручань і ризиком розвитку ФП, рецидивів ФП після ізоляції легеневої вен, розвитку та важкості перебігу інсульту, розвитку кровотеч на тлі прийому антикоагулянтів [13].

Наші дані підтверджують суттєву роль системного запалення як одного з провідних патогенетичних механізмів розвитку аритмій. З іншого боку, ФП може також індукувати локальне запалення передсердь і підвищення рівня С-РП та цитокінів, що може бути причиною розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення регулювання судинного тону, які спостерігають при АГ [12].

АТ-II як кінцевий медіатор активації РААС посилює загибель клітин передсердь, що призводить до ФП. Крім того, РААС сприяє активації оксидантного стресу як у міокарді, так і в судинах при ФП, що теж призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресування АГ.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, оскільки результати більшості досліджень, які підтверджують наші дані, отримані на азіатській популяції, їх не можна абсолютно екстраполювати на українську популяцію, але з іншого боку, вони свідчать про універсальність знайдених патогенетичних механізмів. По-друге, дослідження проводили на базі одного центру, що, ймовірно, не відображає загальнопопуляційну ситуацію. По-третє, з дослідження не вилучали пацієнтів із можливими генетичними особливостями, оскільки таке дообстеження не виконувалося.

ВИСНОВКИ

1. Рівень високочутливого С-реактивного протеїну як маркера системного запалення в групах пацієнтів з аритміями вищий порівняно з таким у хворих на артеріальну гіпертензію без порушень ритму (83 % проти 9 %, $p < 0,005$), що свідчить про більшу інтенсивність системного запалення в пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь.

2. Активність ангіотензинперетворювального ферменту в сироватці крові перевищувала нормальне значення у 82 % пацієнтів з аритміями, тоді як у пацієнтів без порушень ритму підвищення цього показника відзначали тільки у 27 % пацієнтів

($p < 0,05$), що може свідчити про активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих із порушеннями ритму серця.

3. За даними холтерівського моніторингу ЕКГ, в пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь з підвищеними рівнями високочутливого С-реактивного протеїну та активністю ангіотензинперетворювального ферменту виявлено статистично значущу відмінність між показниками середньої частоти скорочень серця та стандартного відхилення NN-інтервалів, що свідчить про активацію симпатoadреналової системи при порушеннях ритму на тлі активації системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Derzhavna sluzhba statystyky/ <http://www.ukrstat.gov.ua/>. Ukrainian.
2. Bo Yu, Ping Yang, Xuebi Xu, Lufei Shao. C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. Bioscience Reports. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181135. <https://doi.org/10.1042/BSR20181135>
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021 Feb;16(2):217-21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
4. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2004 Jul;1(2):45-50. <https://doi.org/10.1007/s11897-004-0024-5>
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G, Dilaveris P, Fauchier L, Filippatos G, Kalman J, Meir M, Lane D, Lebeau JP, Lettino M, Lip G, Pinto F, Thomas GN, Valgimigli M, Gelder I, Putte B, Watkins C. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 1 Feb;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
6. Jaberansari MT, Baxter GF, Muller CA, Latouf SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium. J Amer Coll Cardiol. 2001 1 June;37(7):1996-2001. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01232-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01232-3)
7. Koniari I, Artopoulou E, Mplani V, Mulita F, Alexopoulou E, Chourdakis E, Abo-Elseoud M, Tsigkas G, Panagiotopoulos I, Kounis N, Velissaris D. Atrial fibrillation in heart failure patients: An update on renin-angiotensin-aldosterone system pathway blockade as a therapeutic and prevention target. Cardiol J. 2023;30(2):312-26. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0061>
8. Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. J Amer Heart Ass. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011006>
9. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Recent Advances Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension. 2017;70:854-61. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08934>
10. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Apr 17;49(15):1642-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.042>
11. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, et al. The Prognostic Value of High Sensitivity C-Reactive Protein in a Multi-Ethnic Population After More Than 10 Years of Follow-Up: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Int J Cardiol. 2018 Aug 1;264:158-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.027>
12. Nso N, Bookani KR, Metzl M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. J Arrhythm. 2020 Dec 23;37(1):1-10. <https://doi.org/10.1002/joa3.12473>
13. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. Circulation Res. 2018;122(2):352-68. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311402>
14. Talaieva T, Sychov O, Marchenko O, Tretyak I, et al. Subpopulations of lymphocytes and monocytes in blood of patients with atrial fibrillation or atrial flutter associated with hypertension. Cell and Organ Transplantation. 2022;10(2):74-9. <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.141>
15. Tetsuji Shinohara, Naohiko Takahashi. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Bleeding Events in Atrial Fibrillation Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants. Circulation J. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0061>

16. Tsuda K. Renin-Angiotensin system and sympathetic neurotransmitter release in the central nervous system of hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:474870. <https://doi.org/10.1155/2012/474870>
17. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, et al. Mice with Cardiac-Restricted Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Have Atrial Enlargement, Cardiac Arrhythmia, and Sudden Death. *Amer J Pathology*. 165(3):1019-32. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63363-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63363-9)
18. Xue-Dong Wang, Jing Liu, Yu-Chen Zhang, et al. Correlation between the elevated uric acid levels and circulating renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diagnosis and Therapy*. 2021 Feb;11(1):50-5. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-830>
19. Zhixiang Yu, Dong Zhang, Qiuhue Ji, et al. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents and cures atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 7;100(18):e25559. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025559>

Analysis of the systemic inflammation and the renin-angiotensin system activity in patients with arrhythmias

O.Ya. Marchenko

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

The aim –to compare the systemic inflammation activity and the state of renin-angiotensin system in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation and flutter that are associated to arterial hypertension and their effect on sympathetic nervous system activation.

Materials and methods. 147 patients were involved into the study. 103 of them had rhythm disorders. Patients with arrhythmias were divided into three main groups depending on the form and type of arrhythmia. Control groups included patients with arterial hypertension, but without studied arrhythmias, and practically healthy people. The activity of systemic inflammation was determined by the level of highly sensitive C-reactive protein in blood serum. Expression of the renin-angiotensin system activity – according to the angiotensin-converting enzyme activity. Patients underwent Holter electrocardiogram monitoring to register the heart rhythm and it's variability.

Results. Among patients with rhythm disorders, statistically higher levels of CRP and ACE were recorded compared to patients of control groups. The highest rates were in the group of patients with a persistent form of atrial fibrillation. According to the results of the Holter ECG, a significant mathematical difference was recorded between the average heart rate and SDNN in patients with arrhythmias and a tendency to increase the maximum heart rate.

Conclusions. It was detected that in patients with atrial fibrillation and flutter on the background of arterial hypertension, compared to patients with hypertension without rhythm disturbances or healthy people, there is a higher intensity of systemic inflammation and increased activity of the renin-angiotensin system and, as a result, activation of the sympathoadrenal system.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, systemic inflammation, renin-angiotensin system.

УДК 616.98-008.9:616-053

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.4553>

Вплив перенесеного COVID-19 на основні чинники кардіоваскулярного ризику в осіб різного віку

В.П. Чижова, О.А. Галушко, Є.Д. Осьмак, Т.І. Ковтонюк, І.А. Самоць, А.М. Устименко, Б.М. Маньковський

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

Мета роботи – з'ясувати вплив SARS-CoV-2 на розвиток метаболічних порушень в осіб середнього та похилого віку в період від 1 до 3 міс після перенесеної хвороби COVID-19.

Матеріали і методи. Залученим у дослідження особам проводили антропометричні вимірювання, капіляроскопію, агрегатометрію, стандартний глюкозотолерантний тест із визначенням показника інсулінорезистентності (НОМА-IR) та функціональної активності β-клітин підшлункової залози, визначали показники ліпідного спектра сироватки крові та оцінювали індекси ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету.

Результати та обговорення. Показано зростання показників серцево-судинного ризику (індекси Castelli, Boizel, SCORE-2) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу після перенесеного COVID-19. Дуже високий показник кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE-2 визначений в осіб старшої вікової групи, особливо в тих, хто перехворів на COVID-19. Концентрація глюкози та інсуліну після перенесеного COVID-19 в осіб середнього віку вища, ніж в осіб без COVID-19, в анамнезі, супроводжується зростанням функціональної активності β-клітин, що свідчить про значне напруження острівцевого апарата підшлункової залози, ймовірно, компенсаторне. В осіб похилого віку, навпаки, виявлено знижений функціональний резерв β-клітин острівцевого апарата підшлункової залози, що, ймовірно, й обумовлює у них високий ризик ЦД 2-го типу в найближчі 10 років за шкалою FINDRISK. У осіб, які перехворіли на COVID-19, відзначено зростання агрегаційної здатності тромбоцитів і зміни характеру кровоплину на рівні мікроциркуляторної ланки системи кровообігу.

Висновки. Особи, які перехворіли на COVID-19, мають вищі показники кардіоваскулярного ризику – Castelli, Boizel, SCORE-2 та ЦД 2-го типу. В осіб середнього віку вже наявні переддіабетичні порушення, які характеризуються не лише гіперглікемією, а й супроводжуються гіперінсулінемією з інсулінорезистентністю на тлі збільшення функціональної активності острівцевого апарата підшлункової залози. В осіб похилого віку гіперглікемія супроводжується зниженням функціональної активності острівцевого апарата підшлункової залози зі зменшенням продукції інсуліну та гіперглікемією. Імовірно, SARS-CoV-2 є тригером маніфестації захворювання, особливо в осіб похилого віку.

Ключові слова: COVID-19, метаболічний синдром, агрегатометрія, капіляроскопія, індекс Boizel, індекс Castelli, шкала SCORE-2.

Чижова Валентина Петрівна, д. мед. н., головн. наук. співр. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, лікар-терапевт загальнотерапевтичного відділення
ORCID ID: 0000-0002-2282-2975
E-mail: vchizhova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 10 грудня 2024 року

Chyzhova Valentyna P., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-2282-2975
E-mail: vchizhova@ukr.net

Received 10.12.2024

Хвороба COVID-19 (CoronaVirus Disease-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, – найбільша епідеміологічна та клініко-соціальна проблема сьогодення [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я 11 березня 2020 року оголосила про пандемію COVID-19 [2]. Поширення пандемії коронавірусу SARS-CoV-2 спричинило велику кількість летальних випадків у всьому світі, більшість з яких – в осіб похилого віку. В осіб понад 70 років поєднання COVID-19 із серцево-судинними захворюваннями є незалежним предиктором несприятливого перебігу та прогнозу, особливо в поєднанні з артеріальною гіпертензією [3].

Найімовірніше, це пов'язано з тим, що при COVID-19 інфікуються клітини, здатні зв'язуватися з ендотеліальним рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2), який експресується в епітеліальних клітинах легенів, кишківника, а також у клітинах ендотелію, кардіоміоцитах, клітинах каналців нирок, нейронах, альвеолярних моноцитах та макрофагах [4]. Зв'язування SARS-CoV-2 з АПФ-2 призводить до зниження його активності. Вірус використовує рецептор АПФ-2 для проникнення у клітину, після чого викликає її пошкодження або загибель. З іншого боку, АПФ-2 бере участь у регуляції зворотного зв'язку системи ренін-ангіотензин, протидіючи АПФ-1-залежній продукції ангіотензину II, надлишок якого призводить до звуження судин, прозапального та окиснювального ефектів [5]. Висока експресія АПФ-2 відзначається не тільки в слизових верхніх дихальних шляхів, альвеолярних клітинах типу 2 [6, 7], а й у кардіоміоцитах, проксимальних ниркових каналцях, печінки, епітелії товстої кишки і в підшлунковій залозі [8]. Зниження експресії АПФ-2 на поверхні β -клітин після проникнення в них SARS-CoV-2 може призвести до зниження функціональної активності β -клітин і недостатності інсуліну [9]. Вплив SARS-CoV-2 на панкреатичні β -клітини в наш час вивчено недостатньо.

Наведені вище дані свідчать про відсутність комплексних досліджень у пацієнтів із COVID-19.

Мета роботи – з'ясувати вплив SARS-CoV-2 на розвиток метаболічних порушень в осіб середнього та похилого віку в період від 1 до 3 міс після перенесеної хвороби COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було організоване та проведене згідно з програмою обстеження хворих, розробленою відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Згоду на участь у дослідженні пацієнт підтверджу-

вав підписом у формі інформованої згоди (програма обстеження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди розглянуті й ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» 12.04.2020 (протокол № 4).

Дослідження базується на результатах обстеження 46 осіб різного віку.

Групу обстежених, які перенесли COVID-19, становили 20 осіб. У 8 із 10 осіб віком 40–59 років і в усіх 10 осіб віком понад 60 років був важкий перебіг захворювання і попереднє стаціонарне лікування. Верифікація SARS-CoV-2 була проведена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Група контролю представлена 26 особами, які не хворіли на COVID-19 і мали негативний тест ПЛР на момент обстеження. Серед них 10 осіб були віком 40–59 років та 16 осіб – віком 60 років і більше.

Обстежені обох груп мали фактори серцево-судинного ризику та ознаки метаболічного синдрому (МС). Критеріями МС згідно з АТР III [10] були: окружність талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків і $1,29$ ммоль/л у жінок; тригліцериди (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень артеріального тиску $\geq 130/85$ мм рт. ст.; рівень глюкози натще $\geq 6,1$ ммоль/л.

Антропометричні вимірювання охоплювали визначення маси тіла (в кг), зросту (в см), індексу маси тіла (ІМТ, в $\text{кг}/\text{м}^2$), окружність талії (ОТ, в см), окружність стегон (ОС, в см). Відношення ОТ до ОС у чоловіків більше ніж 0,95, а в жінок більше ніж 0,85 свідчить про патологічне відкладення жиру в абдомінальній ділянці.

Порушення вуглеводного обміну виявляли або підтверджували при проведенні стандартного глюкозотолерантного тесту (СГТТ) за критеріями ВООЗ (WHO Consultation, 1999) та діагностичними критеріями Американської діабетологічної асоціації (АДА, American Diabetes Association/ADA) 1997, 2016, 2023 років [11].

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою [12]:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{Вміст глюкози плазми натще, ммоль/л} \times \text{Вміст інсуліну плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Визначали також індекс функціональної активності β -клітин підшлункової залози (ФАБ) за формулою, запропонованою D.M. Matthews і співавторами [13]:

$$\text{ФАБ} = 20 \times \text{ІРІ плазми (мкОД/мл)} / (\text{Глікемія натще (ммоль/л)} - 3,5).$$

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПВЩ,

Таблиця 1

Антропометричні показники в групах обстежених хворих із метаболічним синдромом, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	ОТ/ОС	ІМТ, кг/м ²
МС без COVID-19	45–59 років	0,90±0,04	30,80±1,25
	≥ 60 років	0,89±0,02	28,93±0,85
МС та COVID-19	45–59 років	0,94±0,05	34,13±0,97
	≥ 60 років	0,94±0,03	30,46±1,16*

* Показник статистично значуще відрізняється від такого в осіб віком 45–59 років з МС, які перенесли COVID-19 ($p < 0,05$). ОТ – окружність талії; ОС – окружність стегон; ІМТ – індекс маси тіла; МС – метаболічний синдром.

холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ТГ у сироватці венозної крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі Autolab (Boehringer Mannheim) з використанням реагентів компанії BIO SYSTEMS (Іспанія). Рівні ЗХС і ТГ визначали ферментативно-колориметричним методом, ХС ЛПВЩ – методом преципітації з фосфорновольфрамисловою кислотою, вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда [14]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2), \text{ ммоль/л.}$$

Індекс атерогенності вираховувався як відношення ЗХС до ХС ЛПВЩ.

Щоб визначити ризик розвитку серцево-судинних захворювань, розраховували показник серцево-судинного ризику – індекс Castelli, як відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ, та описане Boizel відношення ТГ до ХС ЛПВЩ > 3, що також корелює з розвитком гострих коронарних ускладнень, а також використовувалась оновлена шкала SCORE-2 [15, 16].

Склад тілобудови визначали, використовуючи апарат OMRON.

Вивчали мікроциркуляцію нігтьового ложа з подальшою обробкою отриманих записів у режимі стоп-кадр із морфометричною оцінкою.

Стан судинно-тромбоцитарного гемостазу оцінювали за результатами вивчення агрегаційної активності тромбоцитів на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA (Біола) турбідиметричним методом. Забір крові для проведення дослідження проводили в силіконову пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію в об'ємному співвідношенні 1:9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці становила 0,38 %). Використовували плазму, багату на тромбоцити. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів за кривими світлопропускання. Як індуктори використовували АДФ у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л.

Характер розподілу отриманих варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію

Shapiro – Wilk W (Шапіро – Вілка W тест), який засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. Для статистичного опрацювання отриманих даних застосовані такі методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$); проведення оцінки значущості різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стьюдента. Щоб порівняти частоту виявлення якісних показників, застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса.

РЕЗУЛЬТАТИ

У залучених у дослідження осіб показники загального аналізу крові, які б свідчили про наявність запалення, були без патологічних змін, що можна пояснити проведенням обстеження в період від 1 до 3 місяців після гострого COVID-19. За результатами стандартної ЕКГ обстежені не мали органічної кардіальної патології, порушення ритму та провідності.

Усі мали надлишкову масу тіла або ожиріння І ступеня: показник ІМТ не перевищував 34,9 кг/м² (табл. 1).

В осіб старшої вікової групи після перенесеного COVID-19 визначено тенденцію до підвищення концентрації ЗХС і ТГ у сироватці крові порівняно з підгрупою осіб такого ж віку без COVID-19 в анамнезі (табл. 2).

Аналіз даних табл. 2 показує, що у всіх обстежених осіб спостерігали підвищений (> 3) показник серцево-судинного ризику (індекс Castelli), що набуває максимального значення в групі осіб віком 40–59 років після перенесеного COVID-19, і значущо вищий індекс Boizel, який, однак, лишається в межах референтних значень. Імовірно, це можна пояснити тим, що в осіб середнього віку невчасно проводиться стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень та корекція модифікованих факторів ризику (надлишкова маса тіла, ожиріння, переддіабет тощо).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра сироватки крові в групах хворих із метаболічним синдромом, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Індекс атерогенності	Індекс Castelli (ЗХС/ХС ЛПВЩ)	Індекс Boizel (ТГ/ХС ЛПВЩ)
МС без COVID-19	45–59 років	5,26±0,36	0,97±0,21	1,67±0,08	3,17±0,34	2,19±0,38	3,20±0,38	0,60±0,17
	≥ 60 років	5,56±0,30	1,07±0,10	1,54±0,05	3,45±0,28	2,57±0,19	3,33±0,30	0,75±0,08
МС та COVID-19	45–59 років	5,53±0,32	1,37±0,19	1,38±0,12	3,54±0,33	3,12±0,44	4,13±0,44	1,23±0,15*
	≥ 60 років	5,99±0,79	1,99±0,08	1,64±0,20	3,46±0,60	2,82±0,78	3,83±0,78	1,42±0,84*

* Показник статистично значуще відрізняється від такого в підгрупі осіб такого ж віку без COVID-19 ($p < 0,05$). ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; МС – метаболічний синдром.

Цей факт також свідчить про високий кардіо-васкулярний ризик в осіб з МС, особливо в осіб середнього віку. Цю тенденцію підтверджує показник оцінки кардіоваскулярного ризику за оновленою шкалою SCORE-2. За показниками віку, середнього артеріального тиску, виміряного амбулаторно, та показником ХС не-ЛПВЩ, який дорівнює різниці між рівнем ЗХС та ХС ЛПВЩ, визначали індивідуальні ризики в кожного обстеженого та в різних вікових групах (табл. 3).

Дуже високий показник кардіоваскулярного ризику виявляли в осіб старшої вікової групи, зокрема в тих, хто перехворів на COVID-19.

Оскільки високий кардіоваскулярний ризик асоціюється з ІР та порушенням вуглеводного обміну, було проведено анкетування для визначення ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом наступних 10 років (шкала FINDRISK).

В осіб віком 40–59 років без COVID-19 в анамнезі загальна кількість балів становила $13,80 \pm 1,93$, а в підгрупі з перенесеним COVID-19 – $17,50 \pm 1,19$; в осіб віком 60 років і більше – відповідно $14,38 \pm 1,52$ та $17,50 \pm 1,19$.

Показник ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом наступних 10 років за шкалою FINDRISK

тісно і статистично значущо корелює з показником ІМТ ($r=0,58$; $p < 0,05$), вмістом жиру ($r=0,56$; $p < 0,05$) та м'язовою частиною тілобудови ($r=-0,55$; $p < 0,05$), а також із показниками ліпідного спектра: із ЗХС ($r=0,48$; $p < 0,05$), ТГ ($r=0,62$; $p < 0,05$) та ХС ЛПВЩ ($r=-0,49$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,62$; $p < 0,05$) та показниками кардіоваскулярного ризику – Castelli ($r=0,65$; $p < 0,05$) та Boizel ($r=0,62$; $p < 0,05$).

Відомо, що перебіг COVID-19 може викликати появу або прогресування розвитку вже наявних порушень вуглеводного обміну. З огляду на це визначали концентрацію інсуліну в плазмі крові натще, а концентрацію глюкози в плазмі крові як натще, так і через 30, 60 та 120 хв СГТТ.

Також розраховували індекс НОМА-IR та індекс функціональної активності β -клітин (ФАБ) острівцевого апарата підшлункової залози (табл. 4).

Отже, концентрація глюкози після перенесеного COVID-19 має тенденцію до зростання ($p=0,056$) в осіб середнього віку, а концентрація інсуліну в них майже вдвічі вища ($p < 0,05$), ніж в осіб без COVID-19 в анамнезі. Унаслідок цього у них високий індекс ІР порівняно з обстеженими без COVID-19, а функціональна активність

Таблиця 3

Показник кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE-2 залежно від віку та статусу COVID-19, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	ХС не-ЛПВЩ	Серцево-судинний ризик
МС без COVID-19	45–59 років	3,60±0,44	3,67±0,33
	≥ 60 років	4,27±0,32	17,00±2,37*
МС та COVID-19	45–59 років	4,15±0,34	3,00±0,84
	≥ 60 років	4,35±0,87	21,60±4,43*

* Показник статистично значуще відрізняється від такого в осіб 45–59 років тієї ж групи ($p < 0,05$). ХС не-ЛПВЩ – холестерин не ліпопротеїнів високої щільності; МС – метаболічний синдром.

Таблиця 4

Показники вуглеводного обміну в групах обстежених із метаболічним синдромом, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	Концентрація глюкози в плазмі натще, ммоль/л	Концентрація інсуліну в плазмі натще, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR	Індекс ФАБ, %	Концентрація глюкози при СГТТ, ммоль/л		
						через 30 хв	через 60 хв	через 120 хв
МС без COVID-19	45–59 років	5,45±0,11	9,82±2,85	2,39±0,70	100,15±28,11	9,73±0,93	11,77±1,34	8,97±0,99
	≥ 60 років	5,66±0,21	12,60±3,33	3,28±0,02	115,04±26,39	9,37±1,73	8,67±1,54	7,43±1,11
МС та COVID-19	45–59 років	6,19±0,25	25,04±3,66*	6,81±0,97*	194,95±32,71	10,63±0,50	10,18±0,68	9,28±1,12
	≥ 60 років	5,42±0,48	10,29±1,85#	2,35±0,66#	128,50±44,43	8,93±1,19	9,25±0,81	7,30±0,77

Показник статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняється від такого: * – в осіб такого ж віку без COVID-19; # – в осіб 45–59 років тієї ж групи. НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) – індекс інсулінорезистентності; ФАБ – індекс функціональної активності β -клітин підшлункової залози; СГТТ – стандартний глюкозотолерантний тест; МС – метаболічний синдром.

β -клітин на 82,8 % вища, ніж в осіб без COVID-19 в анамнезі, що свідчить про значне напруження острівцевого апарату підшлункової залози, ймовірно, компенсаторне.

В осіб віком 60 років і більше виявлено знижений функціональний резерв β -клітин острівцевого апарату підшлункової залози, що, ймовірно, і обумовлює у них високий ризик ЦД 2-го типу за шкалою FINDRISK в найближчі 10 років. Так, показник ризику за шкалою FINDRISK тісно пов'язаний із показником функціональної активності β -клітин ($r=0,98$; $p < 0,05$).

Показник концентрації інсуліну натще тісно пов'язаний із показниками ліпідного профілю: ТГ ($r=0,82$; $p < 0,05$) та ХС ЛПВЩ ($r=-0,84$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,62$; $p < 0,05$) та показником індексу Castelli ($r=0,83$; $p < 0,05$).

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну в осіб, які перенесли COVID-19, проаналізовано результати СГТТ. У всіх хворих

середнього віку виявлено порушення вуглеводного обміну, зокрема, у 2 осіб було діагностовано ЦД 2-го типу, у 8 осіб – поєднання підвищення глікемії натще (6,1–6,9 ммоль/л) та порушення толерантності до глюкози (глікемія через 120 хв СГТТ 7,8–11 ммоль/л). Серед 10 хворих віком 60 років і більше з перенесеним COVID-19 порушення вуглеводного обміну виявлені у шістьох (2 особи із ЦД 2-го типу та 4 особи із порушеною толерантністю до глюкози).

Відомо, що стан дисліпідемії та гіперглікемії асоціюється наявністю надлишкової маси тіла. При аналізі показників тілобудови виявлено, що загальне ожиріння поєднувалося з вісцеральним ожирінням (табл. 5). При цьому у хворих молодшої вікової групи, які перенесли COVID-19, спостерігали тенденцію до вищого відсотка вмісту жиру на фоні деякого зниження відсотка маси скелетних м'язів, а в осіб віком 60 років і більше ця тенденція не була виявлена.

Таблиця 5

Показники тілобудови в осіб різного віку з метаболічним синдромом залежно від статусу COVID-19, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	Частка жиру в організмі, %	Частка скелетних м'язів в організмі, %	Частка вісцерального жиру в організмі, %
МС без COVID-19	45–59 років	35,35±3,87	29,10±2,16	13,75±2,29
	≥ 60 років	36,65±3,17	27,62±1,52	11,62±0,90
МС та COVID-19	45–59 років	42,88±3,76	25,65±1,94	12,75±1,80
	≥ 60 років	35,26±5,33	28,12±2,35	13,80±1,02

МС – метаболічний синдром.

Таблиця 6

Показники агрегаційної здатності тромбоцитів в обстежених осіб, $M \pm m$

Клінічна група	Вік	Агрегаційна активність тромбоцитів, % опт. щільності		
		спонтанна	адреналін-індукована	АДФ-індукована
МС без COVID-19	45–59 років	1,87±0,20	61,10±4,33	62,03±3,96
	≥ 60 років	2,76±0,66	54,92±6,04	51,23±5,22
МС та COVID-19	45–59 років	2,15±0,31	54,74±4,86	57,54±7,14
	≥ 60 років	1,67±0,20	41,43±6,37	51,33±8,99

За умов наявності ознак МС (гіперглікемія, дисліпідемія, ожиріння) зростає тромбогенний потенціал крові (табл. 6). Так, при аналізі показників глікемії натще виявлено його тісний зв'язок із показником агрегаційної здатності тромбоцитів (АДФ-індукована агрегація тромбоцитів) – ($r=0,84$; $p<0,05$). Агрегаційна здатність тромбоцитів (див. табл. 6) також тісно корелює з показником ІМТ (спонтанна агрегація – $r=-0,92$; $p<0,05$) та показником ОТ/ОС (адреналін-індукована агрегація – $r=-0,86$; $p<0,05$).

Характерно, що за відсутності статистичної значущості різниці між показниками різних вікових груп чітко прослідковується тенденція: показники осіб середнього віку, що перехворіли на COVID-19, наближаються до показників осіб похилого віку, які не хворіли на COVID-19.

Крім того, в осіб, які перехворіли на COVID-19, змінюється характер кровоплину на рівні термінальної, мікроциркуляторної ланки системи

кровообігу (рис. 1–4). Ми оцінювали кровоплин при капіляроскопії нігтьового ложа ІV пальця кисті. Характерним для групи осіб старшого віку, які перехворіли на COVID-19, є збліднення капіляроскопічного фону поля зору, зменшення ступеня його прозорості (рис. 3, 4). Цей факт може свідчити про наявність підвищеної проникливості капілярної мембрани щодо білків плазми крові. Стає більш контрастованим малюнок підсосочкового венозного сплетіння внаслідок витончення епідермісу, екстравазати спостерігаються у 25 % обстежених. Цей феномен обумовлений виходом формених елементів крові за межі капілярних петель. У осіб, що перехворіли на COVID-19, незалежно від віку є виражений перикапілярний набряк, який у 98 % випадків унеможливує проведення морфометричних вимірювань. На фоні цих змін чітко простежується зменшення кількості функціональних капілярів в 1 мм^2 і збільшується відстань між капілярами. Якщо в осіб серед-

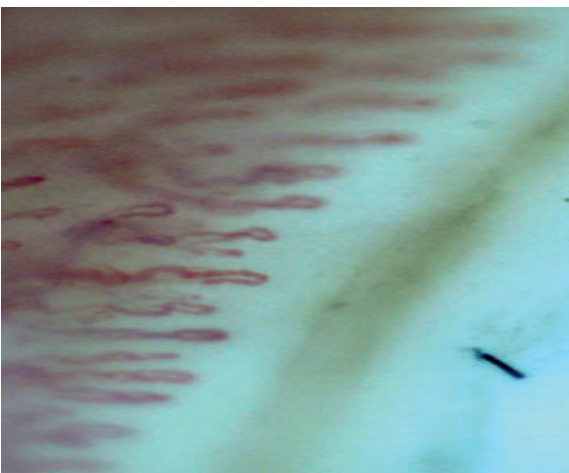


Рис. 1. Хворий М., 54 роки, з метаболічним синдромом, не хворів на COVID-19. В 1 мм^2 13 функціональних капілярів, кровоплин уповільнений, гомогенний, є ділянки з гомогенно-зернистим характером кровоплину. Відсутній перикапілярний набряк.

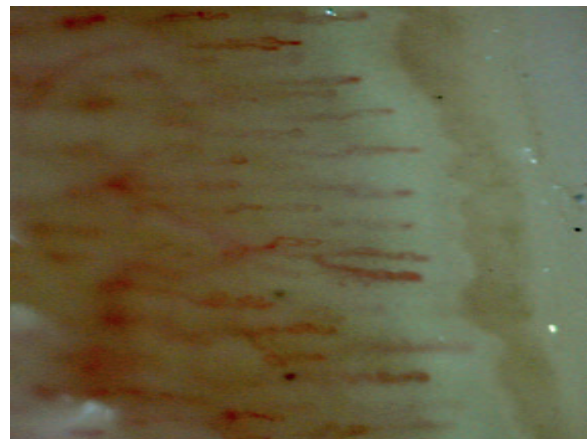


Рис. 2. Хворий К., 68 років, з метаболічним синдромом, не хворів на COVID-19. В 1 мм^2 10 функціональних капілярів, кровоплин гомогенно-зернистий, уповільнений, в артеріолах та капілярах спостерігається сладж-феномен. Різко виражений перикапілярний набряк.

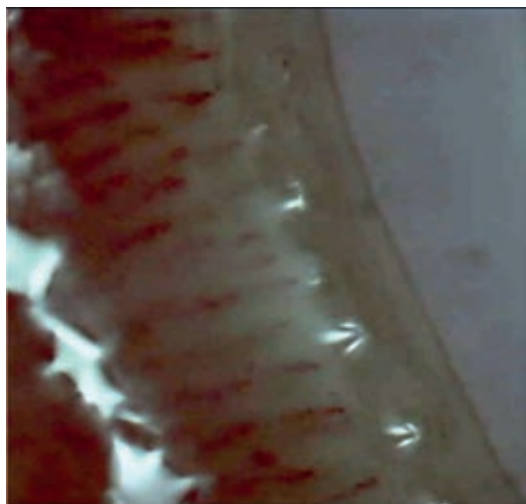


Рис. 3. Хворий З., 51 рік, з метаболічним синдромом, хворів на COVID-19. В 1 мм^2 різкий спазм капілярів, виражений перикапілярний набряк та збліднення фону, в полі зору 12 функціональних капілярів, кровоплин гомогенно-зернистий, уповільнений, в артеріолах та капілярах спостерігається сладж-феномен з елементами мікротромбозу.

нього віку цей показник дорівнює $8,00 \pm 1,00$, а в осіб похилого віку – $6,81 \pm 0,22$, то в осіб після COVID-19 – відповідно $5,67 \pm 0,33$ ($p < 0,05$) та $5,33 \pm 0,33$. Відзначається зменшення діаметра артеріальних браншів, виявляються зони, позбавлені капілярних петель – «поля плішивості», що пов'язано з повною облітерацією просвіту капілярів, що також сприяє збільшенню відстані між капілярними петлями. У хворих віком 60 років і більше превалює уповільнення швидкості капілярного кровоплину. У більшості хворих кровоплин мав гомогенно-зернистий характер із розвитком стазу, сладж-феномену і мікротромбозами з повним блокуванням кровоплину. В осіб середнього віку уповільнення швидкості кровоплину та наявність перикапілярного набряку спостерігаємо на тлі збереженої кількості функціональних капілярів при вираженому спазмі артеріальних браншів.

ОБГОВОРЕННЯ

За результатами цієї роботи можна стверджувати, що в осіб середнього віку зміни, що виникли після COVID-19, частіше супроводжуються високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу в найближчі 10 років (за опитувальником FINDRISK) та поєднуються із розвитком дисліпідемії та кардіо-

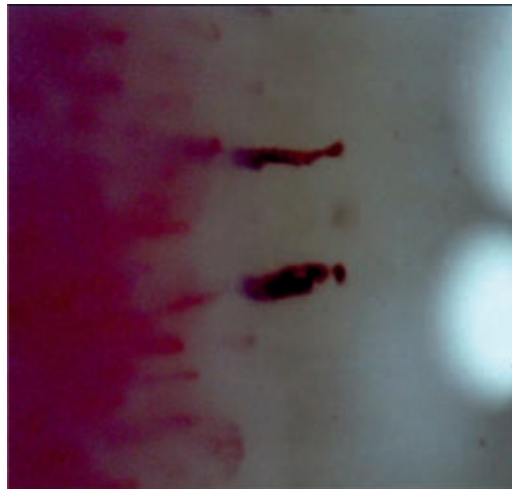


Рис. 4. Хворий Ш., 74 роки, з метаболічним синдромом похилого віку з МС, хворів на COVID-19. В 1 мм^2 визначається до 7 функціональних капілярів. Виразений периваскулярний набряк. Виразений спазм капілярів із зернистим, уповільненим кровоплином, визначається сладж-феномен. Тромбоутворення із блокадою кровоплину, екстравазати.

васкулярним ризиком. На цьому тлі розвиваються гіперінсулінемія та гіперглікемія натще в поєднанні з порушеною толерантністю до глюкози. Паралельно відбувається порушення мікроархітекτονіки периферійного судинного русла з підвищенням тромбогенного потенціалу крові, що призводить до мікротромбозів, інколи з повною блокадою периферійного кровоплину. Такі зміни можуть відігравати роль негативного фону для розвитку мікроангіопатії на фоні дисметаболических зрушень (переддіабету та ЦД 2-го типу), особливо в осіб віком 60 років і більше.

У теперішній час не проводяться проспективні дослідження щодо питання розвитку ЦД 2-го типу, викликаного SARS-CoV-2. Імовіріше, SARS-CoV-2 є тригером маніфестації захворювання, а не причиною його розвитку [9, 17–18].

Крім того, як одну з причин можна розглядати активацію ліполізу, внаслідок чого підвищується рівень вільних жирних кислот, що, з одного боку, веде до пригнічення аеробного окиснення глюкози з подальшою стимуляцією глюконеогенезу, з другого – до оксидативного стресу. Таким чином, можна припустити, що вплив SARS-CoV-2 на вуглеводний обмін визначається кількома можливими факторами: це і пряма цитотоксична дія на β -клітини панкреатичних острівців внаслідок реплікації вірусу, і опосередковане ушкодження β -клітин, пов'язане зі зниженням експресії АПФ-2

на їх поверхні, а також розвитком генералізовано-го запалення.

Відомо, що в структурі смертності людей похилого і старечого віку провідну роль відіграють кардіоваскулярні захворювання. Останнім часом, вагому частку негативного впливу додав вірус SARS-CoV-2 і викликана ним хвороба COVID-19. У роботі визначено взаємозв'язки кардіометаболічних, регуляторних, гемодинамічних, гемореологічних та мікроциркуляторних факторів ризику у хворих, які перенесли COVID-19. Отже, особи середнього віку з перенесеним COVID-19 в анамнезі мають вищі показники ІМТ, концентрації ЗХС і ТГ у сироватці крові, а також вищі показники кардіоваскулярного ризику – індекс Voizel та SCORE-2, особливо в групі осіб похилого віку. Перехворілі на COVID-19 особи мають також і вищий ризик розвитку ЦД 2-го типу в найближчі 10 років (за опитувальником FINDRISK) порівняно з особами, які не хворіли, що статистично значущо корелює з показником ІМТ і показниками ліпідного спектра: ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та показниками кардіоваскулярного ризику – Castelli, Voizel, SCORE-2. Імовірно, така тенденція свідчить про те, що SARS-CoV-2 може бути тригером маніфестації захворювання, а не причиною його розвитку. Такої думки дотримуються і деякі інші науковці [9]. Необхідно відзначити, що останні звіти вчених-дослідників із Китаю демонструють не тільки

розвиток гіперглікемії на тлі захворювання, а й підвищений рівень глікемії та гіперкоагуляцію у багатьох пацієнтів без ЦД в анамнезі [19].

ВИСНОВКИ

В осіб середнього віку наявні переддіабетичні порушення характеризуються не лише гіперглікемією, а й супроводжуються гіперінсулінемією з інсулінорезистентністю на тлі збільшення функціональної активності острівцевого апарата підшлункової залози. В осіб похилого віку цукровий діабет 2-го типу та переддіабет супроводжуються зниженням функціональної активності острівцевого апарата підшлункової залози зі зменшенням продукції інсуліну та гіперглікемією. Виявлена тенденція впливу вірусу SARS-CoV-2 на основні чинники кардіоваскулярного ризику в пацієнтів після перенесеного COVID-19 визначає необхідність подальших досліджень та розробки оптимізованої фармакологічної корекції.

Перспектива подальших досліджень

Розуміння патогенетичних причинно-наслідкових зв'язків при перенесеному COVID-19 дозволить проводити оптимальну медикаментозну корекцію виявлених модифікованих факторів ризику кардіометаболічних ускладнень.

Фінансування та конфлікт інтересів

Робота виконана в межах наукового дослідження «Роль метаболічних порушень та поведінкових предикторів у розвитку та прогресуванні церебро-кардіальної патології у осіб старше 60 років» (номер держреєстрації 0120U102579), яке фінансується НАМН України. Відсутній жодний конфлікт інтересів, який міг би стати причиною упередженості дослідження; фінансового чи іншого потенційного конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, написання статті – Б.М., О.Г., В.Ч., Т.К.; збір даних – Б.М., О.Г., В.Ч., Є.О., Т.К.; аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті – Б.М., О.Г., В.Ч., Є.О., Т.К., І.С., А.У.; редагування статті – Б.М., О.Г., В.Ч., Т.К., І.С.

Література

1. Vasapollo IB, Valensise H, Pierangela T. SARS-CoV-2, endothelial dysfunction, and the renin-angiotensin system (RAS): A potentially dangerous triad for the development of preeclampsia. *Reprod Med.* 2021;2(2):95-106. <https://doi.org/10.3390/reprodmed2020010>
2. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
4. Saxena SK, Kumar S, Maurya VK, Sharma R, Dandu HR, Bhatt MLB. Current information on the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 2020;1-8. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_1
5. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol.* 2020;47:107-228. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228>
6. Xin Z, Ke C, Jiawei Z, Peiyi H, Jie H, Zeguangu H. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

7. Hao X, Liang Z, Jiabin D, Jiakuan P, Hongxia D, Xin Z, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
8. Rabi F, Al Zoubi M, Kasasbeh G, Salameh D, Al-Nasser A. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020;9(3):231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
9. Chee YJ, Ng SJ, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S20-S21. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
12. McAuley KA, Williams SM, Mann JI. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24:460-4. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.460>
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
15. Duarte BG, Gínez IZ, Duarte RG, Rasgado ET, Vivanco GR, Fuentes RP. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):152-8. PMID: 28474700
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3209-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
17. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(4):366-73. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.002>
18. Chee YJ, Ng SJ, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108-66. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
19. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108214. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>

Impact of transmitted COVID-19 on the main cardiovascular risk factors in people of different ages

V.P. Chyzhova, O.A. Halushko, Ye.D. Osmak, T.I. Kovtonyuk, I.A. Samots, A.M. Ustyomenko, B.M. Mankovsky

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to clarify the impact of SARS-CoV-2 on the development of metabolic disorders in middle-aged and elderly people in the period from 1 to 3 months after suffering from the disease of COVID-19.

Materials and methods. All of included in our study people was divided anthropometric measurements, capillaroscopy, aggregometry, a standard glucose-tolerance test with determination of the index of insulin resistance and functional activity of β -cells of the pancreas, parameters of the lipid spectrum of blood serum were determined and risk indices of cardiovascular diseases and diabetes were assessed too.

Results and discussion. Ours results showed an increase in cardiovascular risk indicators (Castelli, Boizel, SCORE-2 indices) and type 2 diabetes after COVID-19 disease. A very high index of cardiovascular risk according to the SCORE-2 scale was determined in the older age group, especially in those who were illness with COVID-19. The glucose concentration and insulin after the COVID-19 disease in middle-aged persons is higher than in persons without a history of COVID-19, accompanied by an increase in the functional activity of β -cells, which indicates a significant stress on the islet apparatus of the pancreas, presumably compensatory. On the contrary, in the elderly, a reduced functional reserve of β -cells of the islet apparatus of the pancreas was found, which probably determines their high risk of type 2 diabetes in the next 10 years according to the FINDRISK scale. An increase in the aggregation ability of platelets and changes in the nature of blood flow at the level of the microcirculatory link of the circulatory system were noted in persons who contracted COVID-19.

Conclusions. Individuals with COVID-19 have higher cardiovascular risk score – Castelli, Boizel, SCORE-2, and type 2 diabetes. Middle-aged people already have prediabetic disorders, which are characterized not only by hyperglycemia, but also accompanied by hyperinsulinemia with insulin resistance against the background of increased functional activity of the islet apparatus of the pancreas. In the elderly, hyperglycemia is accompanied by a decrease in the functional activity of the islet apparatus of the pancreas with a decrease in insulin production and hyperglycemia. Probably, SARS-CoV-2 acts as a trigger for the manifestation of the disease, especially in the group of elderly people.

Key words: COVID-19, metabolic syndrome, aggregometry, capillaroscopy, Boizel index, Castelli index, SCORE-2 scale.

УДК 616.12-008.46:616.126.4-092

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.5463>

Патогенетичні механізми розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь

Є.О. Перепека, В.В. Лазоришинець

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

Вивчення патогенезу та патоморфології кардіофіброзу відносять до важливих проблем сучасної кардіології. В оглядовій роботі представлені дані про різні етапи розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь (ФП). Її суттєва перевага полягає в дослідженні молекулярних механізмів виникнення зазначеного захворювання від початкових до завершальних її етапів. Встановлено, що суттєву роль у патогенезі кардіофіброзу відіграє ціла низка активованих внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і профібротичних чинників. Їх взаємодія призводить до індукції та прогресування цього патологічного процесу. В роботі докладно та послідовно розглянуто також цитологічні аспекти кардіофіброзу при ФП. Важливими умовами, що викликають активацію фібробластів і прискорення фібротичного процесу, є зміна стану сполучнотканинних клітин, кардіоміоцитів та інших типів резидентних клітин серця. Вони безпосередньо беруть участь у регуляції експресії генів, необхідних для синтезу специфічних білків, які залучені до утворення фіброзної тканини при ФП. Показано, що на етапах структурних гістопатологічних змін, які слідують за періодом функціонально-метаболических порушень у передсердях при ФП, надалі спостерігається проліферація сполучнотканинного матриксу, запальний процес, розвиток оксидативного стресу, некрозу кардіоміоцитів, прогресування фіброзу та патологічне ремоделювання. Таким чином, слід очікувати, що в майбутньому результати проведених відповідних кардіологічних досліджень створять наукові передумови для розробки інноваційних лікарських засобів і технологій. Це дасть змогу не лише ефективно лікувати ФП, а й впливати на процеси її розвитку та формування серцевої недостатності в пацієнтів.

Ключові слова: кардіофіброз, фібриляція передсердь, серцева недостатність, фібробласти, міофібробласти, кардіоміоцити, молекулярні механізми.

Фібриляція передсердь (ФП) є важливою патологією серця, патогенетичні механізми якої лежать в основі розвитку кардіофіброзу та серцевої недостатності (СН). Водночас у фаховій літературі існує й інша думка про те, що прогресування кардіофіброзу може супроводжуватися збільшенням періодів ФП. Кардіофіброз виникає та прогресує внаслідок депонування деяких білків у міжклітинному матриксі, а також у результаті збільшення кількості активованих резидентних фібробластів. Переважно цю функцію виконують трансформовані клітини – міофібробласти [1].

Вважається, що фібротичний процес пов'язаний із компенсаторним заміщенням загиблих кардіоміоцитів передсердь і шлуночків серця. Основну роль у формуванні фіброзної тканини відіграють окремі білкові молекули, що різко порушують просторову організацію міжклітинного матриксу та клітин стінок міокарда серця. Було встановлено, що міофібробласти, крім продукції колагену та певних типів білків, мають також і інші функції, які наближають їх до великої групи лімфоїдних клітин. Водночас ці сполучнотканинні клітини важко ідентифікувати через відсутність селективних маркерних молекул

Перепека Євген Олександрович, доктор філософії, пров. наук. співр. відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця
ORCID ID: 0000-0001-9755-8825
E-mail: eugeneperepeka@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 грудня 2024 року

Perepeka Yevhen, PhD, Leading Research Fellow of the Department of Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias
ORCID ID: 0000-0001-9755-8825
E-mail: eugeneperepeka@gmail.com

Received 21.12.2024

на їх поверхні [1]. Фібробласти та міофібробласти контролюють гомеостаз міжклітинного простору, а їх активація та кількісне збільшення спостерігаються при деяких захворюваннях. До цієї групи належать патології серцево-судинної системи (ССС), а саме ФП, артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, СН та інші. Активація зазначених клітин супроводжується суттєвим посиленням синтезу колагенів різних типів і початком формування кардіофіброзу, що призводить до розвитку СН [2].

Останнім часом все більше авторів схиляються до думки, що кардіофіброз виникає на тлі ФП та масової загибелі кардіоміоцитів. При цьому спостерігається не лише підвищення функціонування активованих сполучнотканинних клітин, а й різке їх кількісне збільшення. Це може вплинути на розвиток фіброзу, особливо, за умов виникнення запалення та ішемічного пошкодження тканин серця [3]. У зв'язку з цим вивчення ролі фібробластів і міофібробластів у механізмах прогресування фіброзу може стати в майбутньому підґрунтям для розроблення інноваційних протифіброзних лікарських засобів і клітинних технологій.

Важливими рисами формування кардіофіброзу є процеси активації різних типів фібробластів, які змінюються за умов впливу стресових чинників. У клітинах серця це призводить до індукції різних сигнальних систем. Найбільше впливають на синтез та депонування білків у міжклітинному матриксі деякі молекули, зокрема трансформівний чинник росту β (TGF- β). При цьому спостерігається проліферація міофібробластів, активація їх міграції та біосинтетичних процесів у цих клітинах [2].

Цей період можна схарактеризувати як час утворення фібрилярних колагенових волокон і їх поступове депонування та накопичення в міжклітинному матриксі передсердь. Цей патологічний процес відбувається в результаті активного синтезу низки молекул (наприклад, колагенів I та III типів, EDA+-Fn (cellular fibronectin containing extra domain A)) різними типами фібробластів. У прикінцевому результаті в міжклітинному матриксі з цих молекул утворюються структури фібрилярного колагену, який своєю чергою формує фіброзні структури, а пізніше фібротичні маси, що складаються з різних білків [4]. У механізмах кардіофіброзу активну участь беруть також і інші типи клітин серця. Насамперед ендотеліоцити, резидентні макрофаги, а також опасисті клітини. В умовах патології СССР та при переважанні процесу загибелі кардіоміоцитів з останніх виділяються речовини (аларміни), які активно впливають на процеси фібротизації та розвитку кардіофіброзу. Це відбувається завдяки одночасному впливу деяких інтерлейкінів (IL-4, IL-13), профібротичних

цитокінів і чинника росту фібробластів (FGF) [5]. Необхідно підкреслити важливу роль активованих ендотеліоцитів у цих патологічних умовах, які сприяють перетворенню фібробластів у міофібробласти. Останні активують процеси фібротизації та прогресування кардіофіброзу. Ці зміни призводять до ремоделювання міжклітинного матриксу на тлі активації протеаз [6]. У фіброзоутворенні беруть участь також і Т-лімфоцити. Вони сприяють заміщенню мертвих кардіоміоцитів фібротичною тканиною та розвитком фіброзу передсердь при ФП [6]. Причому ці функції активуються проліферативними або активованими фібробластами та макрофагами. Останні при кардіопатології реалізують функцію стресового та пошкоджувального чинників розвитку кардіофіброзу. Слід відзначити, що процес диференціації фібробластів відбувається при ФП, або при деструкції міокарда ішемічного генезу [7]. Була виявлена можливість трансформації фібробластів у міофібробласти. Молекулярними маркерами останніх є колаген I типу, проліл-4-гідроксилаза, фібробластоспецифічний протеїн-1, фібробласт-активуючий протеїн та інші чинники, що впливають на розвиток кардіофіброзу [5]. Роль фібробластів, на відміну від макрофагів і макрофаг-фібробластних перехідних типів клітин, добре вивчена. Вважається, що гальмування функцій зазначених типів фібробластів може забезпечувати пригнічення фібротизації серця при ФП, інфаркті міокарда, СН та кардіоміопатії. Розвиток кардіофіброзу також залежить від залучення в його патогенетичні механізми ендотеліальних клітин, але не через процеси клітинної трансдиференціації. Активовані фібробласти можуть демонструвати наявність маркерів ендотеліальних клітин [8]. Ці реакції були виявлені в дослідних тварин при моделюванні ішемічно-реперфузійних порушень у міокарді. Існують і протилежні погляди в представленій галузі знань [1].

Патогенетичне обґрунтування залучення внутрішньоклітинних сигнальних систем індукції фібробластів і міофібробластів

Під впливом TGF- β відбувається диференціація резидентних фібробластів серця в міофібробластні клітини при розвитку патологічного процесу. Цей молекулярний чинник синтезується та виділяється лімфоїдними клітинами в зоні тканинного пошкодження серця. Крім TGF- β , в ділянку кардіофіброзу залучаються активовані резидентні клітини, які здатні синтезувати не лише цитокіни, а й інтерлейкіни, молекулярні патерни, що пов'язані з пошкодженням (DAMPs), та інші молекули [1]. Вони сприяють диференціації фібробластів у функціонально

активні та секретуючі міофібробласти. Це свідчить про важливість застосування протизапальних лікарських засобів з метою гальмування функцій активованих міофібробластів при фіброзі серця. Протизапальні засоби є гіпотетичними чинниками, що можуть гальмувати розвиток фіброзу [9].

Показано, що прозапальні цитокіни впливають на стан фібробластів, регулюють характер структурно-функціональних міжклітинних перебудов і ремоделювання міжклітинного матриксу [1]. Інтерлейкіни прозапального типу взаємодіють зі специфічними рецепторами фібробластів. У випадку блокади рецепторів IL-11 та IL-17 відбувається гальмування дисфункціональних процесів сполучнотканинних клітин та розвитку кардіофіброзних порушень [10]. Отримані результати свідчать, що біосинтетична активність фібробластів необхідна для фібротизаційних процесів та значною мірою залежить від функції лімфоїдних клітин. Вони виявляються в різних відділах серця при ФП або в ділянці пошкодження кардіоміоцитів. Дія зазначених чинників реалізується через активну інтерлейкінову сигналізацію серцевих фібробластних клітин. У цій реакції беруть участь такі типи клітин, як макрофаги, моноцити та інші лімфоїдні клітини. Вони посилюють процес фіброзоутворення при різних патологічних процесах, зокрема, ФП. Це призводить до погіршення провідної та скоротливої функцій серця в умовах індукції запальних реакцій і впливу на фібробласти прозапальних інтерлейкінів. Ці процеси супроводжуються активацією диференціації клітин та накопиченням у серці міофібробластів [11].

Встановлено, що механізм дії TGF- β пов'язаний з активацією внутрішньоклітинних білків Smad 2/3 і мітоген-активуючих протеїнкіназ (МАРКs). У результаті взаємодії зі специфічними рецепторами фібробластів утворюється сигнальний комплекс – TGF- β /Smad 2/3. Останній є основним індуктором розвитку кардіофіброзу при різних хронічних захворюваннях ССС. Блокування специфічних рецепторів TGF- β не лише гальмує виникнення гіпертрофії міокарда, а й порушує систему фібробласт-кардіоміоцитарних та фібробласт-міофібробластних взаємодій [12].

Іншим важливим молекулярним чинником, що сприяє диференціації фібробластів у міофібробласти, є лізофосфатидилова кислота [13]. Фібротичний ефект цієї сполуки спостерігається в досліджах *in vitro*. Це відбувається завдяки активації MRTF-SRF-сигнального шляху, а також через систему ROCK-залежного фосфорилування молекул мономерних форм клітинного актину. Разом із MRTF ці чинники активують процеси транскрипції генів. Вони гальмуються у випадку використання інгібіторів, які сприяють інактивації MRTF-SRF-

сигнального шляху. Останній своєю чергою сприяє розвитку фіброзу в тканинах дослідних тварин. Блокування рецепторів TGF- β дає змогу реалізувати супресію активованих фібробластів і пригнічувати розвиток кардіофіброзу [14].

Одна з основних внутрішньоклітинних сигнальних систем пов'язана з активацією G-білка. Блокада або генетична мутація GRK2 (G protein-coupled receptor kinase 2) фібробластів і кардіоміоцитів захищає серце в умовах розвитку різних дисфункцій і прогресування фіброзного процесу. Такий ефект спостерігається в дослідних мишей із розвитком СН при моделюванні у них інфаркту міокарда. Це відбувається в результаті пригнічення синтезу специфічних білкових молекул колагену 1 α 2 та супроводжується редукцією експресії й інших профібротичних чинників. В умовах гальмування активності різних типів фібробластів спостерігається суттєве поліпшення роботи серця в результаті нормалізації його функцій. Блокування GRK2-системи, що здійснює протекторний вплив на кардіоміоцити, є позитивним чинником в умовах ураження серця при одночасній дії стресу та ішемії [15].

Іншою клітинною системою, залученою до розвитку кардіофіброзу, вважається канал транз'єнтного рецепторного потенціалу 6 (TRPC6). Зазначена складна білкова структура активується ангіотензином II (Ang II) та іншими агоністами. За цих умов спостерігається різке зростання вмісту іонів Ca²⁺ в клітинах серця. Це своєю чергою викликає активацію резидентних фібробластів і їх конверсію в міофібробласти та індукує процес активного фіброгенезу. В регуляції TRPC6 беруть участь молекули TGF- β . Останні можуть блокуватися впливом p38 мітоген-активуючої протеїнкінази (p38МАРК). Це перешкоджає доступу іонів Ca²⁺ в цитоплазму фібробластів. Ця реакція запобігає активації відповідного сигнального шляху, а також процесам трансформації фібробластів у міофібробласти за умов дії Ang II або TGF- β . Таким чином, молекула TRPC6 в комбінації з іонами Ca²⁺ впливають на процеси індукції сигнальних клітинних систем, що ведуть до фіброзу передсердь при ФП [16].

Додатково необхідно відзначити роль і іншого сигнального шляху (Wnt/ β -катеніну) у процесах фібротизації серця та нормалізації його функцій на тлі редукції патологічного процесу різного генезу. Ця корекція пояснюється гальмуванням синтезу та вивільненням у міжклітинний матрикс різних протеїнів. Ця реакція активується TGF- β міофібробластів. При цьому спостерігається індукція проліферації сполучнотканинних клітин, їх міграція в ділянку тканинного ураження та загибелі кардіоміоцит. Зростає також структурно-функціональна активність та взаємовідношення між різними

типами клітин передсердь [17]. Саме TGF- β у комплексі із Smad3 викликають посилення синтезу протеїнів для міжклітинного матриксу на тлі процесів диференціації фібробластів у міофібробласти при ФП. Це також призводить до кардіального ремоделювання на тлі гострих серцево-судинних патологічних процесів (наприклад, при інфаркті міокарда). Отримані дані підкреслюють важливу роль у патогенетичних механізмах прогресування фіброзу, гіпертрофії міокарда та кардіоміопатії [18]. Таким чином, було доведено, що TGF- β індукує частковий розвиток кардіофіброзу внаслідок індукованої диференціації міофібробластів.

У цей механізм патогенезу також були залучені білки теплового шоку (HSPs), які індукують прогресування кардіофіброзу. Передусім це стосується HSP 17, який вважається колагеновим специфічним шапероном та суттєво погіршує стан діастолічної дисфункції після періоду гіпертонічного перенавантаження серця [19]. У результаті різкої зміни посилюється активація процесу колагеноутворення. При цьому розвивається порушення ССС та життєдіяльності організму з інфарктом міокарда [2]. У зоні ураження клітин спостерігається утворення постінфарктної рубцевої тканини. Отже, вплив сигнальних молекул активує різні шляхи формування фібротичної тканини. Це відбувається через модуляцію стану фібробластів і міофібробластів, що супроводжується розвитком кардіофіброзу.

На відміну від TGF- β , інша сигнальна молекула – Ang II вважається тригером прогресування кардіофіброзу активованими кардіальними фібробластами. Ця сполука є природним агоністом I і II типів ангіотензинових рецепторів. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, як відомо, використовуються для лікування АГ і СН. Ang II діє через рецептори мембран клітин, асоційованих з G-білками (GPCR). Активація Ang рецепторів I типу з одночасним залученням G-білків та іонів Ca²⁺ супроводжується індуцією окремих протеїнкіназ і транскрипційних чинників клітин, що викликають розвиток фібротичного процесу в серці. Насамперед йдеться про активацію SRF (serum response factor) та інших сигнальних систем клітин. До цієї групи чинників відносять активні форми кисню (ROS). Ці молекули здатні викликати не лише прогресування фібротизації стінок передсердь, а й процеси гіпертрофічного ремоделювання серця. Продукти пероксидації виникають внаслідок стимуляції Ang рецепторів I типу [20]. Молекули ROS (супероксиди, гідроксильні радикали і деякі продукти пероксидації (H₂O₂)) також викликають модифікацію білків у цитоплазмі фібробластів. Вони впливають на активність ядерного чинника

NF- κ B, MAP-кіназ, miRNAs тощо. ROS компоненти є ефективними регуляторами перебігу REDOX-сигналіngu. Ці чинники викликають суттєві порушення структури та функції різних білкових молекул цитомембран і сприяють розвитку активного фібротичного кардіального ремоделювання [21].

При активації Ang рецепторів I типу посилюється функціональна активність клітин, особливо, при додатковому залученні TGF- β -сигнального шляху [22]. Ці процеси різко гальмуються у TGF- β нокаутних тварин, що не виключає можливості цього чинника самостійно індукувати процес розвитку кардіофіброзу. За умов активації та одночасного впливу обох систем цей патологічний процес розвивається більш стрімко. Вони суттєво посилюють ефекти один одного, а також впливають на активацію Wnt/ β -катенінової сигнальної системи клітин [23]. Останній внутрішньоклітинний шлях є надзвичайно важливим та відіграє суттєву роль у системі клітинно-клітинних взаємовідносин між фібробластами, ендотеліоцитами та кардіоміоцитами. Wnt/ β -катенінова сигнальна система своєю чергою потенціює активність транскрипційних чинників T-клітин (TCF/LEF). Останні здатні регулювати клітинний цикл фібробластів і суттєво впливають на процеси клітинної адгезії. Індуційний вплив цієї сигнальної системи реалізується завдяки Wnt-білкам (Wnt5a та Wnt11), тирозинкіназним орфанним рецепторам, з одночасною активацією молекул Rho, Rac, ROCK, c-jun-N-термінальної кінази та інших [24]. Ці процеси призводять до експресії відповідних колаген-продукуючих клітинних програм і функцій на тлі активації G-білків, а також впливу на гомеостаз Ca²⁺ у клітинах серця. Різке підвищення вмісту цього іону супроводжується стимуляційним впливом на функцію різних клітин серця. Саме тому сигнальний шлях Wnt/ β -катенін є важливим тригером розвитку такого патологічного стану, як кардіофіброз. Він розвивається при цілій низці кардіоваскулярних захворювань, що було підтверджено на відповідних моделях, відтворених у дослідних тварин [24].

На процеси диференціації та активування фібробластів суттєво впливають і певні чинники міжклітинного матриксу шляхом перетворення резидентних фібробластів в активовані фібробласти, а пізніше в міофібробласти. При цьому ефект зростає в стресових умовах при гіпертрофії та інфаркті міокарда, а також ФП. У зазначених патологічних умовах міофібробласти синтезують колагенові білкові молекули, необхідні для розвитку фіброзу. При цьому спостерігається утворення агрегатів колагенових і неколагенових молекул у міжклітинному матриксі. Для активованих сполуч-

нотканинних клітин властивий значний біосинтетичний потенціал. Це було показано в експериментах на D2 та D3 культурах фібробластних клітин, на які не впливали чинники міжклітинного мікросередовища. Водночас активація фібробластів за умов розвитку ФП, як і при інших серцево-судинних захворюваннях, додатково має ефект ремоделювання на серце. Останні можуть суттєво корегуватись при використанні фармакотерапії або в умовах застосування кріоабляційного кардіохірургічного лікування. При цьому було доведено, що за умов кількісного зростання міофібробластів підвищується можливість виявлення маркерів сполучнотканинних клітин у D3-клітинній культурі гетерогенної групи фібробластів [25]. Ці процеси суттєво впливають на розвиток фіброзу передсердь при ФП. Вони відбуваються із залученням у патологічну реакцію молекул інтегрину, внутрішньоклітинного актину, що призводить до транслокації р38МАРК в ядра цих клітин. Активація сигнальних шляхів відіграє значну роль у ремоделюванні фібробластів. Інтегрин-актиновий сигнальний комплекс здатний індукувати молекули тирозинкіназ (Fyn, Src та інших). Ці ферменти своєю чергою стимулюють ГДФ-ГТФ-залежні функції клітин, які залучені у фібротичний процес. Відбувається системна цитологічна реакція залучення в патологічний процес сигнального шляху Rho-Rock-MRTF-A, який активує процес транскрипції генів на тлі додаткового впливу SRF, а також YAP/TAZ (Yes-associated protein/WW-domain-containing transcription regulator 1) систему транскрипційних коактиваторів та Ніро-сигнальний шлях [26].

Останній активно впливає на активність чинника проліферації кардіоміоцитів. Ці клітинні сигнальні системи разом із YAP/TAZ змінюють реактивність кардіальних фібробластів, процеси їх активації, проліферації та інтенсивність біосинтетичних процесів (наприклад, утворення молекул колагенів). Особливо чітко це спостерігається у присутності молекул Ang II, що реалізують свою дію через YAP-систему фібробластів. Встановлено порушення функціонування сигнальних систем MRTF-A у YAP-нокаутних мишей. Система YAP має відношення до регуляції MRTF-A фібробластів і міофібробластів у відповідь на дію різних патогенетичних чинників (ішемія міокарда). YAP-клітинна система необхідна для значущого зростання активності фібротичного процесу та розвитку кардіофіброзу, але її чинники здатні також захищати кардіоміоцити від ішемічного впливу або гемодинамічного перевантаження [27].

Необхідно додатково підкреслити, що окремі сигнальні системи LATS1 (Large Tumor Suppressor Kinase 1) та LATS2 індукують процес фосфорилування YAP при активації Ніро-сигнального шляху.

Останні впливають на транскрипційні процеси Ніро-шляху за умов його інактивації. Це також викликає активацію диференціації та проліферації міофібробластів. Це свідчить про зростання індукції фібротичного процесу та інтенсивності розвитку кардіофіброзу. Таким чином, LATS1 та LATS2 регулюють процеси активації фібробластів при ФП. Ці реакції відбуваються за участі актинових молекул та чинників системи Rho. Останній разом з іншими чинниками впливає на транскрипційні процеси, реалізуючи фібротичну реакцію та викликаючи перебудову, тобто ремоделювання міжклітинного матриксу стінки передсердь завдяки комбінованій індукції цього патологічного процесу. Він підсилюється дією різних молекулярних чинників лімфоїдних клітин. Вони активують фібробласти в умовах хронічного стресу та викликають пошкодження клітин серця. Це своєю чергою призводить до ремоделювання не лише кардіоміоцитів, а й міжклітинного матриксу, його зміни статусу від прозапального до прорепаративного в умовах тривалоного фіброзу [28].

Основні молекулярні чинники розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь

Фосфатидилінозитол-3-кіназа p110 α (PI3K(p110 α))

Ця ізоформа має безпосереднє відношення до розвитку структурно-функціональних порушень передсердь при атріофіброзі. При цьому спостерігається не лише загибель кардіоміоцитів, а і їх гіпертрофічні зміни. Одночасно відзначається розвиток електрофізіологічних альтерацій ритму. Зазначені зміни лежать в основі виникнення деяких захворювань, зокрема ФП.

Встановлено, що чинник росту сполучної тканини (CTGF) впливає на проліферацію та характер біосинтетичних процесів резидентних фібробластів [29]. В результаті зв'язування цього чинника з рецепторами клітин відбувається активація PI3K(p110 α). При цьому спостерігається підвищення синтезу PIP3 та внутрішньоклітинне переміщення цих молекул. Це призводить до трансформаційних перебудов цитомембран клітин у результаті фосфорилування значної кількості молекул, а саме Akt та Ras. Завдяки цим реакціям та участі PI3K і відповідних ефекторів (Akt, PIP3) відзначаються процеси росту та проліферації активованих фібробластів [30]. Особливо це стосується впливу PI3K при одночасному гальмуванні сигнал-регуляторних кіназ MAPK-ERK/JNK [31]. Останній чинник регулює і Wnt-канонічну сигнальну систему та активацію β -катеніну. Він транслокується в ядра клітин, що

забезпечує диференціацію фібробластів та сприяє фіброзу. Останній асоціюється зі структурно-функціональними змінами кардіоміоцитів [28].

РІЗК(p110 α) впливає не лише на кардіоміоцити, а й на функції фібробластів, особливо, при комбінованій дії з Ang II. Він своєю чергою є важливим тригером і активатором TGF- β . Зазначені сигнальні чинники покращують взаємодію різних типів клітин серця. Цей паракринний ефект їх дії є надзвичайно важливим для виникнення та прогресування кардіофіброзу. Так, Ang II здатний активувати вивільнення з різних типів клітин TGF- β , що викликає не лише гіпертрофію кардіоміоцитів, а і їх загибель. Для фібробластів притаманний інший тип дії цього чинника – активні процеси проліферації, що призводять до прогресивного перебігу фіброзу передсердь при ФП.

Важливим аспектом патологічної дії РІЗК(p110 α) є виражена атріодилаторна дія, тобто розширення порожнин передсердь при ФП. Ці дані важливі для усвідомлення ролі різних сигнальних систем у розвитку цього захворювання та розробки різних, зокрема і генетичних, варіантів (векторів, наночастинок та плазмід) для інноваційного лікування ФП та її ускладнень і наслідків.

Встановлено, що відсутність кардіопротекторної дії РІЗК(p110 α) лежить в основі розвитку порушень кардіальних функцій, а саме дилатацій передсердь, при ФП та інших серцево-судинних захворюваннях. Дія РІЗК(p110 α) значною мірою залежить від накопичення в ядрах клітин GSK-3. Вона своєю чергою гальмує дію зазначеного молекулярного чинника [32].

Ці молекули одночасно з p38 MAPK регулюють активність β -катеніну та клітинний цикл фібробластів, рівень ДНК, а також викликають різке порушення функцій мітохондрій клітин. Ці процеси відбуваються внаслідок інактивації РІЗК у відповідних трансгенних тварин. Зазначена кіназа також корегує експресію генів, які забезпечують реалізацію різних процесів, в тому числі і фенотипові прояви кардіофіброзу при ФП. Дилатація передсердь відбувається за безпосередньої участі Ang II та TGF- β . При цьому виявляється збільшення розмірів кардіоміоцитів у результаті активації їх внутрішньоклітинних сигнальних систем. Слід відзначити, що провідною сигнальною системою є РІЗК, яка впливає на кардіальні фібробласти. Відзначається проліферація сполучнотканинних клітин, а також порушення структури та функцій клітин інших типів серця при ФП [28].

Трансформівний чинник росту β

TGF- β є основним чинником, який стимулює розвиток кардіофіброзу [33]. Цей ендогенний регулятор впливає на структурні утворення міжклі-

тинного матриксу. Він взаємодіє лише з активованими рецепторними комплексами на мембранах клітин, а також із матриксними металопротеїназами-2 і -9. Цей механізм різко активується при індукції ROS-процесів і порушенні рН тканин у різних екстремальних умовах. Після взаємодії TGF- β зі специфічним рецептором спостерігається фосфорилування SMAD і утворення SMAD2 та SMAD3 молекул. Вони транслокуються в ядра клітин та викликають модифікацію процесів транскрипції. На відміну від чинників, що активують, гальмівні молекули SMAD6 та SMAD7 нейтралізують дію SMAD4, а також відповідний сигнальний шлях. Відповідні реакції відбуваються із залученням транскрипційних молекулярних механізмів з одночасним утворенням проколагену, фібронектину, MMPs, PDGF та альфа-актину гладкої мускулатури (alpha smooth muscle actin, α -SMA). Було встановлено, що молекула TGF- β здатна активувати й інші сигнальні шляхи із залученням MAPKs, Akt та Rho. Останні впливають на f-актинову систему клітин різних типів [1].

Основною дією TGF- β на серце є стимулювання впливу на фібробласти, в результаті якого вони набувають фенотипу профібротичних сполучнотканинних клітин, а саме міофібробластів із підвищеною здатністю до утворення і секреції молекул колагену та інших фіброзоутворювальних білків. Таким чином, TGF- β є ключовим медіатором кардіофіброзу. Це відбувається шляхом синтезу профібротичних протеїнів, а також чинників різних сигнальних шляхів. У деяких випадках спостерігається гіпертрофія кардіоміоцитів при супутній активації клітин Ang II. При цьому розвивається фіброз при моделюванні у тварин різних захворювань серця (інфаркту міокарда, АГ, кардіоміопатій). Водночас TGF- β реалізує і кардіопротекторну дію при ішемічному пошкодженні міокарда або реперфузійних змінах у серці. Такі розбіжності дії TGF- β пояснюються впливом його різних концентрацій на фібробласти та кардіоміоцити, що супроводжується порушенням їх функціонального стану. Доведено, що саме високий рівень TGF- β викликає поглиблення кардіоміопатії та розвитку фібротичних змін у серці. Важливо підкреслити, що після впливу TGF- β відбувається активація двох сигнальних систем – p38 α MAPK та SMAD. Останні реалізують загальну дію на різні клітини серця у напрямку активації фібротизації передсердь. Це підкреслює важливість існування канонічного та неканонічного шляхів TGF- β -сигналізації клітин [34].

Ангіотензин II

Молекули цього чинника взаємодіють переважно з рецепторами I типу Ang (AT1R), викликаючи активацію деяких молекул фібробластів, таких

як Ras-білки, янус кінази (JAK) тощо. Після цього спостерігається залучення в реакцію ферментів сімейства MAPK, зокрема, кінази, що регулюється позаклітинним сигналом ERK1/2 (ERK1/2), c-Jun N-термінальної кінази (JNK), p38MAPK та транскрипційні чинники родини STAT (signal transducer and activator of transcription). Останні стимулюють біосинтетичні процеси в ядрах. При цьому клітинна відповідь полягає в залученні в системну реакцію кардіальних фібробластів, інших типів клітин на тлі індукції профібротичних реакцій. Спостерігають збільшення кількості та якості білкових молекул, необхідних для синтезу фіброзних компонентів, що активно депонуються в міжклітинному матриксі, а саме колагенових мономерів (субодиниць) разом із молекулами протеогліканів. Встановлено, що дія цього чинника та розвиток кардіофіброзу поєднується із процесом експресії TGF- β 1. Ці процеси відбуваються в результаті стимуляції Ang II синтезу TGF- β у кардіальних фібробластах статевозрілих щурів, а також залученням TRPC6 та активації кальциневрин-ядерного чинника активованих T-клітин (CN-NFAT) [1].

Ендотелін-1

Цей чинник впливає на клітини завдяки зв'язуванню зі специфічними рецепторами типу А та В. Встановлено, що він активно діє на синтез молекул колагену фібробластами, розвиток кардіофіброзу при ФП та старінні організму. Також було показано, що ендотелін-1 посилює мітогенну активність фібробластів. Такий процес відбувається за умов активного накопичення ROS-продуктів [1, 35].

Сполучнотканинний чинник росту

Наступним за потужністю фібротичної дії вважається сполучнотканинний чинник росту (CTGF). Останній пов'язаний із розвитком кардіофіброзу в дослідних тварин. Він також відіграє важливу роль у виникненні цього патологічного стану в пацієнтів із ФП [1]. CTGF стимулює фібробласти передсердь, які під його впливом трансформуються в міофібробласти, активують синтез колагенів різних типів, що своєю чергою призводить до процесів ремоделювання в передсердях. Встановлена аналогічна його дія і на кардіоміоцити. Профібротична та фіброзоутворювальна дія CTGF суттєво посилюється в присутності TGF- β . Блокування дії цієї молекули специфічними моноклональними антитілами суттєво покращує стан ССС дослідних тварин, попереджає розвиток процесів ремоделювання і виникнення інтерстиціального фіброзу після відтворення у тварин інфаркту міокарда. Таким чином, отримані дані свідчать про важливу роль CTGF та TGF- β у розвитку кардіофіброзу. Ця компліментарна дія

на фібробласти здійснюється в результаті активації таких внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, як SRC, MAPK, JNK, p38, SMAD2/3 та SMAD4 [18].

Катехоламіни

Важливим стимулятором виникнення та подальшого прогресування гіпертрофії серця, загибелі кардіоміоцитів або їх відповідного ремоделювання під час розвитку АГ є реакція на тривалу активацію симпатoadреналової системи. При цьому відбувається взаємодія молекул катехоламінів із β -2-адренергічними рецепторами фібробластів. Це своєю чергою різко активує дію й інших профібротичних молекулярних чинників. Зазначений фібротичний ефект реалізується за участі аденілатциклазної системи та 3',5'-цАМФ. В умовах тривалої β -2-адренергічної стимуляції фібробластів катехоламінами активуються також G-залежні кінази 2. Ці процеси призводять до індукції фібробластів і розвитку кардіофіброзу, особливо, на тлі ішемічної хвороби серця. Активація окремих молекулярних шляхів підсилюється TGF- β -активованими молекулами SMADs. Це супроводжується посиленням утворення α -SMA, залученням у реакцію молекул колагенів та їх полімеризації. Відбуваються зазначені процеси в результаті транскрипції відповідних генів фібробластів і міофібробластів [36]. Ці клітини забезпечують секрецію та накопичення колагенових молекул при ФП у міжклітинному матриксі. Крім сполучнотканинних клітин, у зазначених процесах беруть активну участь епітеліально-мезенхімальні перехідні клітини (ЕМПК), прозапальні лімфоїдні клітини, періцити, інфільтративні фіброцити (CD34+, CD45+), деякі прогеніторні клітини кісткового мозку, а також макрофаги. Вони залучені в механізми розвитку фіброзу при ФП та деяких інших патологіях, відтворених у дослідних тварин [37]. Міофібробласти при деструкції клітин серця, зокрема при ФП, синтезують транскрипційні чинники, які виявляються і в інших типах клітин. При моделюванні кардіальних захворювань зростає колаген-продукувальна біосинтетична активність міофібробластів, резидентних сполучнотканинних клітин та клітин інших типів, що активно залучаються до процесу патологічного ремоделювання серця.

Роль чинників запалення в індукції фібриляції передсердь і кардіофіброзу

У механізмах індукції та довготривалого прогресування кардіофіброзу в пацієнтів суттєве значення належить деяким клітинам, що беруть участь у запальних реакціях. Зазначену групу становлять резидентні кардіальні макрофаги, а також моно-

цити, нейтрофіли, макрофаги, які проникають у товщу серця при моделюванні різних захворювань. Такі клітини здатні не лише викликати розвиток запалення та загибель кардіоміоцитів, а й брати активну участь у перебігу відновних процесів, тобто виконувати дивергентні функції. Доведена важлива роль лімфоїдних клітин у розвитку кардіофіброзу і пов'язаного з цим патологічним процесом ремоделювання та дилатації передсердь. Це спостерігається при різних захворюваннях ССС. Вказані зміни були виявлені в досліджах із використанням Ang II та при взаємодії фібробластів і прозапальних лімфоїдних клітин. Проліферація та експансія фібробластів, їх накопичення в тканинах передсердь і шлуночків разом із прозапальними клітинами супроводжується атріальним ремоделюванням, запаленням та розвитком оксидативного стресу. Ці процеси спостерігаються внаслідок накопичення ROS у випадку тривалого перебігу ФП та фіброзного процесу [38].

Вплив лімфоїдних клітин на проліферацію та функціональну активність фібробластів доповнюється дією тих чинників, які вони самі синтезують і секретують у міжклітинний матрикс. До цієї групи можна віднести різні прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α . Вони підвищують чутливість фібробластів до стимулювальної дії Ang II. Клітини, що індукують запальний процес, суттєво посилюють розвиток кардіофіброзу, особливо, його репаративний тип. Останній спостерігається у випадку масової загибелі кардіоміоцитів, що не супроводжується порушенням діастолічної функції серця. Ці клітини беруть також участь в індукції ФП. Зазначені реакції були показані при таких запальних захворюваннях і процесах, як перикардити, міокардити, і навіть, пневмонії. Додатково до цитокінів, із прозапальною дією, інші чинники впливають на гени, що кодують участь фібробластів у біосинтезі молекул колагенів (наприклад, miRNA-296). Цей чинник ефективно впливає на біосинтез фібронектину, еластину, регулює активність синтезу у фібробластах колагенів I та III типів та контролює процеси ремоделювання в міжклітинному матриксі [39].

При цьому розглядається роль і інших miRNAs у механізмах розвитку фіброзу передсердь при ФП. У реалізації цих реакцій можна виділити не лише про-, а й антифібротичні ефекти. Ці молекули контролюють перебіг процесів атріального фіброзу в результаті корекції сигнальних шляхів, що безпо-

середньо активують фіброзоутворення. Такі зміни спостерігаються при дії miRNA-21, miRNA-208a/b при розвитку патологічного передсердного варіанту фіброзу. Це відбувається із залученням профібротичних генів фібробластів. Останні мають виражену специфічну дію та реалізують механізми складних ефектів, що посилюють прогресування кардіофіброзу. Вони характеризуються накопиченням молекул відповідних білків у міжклітинному матриксі, синтезованих активованими фібробластами, що є критичним і для розвитку ФП, а пізніше хронічної СН [40].

Отже, лімфоїдні запальні клітини причетні до активації фібробластів і міофібробластів. Ці типи клітин підвищують синтез колагенів, контрактильних чинників (наприклад, α -SMA), експресії фібронектину для утворення фібротичної тканини. Продукція міофібробластами α -SMA підвищує своєю чергою виділення молекул колагену в певній ділянці передсердь. Лімфоїдні клітини безпосередньо впливають на активацію фібробластів із залученням наведених механізмів клітинного функціонування та патологічного ремоделювання.

Висновки

Процес передсердної фібротизації є надзвичайно складним і відбувається в результаті взаємодії різних типів клітин серця (фібробластів, міофібробластів, кардіоміоцитів та інших), медіаторів та активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Останні беруть участь у регуляції експресії генів, необхідних для синтезу специфічних білків, які залучені до утворення фіброзної тканини при фібриляції передсердь.

Фіброз передсердь не лише супроводжується розвитком різних структурних змін у всіх відділах серця, а й доповнюється суттєвими гемодинамічними порушеннями. Важливу роль у виникненні цього патологічного процесу відіграють молекулярні чинники запалення. Крім того, спостерігається порушення метаболічних процесів (активація системи матриксних металопротеїназ та їх ендогенних інгібіторів), розвиток оксидативного стресу, індукція проліферації фібробластів, а також різка перебудова міжклітинного матриксу.

Кардіофіброз є важливою передумовою патологічного ремоделювання різних відділів серця при фібриляції передсердь та прогресивного розвитку серцевої недостатності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт і дизайн роботи, редагування статті – В.Л.; огляд літератури, написання та оформлення рукопису статті – Є.П.

Література

1. Kurose H. Cardiac Fibrosis and Fibroblasts. *Cells*. 2021 Jul 6;10(7):1716. <https://doi.org/10.3390/cells10071716>
2. Nikolov A, Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022 Mar 28;12(4):297. <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>
3. Gourdie RG, Dimmeler S, Kohl P. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Sep;15(9):620-38. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.89>
4. Cowling RT, Kupsky D, Kahn AM, Daniels LB, Greenberg BH. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease. *Transl Res*. 2019 Jul;209:138-55. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.004>
5. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 16;8:715258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
6. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020 Mar 7;41(10):1123-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz786>
7. McLellan MA, Skelly DA, Dona MSI, Squiers GT, Farrugia GE, Gaynor TL, Cohen CD, Pandey R, Diep H, Vinh A, Rosenthal NA, Pinto AR. High-Resolution Transcriptomic Profiling of the Heart During Chronic Stress Reveals Cellular Drivers of Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circulation*. 2020 Oct 13;142(15):1448-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045115>
8. He L, Huang X, Kanisicak O, Li Y, Wang Y, Li Y, Pu W, Liu Q, Zhang H, Tian X, Zhao H, Liu X, Zhang S, Nie Y, Hu S, Miao X, Wang QD, Wang F, Chen T, Xu Q, Lui KO, Molkentin JD, Zhou B. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2968-81. <https://doi.org/10.1172/JCI93868>
9. Horii Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari K, Nagasaka A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H. Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction. *FASEB J*. 2020 Jun;34(6):8749-63. <https://doi.org/10.1096/fj.202000041R>
10. Zhang Y, Zhang YY, Li TT, Wang J, Jiang Y, Zhao Y, Jin XX, Xue GL, Yang Y, Zhang XF, Sun YY, Zhang ZR, Gao X, Du ZM, Lu YJ, Yang BF, Pan ZW. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Feb;115:64-72. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.01.001>
11. Hulsmans M, Schloss MJ, Lee IH, Bapat A, Iwamoto Y, Vinegoni C, Paccalet A, Yamazoe M, Grune J, Pabel S, Momin N, Seung H, Kumowski N, Pulous FE, Keller D, Bening C, Green U, Lennerz JK, Mitchell RN, Lewis A, Casadei B, Iborra-Egea O, Bayes-Genis A, Sossalla S, Ong CS, Pierson RN, Aster JC, Rohde D, Wojtkiewicz GR, Weissleder R, Swirski FK, Tellides G, Tolis G Jr, Melnitchouk S, Milan DJ, Ellinor PT, Naxerova K, Nahrendorf M. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation. *Science*. 2023 Jul 14;381(6654):231-9. <https://doi.org/10.1126/science.abq3061>
12. Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, Nazemi S, Shojaie L, Aschner M, Maleki B, Abbasi-Kolli M, Rajabi Moghadam H, Alani B, Mirzaei H. Pivotal Role of TGF- β /Smad Signaling in Cardiac Fibrosis: Non-coding RNAs as Effectual Players. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 25;7:588347. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.588347>
13. Zmajkovicova K, Bauer Y, Menyhart K, Schnoebelen M, Freti D, Boucher M, Renault B, Studer R, Birker-Robaczewska M, Klenk A, Nayler O, Gatifield J. GPCR-induced YAP activation sensitizes fibroblasts to profibrotic activity of TGF β 1. *PLoS One*. 2020 Feb 13;15(2):e0228195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228195>
14. Lisabeth EM, Kahl D, Gopallawa I, Haynes SE, Misek SA, Campbell PL, Dexheimer TS, Khanna D, Fox DA, Jin X, Martin BR, Larsen SD, Neubig RR. Identification of Pirin as a Molecular Target of the CCG-1423/CCG-203971 Series of Antifibrotic and Antimetastatic Compounds. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019 Apr 12;2(2):92-100. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.8b00048>
15. Woodall MC, Woodall BP, Gao E, Yuan A, Koch WJ. Cardiac Fibroblast GRK2 Deletion Enhances Contractility and Remodeling Following Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2016 Oct 28;119(10):1116-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309538>
16. Numaga-Tomita T, Nishida M. TRPC Channels in Cardiac Plasticity. *Cells*. 2020 Feb 17;9(2):454. <https://doi.org/10.3390/cells9020454>
17. Villalobos E, Criollo A, Schiattarella GG, Altamirano F, French KM, May HI, Jiang N, Nguyen NUN, Romero D, Roa JC, Garcha L, Diaz-Araya G, Morselli E, Ferdous A, Conway SJ, Sadek HA, Gillette TG, Lavandero S, Hill JA. Fibroblast Primary Cilia Are Required for Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2019 May 14;139(20):2342-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028752>
18. Khalil H, Kanisicak O, Vagnozzi RJ, Johansen AK, Maliken BD, Prasad V, Boyer JG, Brody MJ, Schips T, Kilian KK, Correll RN, Kawasaki K, Nagata K, Molkentin JD. Cell-specific ablation of Hsp47 defines the collagen-producing cells in the injured heart. *JCI Insight*. 2019 Aug 8;4(15):e128722. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128722>
19. Garvin AM, Khokhar BS, Czubyrt MP, Hale TM. RAS inhibition in resident fibroblast biology. *Cell Signal*. 2021 Apr;80:109903. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109903>
20. Messina S, De Simone G, Ascenzi P. Cysteine-based regulation of redox-sensitive Ras small GTPases. *Redox Biol*. 2019 Sep;26:101282. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101282>
21. Liang J, Wu M, Chen C, Mai M, Huang J, Zhu P. Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiac Differentiation, Reprogramming, and Regenerative Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Aug 28;2020:2102841. <https://doi.org/10.1155/2020/2102841>
22. Czepiel M, Diviani D, Jaźwa-Kusior A, Tkacz K, Rolski F, Smolenski RT, Siedlar M, Eriksson U, Kania G, Błyszczuk P. Angiotensin II receptor 1 controls profibrotic Wnt/ β -catenin signalling in experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 29;118(2):573-84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab039>
23. Fu WB, Wang WE, Zeng CY. Wnt signaling pathways in myo-

- cardial infarction and the therapeutic effects of Wnt pathway inhibitors. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Jan;40(1):9-12. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0060-4>
24. Daskalopoulos EP, Blankesteyn WM. Effect of Interventions in WNT Signaling on Healing of Cardiac Injury: A Systematic Review. *Cells.* 2021 Jan 21;10(2):207. <https://doi.org/10.3390/cells10020207>
 25. Yu J, Seldin MM, Fu K, Li S, Lam L, Wang P, Wang Y, Huang D, Nguyen TL, Wei B, Kulkarni RP, Di Carlo D, Teitell M, Pellegrini M, Lusic AJ, Deb A. Topological Arrangement of Cardiac Fibroblasts Regulates Cellular Plasticity. *Circ Res.* 2018 Jun 22;123(1):73-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312589>
 26. Zhou Q, Li L, Zhao B, Guan KL. The hippo pathway in heart development, regeneration, and diseases. *Circ Res.* 2015 Apr 10;116(8):1431-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303311>
 27. Dasgupta I, McCollum D. Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation. *J Biol Chem.* 2019 Nov 15;294(46):17693-706. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.007963>
 28. Umbarkar P, Ejantkar S, Tousif S, Lal H. Mechanisms of Fibroblast Activation and Myocardial Fibrosis: Lessons Learned from FB-Specific Conditional Mouse Models. *Cells.* 2021 Sep 14;10(9):2412. <https://doi.org/10.3390/cells10092412>
 29. Aguado-Alvaro LP, Garitano N, Pelacho B. Fibroblast Diversity and Epigenetic Regulation in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2024 May 30;25(11):6004. <https://doi.org/10.3390/ijms25116004>
 30. Qin W, Cao L, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol Cell Biochem.* 2021 Nov;476(11):4045-59. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04219-w>
 31. Zhang Z, Yang Z, Wang S, Wang X, Mao J. Targeting MAPK-ERK/JNK pathway: A potential intervention mechanism of myocardial fibrosis in heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2024 Apr;173:116413. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116413>
 32. Ezeani M, Prabhu S. PI3K(p110 α) as a determinant and gene therapy for atrial enlargement in atrial fibrillation. *Mol Cell Biochem.* 2023 Mar;478(3):471-90. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04526-w>
 33. Methatham T, Nagai R, Aizawa K. A New Hypothetical Concept in Metabolic Understanding of Cardiac Fibrosis: Glycolysis Combined with TGF- β and KLF5 Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 13;23(8):4302. <https://doi.org/10.3390/ijms23084302>
 34. Broekmans K, Giesen J, Menges L, Koesling D, Russwurm M. Angiotensin II-Induced Cardiovascular Fibrosis Is Attenuated by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase1. *Cells.* 2020 Nov 8;9(11):2436. <https://doi.org/10.3390/cells9112436>
 35. Duangrat R, Parichatanond W, Likitnukul S, Mangmool S. Endothelin-1 Induces Cell Proliferation and Myofibroblast Differentiation through the ETAR/G α q/ERK Signaling Pathway in Human Cardiac Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 24;24(5):4475. <https://doi.org/10.3390/ijms24054475>
 36. Adu-Amankwaah J, Adzika GK, Adekunle AO, Ndzie Noah ML, Mprah R, Bushi A, Akhter N, Huang F, Xu Y, Adzraku SY, Nadeem I, Sun H. ADAM17, A Key Player of Cardiac Inflammation and Fibrosis in Heart Failure Development During Chronic Catecholamine Stress. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Dec 13;9:732952. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732952>
 37. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021 May 25;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
 38. Cooper STE, Lokman AB, Riley PR. Role of the Lymphatics in Cardiac Disease. *Arterioscler, Thromb Vascular Biology.* 2024 June;44(6):1181-90. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319854>
 39. Thomas TP, Grisanti LA. The Dynamic Interplay Between Cardiac Inflammation and Fibrosis. *Front Physiol.* 2020 Sep 15;11:529075. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.529075>
 40. Gocer Z, Elek A, Caska H, Bozgeyik I. MicroRNAs and cardiac fibrosis: A comprehensive update on mechanisms and consequences. *Pathol Res Pract.* 2023 Nov;251:154853. <https://doi.org/10.1016/j.prr.2023.154853>

Pathogenetic mechanisms of the development of cardiofibrosis in atrial fibrillation

Ye.O. Perepeka, V.V. Lazoryshynets

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

The study of the pathogenesis and pathomorphology of cardiofibrosis can be referred to one of the important problems in modern cardiology. This review paper presents data on the different stages of development of cardiofibrosis in atrial fibrillation (AF). Its significant advantage lies in the study of the molecular mechanisms of the occurrence of the disease from its initial to its final stages. It has been established that a number of activated intracellular signaling pathways and profibrotic factors play a significant role in the pathogenesis of cardiofibrosis. Their interaction leads to the induction and progression of this pathological process. This work also includes consistent and detailed analysis of cytological aspects of cardiofibrosis development in AF. Important conditions that cause the activation of fibroblasts and the acceleration of the fibrotic process are changes in the state of connective tissue cells, cardiomyocytes and other types of resident heart cells. They are directly involved in the regulation of gene expression necessary for the synthesis of specific proteins involved in the formation of fibrous tissue in AF. It has been shown that proliferation of the connective tissue matrix, inflammation, development of oxidative stress, necrosis of cardiomyocytes, progression of fibrosis and pathological remodeling are subsequently observed at the stages of structural histopathological changes that follow the period of functional and metabolic disorders in atria in AF. Thus, it should be expected that in the future the results of relevant cardiological studies will create scientific prerequisites for the development of innovative drugs and technologies. This will allow not only to effectively treat patients with AF, but also influence processes of its development and the formation of heart failure.

Key words: cardiofibrosis, atrial fibrillation, heart failure, fibroblasts, myofibroblasts, cardiomyocytes, molecular mechanisms

УДК 616.132.2-007.281-06:616.127-005.8

DOI <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.6470>

Спонтанна дисекція коронарної артерії як причина інфаркту міокарда: огляд та клінічний випадок

Ю.В. Руденко¹, А.Б. Безродний¹, А.В. Саблін²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ² КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва»

Спонтанна дисекція (СД) коронарних артерій (КА) – це гостре розшарування артеріальної стінки з утворенням інтрамуральної гематоми будь-де між її шарами з утворенням хибного і стисканням основного просвіту судини, що не є ятрогенним і не спричинене дисекцією аорти, травмою, розривом чи ерозією атеросклеротичної бляшки. Ймовірними патофізіологічними механізмами СД КА вважають розрив ендотеліально-інтимального шару судини з подальшим утворенням субінтимальної гематоми або кровотечу з *vasa vasorum*, формування гематоми в стінці артерії і прорив її в справжній просвіт без попереднього пошкодження інтими. СД КА частіше розвивається в жінок, ніж у чоловіків. Серед чинників, що можуть стати причиною СД, називають зокрема фібром'язову дисплазію, системні запальні захворювання, вроджені захворювання сполучної тканини, неспецифічні запальні захворювання кишківника та генетичну схильність. Розвиток дисекції може бути спровокований значним фізичним навантаженням, емоційним стресом, зловживанням рекреаційними речовинами із симпатоміметичною активністю. В більше ніж 90 % випадків СД спричиняє інфаркт міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST або ІМ без елевації сегмента ST. Діагностику СД КА починають з інвазивної ангіографії. Точнішу оцінку локалізації дисекції, характеру і об'єму гематоми забезпечують методи інтракоронарної візуалізації – внутрішньосудинне ультразвукове дослідження й оптична когерентна томографія.

У статті представлений клінічний випадок ведення пацієнтки з ІМ, спричиненим СД КА. В гемодинамічно стабільних пацієнтів більш доцільною лікувальною тактикою вважають консервативну, тобто застосування медикаментозного лікування та відмову від первинного перкутанного коронарного втручання. В разі розвитку кардіогенного шоку, шлуночкових порушень ритму, котрі загрожують життю, рецидивування ознак ішемії чи локалізації дисекції в стовбурі лівої КА або проксимальному відділі інших епікардіальних артерій рекомендовані перкутанні або хірургічні методи реперфузії. Медикаментозна терапія таких пацієнтів передбачає призначення β-адреноблокаторів, антитромбоцитарних препаратів і статинів.

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, гострий коронарний синдром, спонтанна дисекція коронарних артерій.

Перебіг гострого інфаркту міокарда (ІМ) у жінок має певні особливості порівняно з чоловіками, зокрема більшу частоту його розвитку без обструкції коронарних артерій (КА), тобто без оклюзії великої епікардіальної КА або в разі гемо-

динамічно незначущого звуження її просвіту за даними ангіографії [1]. Аналіз реєстру ACTION Registry-GWTG, до котрого залучили понад 322 тис. пацієнтів, свідчить, що в жінок така ситуація виникає втричі частіше, ніж у чоловіків, – у 10,5 та

Руденко Юлія Володимирівна, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

ORCID ID: 0000-0001-7274-9043

E-mail: msjuliavr@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 9 січня 2025 року

Rudenko Luliia Volodymyrivna, MD, Doctor of Medical Science, PhD, Prof of the Department of Internal Medicine № 2, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-7274-9043

E-mail: msjuliavr@gmail.com

Received 09.01.2025

3,4 % випадків відповідно ($p < 0,0001$) [2]. Ще одним фактом, вартим уваги і підтвердженим у цьому реєстрі, є те, що попри зіставний рівень госпітальної летальності в чоловіків і жінок з ІМ без обструкції КА (1,1 та 1,0 % відповідно; $p = 0,84$) частота несприятливих серцево-судинних подій у період стаціонарного лікування в останніх була вищою ($p < 0,0001$) [2].

ІМ без обструкції КА може бути обумовлений пошкодженням атеросклеротичної бляшки зі збереженою прохідністю судини, дисбалансом потреби та постачання O_2 до міокарда в разі значного зниження чи підвищення артеріального тиску (АТ), анемії, порушення серцевого ритму, коронарного спазму чи емболії. Проте в молодих жінок характерною причиною ІМ без обструкції КА вважають спонтанну дисекцію (СД). Частка жінок серед пацієнтів з ІМ, спричиненим СД КА, наближається до 90 % [3]. За даними групи французьких дослідників на чолі з E. Vautrin, зазначене судинне ураження обумовлює 22 % випадків гострого коронарного синдрому в жінок віком до 45 років порівняно з 3 % чоловіків зіставного віку [4].

СД КА визначають як гостре розшарування артеріальної стінки з утворенням інтрамуральної гематоми будь-де між її шарами з формуванням хибного і стисканням основного просвіту судини, що не є ятрогенним і не спричинене дисекцією аорти, травмою, розривом чи ерозією атеросклеротичної бляшки [5].

За класифікацією, котру запропонували J. Saw та співавтори (2016) і доповнили A. Al-Hussaini та D. Adlam (2017), СД КА поділяють на 4 типи [6, 7]. Тип 1 – утворення кількох просвітів у судині з контрастуванням як хибного, так і справжнього просвіту. Тип 2 – СД зі звуженням артерії протягом більше ніж 2 см і візуалізацією контрастної речовини тільки в справжньому просвіті і поширенням (тип 2а) або не поширенням (тип 2в) її до дистального відділу. Тип 3 – СД з утворенням короткого стенозу КА довжиною менше ніж 2 см і візуалізацією контрастної речовини тільки в справжньому просвіті. Тип 4 – СД спричиняє повну оклюзію КА.

Патофізіологічні механізми СД КА залишаються предметом дискусій. За сучасними уявленнями, з найбільшою ймовірністю її спричиняє розрив ендотеліально-інтимального шару судини з подальшим утворенням субінтимальної гематоми (теорія «із середини – назовні»). Другою можливою послідовністю подій є початкова кровотеча з *vasa vasorum*, формування гематоми в стінці артерії і прорив її в справжній просвіт без попереднього пошкодження інтими (теорія «ззовні – у середину») [5].

Попри те що статеві відмінності щодо поширеності СД КА доведені, їх причини наразі достеменно не встановлені. Вони можуть бути обумовлені впливом жіночих статевих гормонів на сполучну тканину судин або мікроциркуляторне русло [5]. Існують припущення, що СД сприяють особливості реакції серцево-судинної системи на андрогени, більша звивистість КА в жінок, схильність до мікросудинної ендотеліальної дисфункції, обумовленої підвищенням активності металопротеази, індукованої естрогенами [8]. Ризик СД КА зростає в разі вагітності, зокрема ускладненої преєклампсією, численних вагітностей у минулому, призначення статевих гормонів при екстракорпоральному заплідненні [8].

За даними літератури, поширеність традиційних чинників серцево-судинного ризику серед пацієнтів із СД КА в цілому є меншою або зіставною з такою в осіб з ішемічною хворобою серця, спричиненою атеросклерозом, і зростає з віком [5, 8, 9]. Проте деякі дослідження свідчать про дещо більшу, ніж у загальній популяції, частоту артеріальної гіпертензії, куріння та дисліпідемій у пацієнтів із СД КА [5]. Так, за даними R. Giacalone та співавторів і D. Stanojevic та співавторів, у цієї когорти хворих артеріальну гіпертензію виявляли в близько 37 %, гіперліпідемію – в 35 %, цукровий діабет – в 0,9–4,6 %, куріння – в 0,6–10 % випадків [8, 10].

Серед чинників, що можуть стати підґрунтям для СД, називають зокрема фібром'язову дисплазію (ФМД) – незапальне захворювання судин малого і середнього діаметра, не асоційоване з атеросклерозом. Слід зауважити, що відомості стосовно поширеності ФМД у пацієнтів зі СД КА є суперечливими. За даними більшості дослідників, вона становить від 24 до 86 % [8]. Проте, за даними аналізу американського реєстру хворих з ФМД, тільки у 3 % осіб цієї когорти хворих виявляли СД КА [11].

Зі зростанням ризику розвитку СД КА асоційовані системні запальні захворювання (системний червоний вовчак, вузликовий поліартеріт, гранулематоз Вегенера, ревматоїдний артрит), вроджені захворювання сполучної тканини (хвороба Марфана, синдром Елерса – Данлоса, синдром Лоеса – Дітца), неспецифічні запальні захворювання кишківника (хвороба Крона, виразковий коліт) [5, 8].

Дані нещодавнього дослідження D. Adlam та співавторів, котрі за результатами вивчення геному близько 2000 пацієнтів встановили 17 генів, асоційованих зі зростанням ризику СД КА, та поодинокі повідомлення про сімейні випадки цього захворювання, зокрема в однойцевих близнюків, дають змогу припустити існування генетич-

ної схильності до його розвитку принаймні в деяких пацієнтів [12, 13].

Пошкодження КА з розвитком дисекції може бути спровоковане значним фізичним навантаженням або емоційним стресом, що ймовірно обумовлене зростанням рівня катехоламінів з огляду на їх здатність активувати функцію тромбоцитів та зменшувати продукування активатора плазміногену [5, 8, 9]. Тригером може стати зловживання рекреаційними речовинами із симпатоміметичною активністю, зокрема амфетамінами, метамфетамінами, кокаїном [5, 8, 9].

СД спричиняє обмеження коронарного кровоплину, а в понад 30 % випадків – повну оклюзію КА. Як свідчать висновки дослідження J. Saw та співавторів із залученням 750 хворих у 22 центрах Північної Америки, в 97,6 % хворих СД асоціюється з підвищенням маркерів некрозу міокарда та розвитком ІМ з елевацією сегмента ST (29,7 %) або ІМ без елевації сегмента ST (69,9 %) [14]. Рівень госпітальної летальності в зазначеній когорті пацієнтів був невисоким і становив 0,1 % [14]. Шлуночкові порушення ритму і раптова серцева смерть як наслідок СД КА стаються в 3–11 % і 0,3–3 % випадків [14, 15, 16].

При тривалому спостереженні виживаність пацієнтів з ІМ, спричиненим СД КА, порівняно з такою у хворих з ІМ внаслідок атеросклеротичного ураження є досить високою [5, 9]. Проте сукупна кількість серйозних несприятливих серцево-судинних подій є значною і становить до 20 % упродовж наступних 7 років і наближається до 50 % через 10 років спостереження [17, 18].

Початковим методом діагностики СД КА є інвазивна ангиографія, на котрій можна визначити не тільки ознаки формування хибного просвіту переважно в дистальних сегментах артерії, а також і ФМД [5, 9]. Типовою знахідкою, за даними літератури, є відсутність значного атеросклеротичного ураження [5, 9]. У разі сумнівних результатів інвазивного ангиографічного дослідження і потреби в диференціації між СД та атеросклерозом КА, більш точній оцінці локалізації дисекції, характеру і об'єму гематоми додатковою опцією можуть бути методи інтракоронарної візуалізації – внутрішньосудинне ультразвукове дослідження та оптична когерентна томографія. До альтернативних неінвазивних методів візуалізації належать магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвора А., 40 років, доправлена до відділення кардіологічної реанімації каретою швидкої медичної допомоги зі скаргами на дискомфорт в епіга-

стрії без іррадіації. Напередодні після сильного емоційного стресу у хворої виник короткочасний інтенсивний біль в епігастрії та значна слабкість. При розпитуванні на момент госпіталізації заперечувала біль у ділянці серця, задишку, перебої в роботі серця, як і стійке підвищення артеріального тиску (АТ) у минулому. Курить упродовж 15 років.

При госпіталізації загальний стан середньої тяжкості, свідомість ясна, пацієнтка орієнтована у просторі і часі, за шкалою Глазго 15 балів. Шкіра і слизові оболонки звичайного кольору та вологості, тургор збережений.

За даними об'єктивного обстеження: АТ – 115/85 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) – 75 за 1 хвилину, тони серця звучні, патологічні шуми не вислуховуються. Грудна клітка правильної форми, обидві її частини симетрично беруть участь у дихальних рухах, при аускультатії легень дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. При пальпації органів черевної порожнини живіт м'який, безболісний, нижній край печінки біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферійних набряків немає.

ЕКГ на момент надходження до стаціонару: ритм синусовий, регулярний, ЧСС – 75 за 1 хвилину, негативний зубець Т у відведеннях II, III, aVF (рис. 1).

Рівень тропоніну I в пацієнтки становив 2,93 нг/мл (норма < 0,16 нг/мл), холестерину – 4,7 ммоль/л, тригліцеридів – 1,59 ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності – 2,39 ммоль/л. За даними інших лабораторних методів дослідження патологічних змін не виявлено.

Ехокардіографія при госпіталізації: порушення регіонарної скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) відсутні, порожнини серця нормальних розмірів (кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – 92 мл, кінцевосистолічний об'єм ЛШ – 35 мл, ліве передсердя – 2,5 см), фракція викиду ЛШ – збережена (61, 9 %). Ознак дисфункції правого шлуночка не виявлено.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (01.05.2024): деформація і поліп жовчного міхура.

Пацієнтка також надала дані фіброгастроуденоскопії, котру їй було проведено раніше, виявлено пептичну виразку дванадцятипалої кишки в стадії ремісії.

З огляду на дані об'єктивного обстеження, ЕКГ та підвищення рівня тропоніну I хворій було встановлено діагноз: ІХС. Гострий інфаркт міокарда задньої та бічної ділянок ЛШ без зубця Q. Пептична виразка дванадцятипалої кишки в стадії ремісії.

У день надходження пацієнтці було проведено інвазивну ангиографію КА, за даними якої виявлено дисекцію дистальної третини правої КА (рис. 2), та призначено медикаментозне лікування

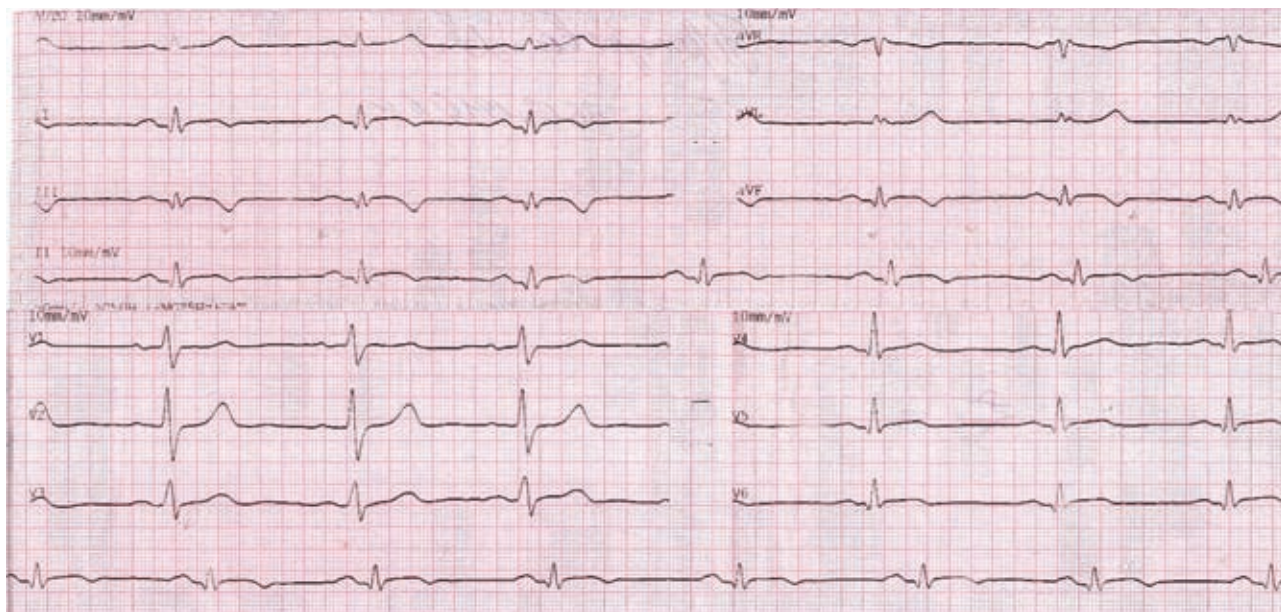


Рис. 1. ЕКГ на момент надходження до стаціонару.

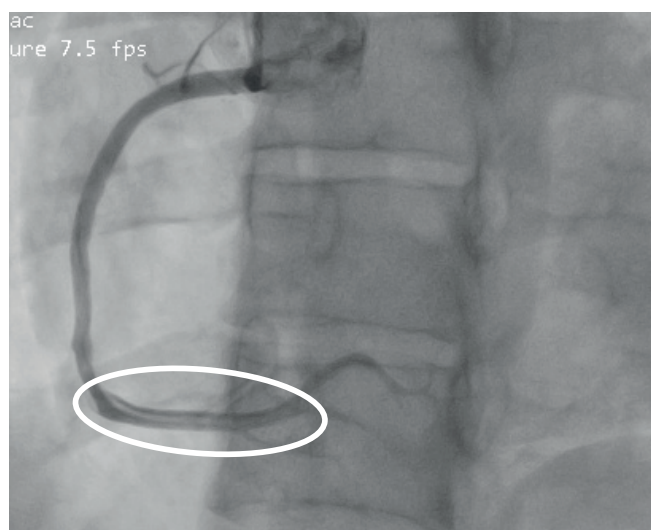


Рис. 2. Інвазивна ангіографія хворої на момент госпіталізації. Дисекція в дистальному відділі правої коронарної артерії, тип 1.



Рис. 3. Інвазивна ангіографія хворої через два тижні після початку захворювання.

відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST: еноксапарин – 80 мг підшкірно (у першу добу захворювання), ацетилсаліцилова кислота – 75 мг, клопідогрель – 75 мг 1 раз на добу, аторвастатин – 20 мг 1 раз на добу, бісопролол – 2,5 мг 1 раз на добу, пантопразол – 40 мг 1 раз на добу.

На 4-ту добу захворювання хвора, стан котрої покращився, була виписана зі стаціонару за власним бажанням із рекомендаціями продовжити медикаментозне лікування під контролем

ліпідного спектра крові, АЛАТ, АсАТ, КФК через 3 тижні і корекцією дози аторвастатину за необхідності.

Також хворій було запропоновано повторити інвазивну ангіографію КА, для проведення котрої вона звернулася через 2 тижні. На повторному дослідженні змін у КА, як і ознак ФМД, не виявлено (рис. 3). З огляду на це хворій було рекомендовано відмінити прийом клопідогрелю через 1 місяць. Доцільність продовження прийому ацетилсаліцилової кислоти запропоновано оцінити після контрольного візиту через 6 місяців.

ОБГОВОРЕННЯ

Відомості щодо до ведення пацієнтів із СД КА наразі узагальнені в рекомендаціях європейських і американських фахових товариств, котрі були опубліковані в 2018 році, і базуються здебільшого на даних відносно невеликих обсерваційних досліджень, реєстрів і думці експертів [5, 9]. Згідно з рекомендаціями в таких пацієнтів не використовують фібринолітичну терапію як метод реперфузії, на відміну від хворих із гострим ІМ, обумовленим атеросклеротичним ураженням, оскільки вона може спричинити поширення дисекції і погіршити прогноз. У гемодинамічно стабільних пацієнтів більш доцільним вважають консервативний підхід, тобто застосування медикаментозного лікування та відмову від первинного перкутанного коронарного втручання [5, 9]. Перкутанні й хірургічні методи відновлення прохідності інфарктзалежної артерії у хворих із гострим ІМ, спричиненим СД КА, рекомендовані в разі розвитку кардіогенного шоку, шлунчкових порушень ритму, котрі загрожують життю, рецидивуванням ознак ішемії чи локалізації дисекції в стовбурі лівої КА або проксимальному відділі інших епікардіальних артерій [5, 9]. Слід зауважити, що результати перкутанних втручань у цієї когорти пацієнтів є гіршими, а частота ускладнень більша, ніж у хворих із гострим ІМ, обумовленим атеротромбозом [19]. З огляду на відсутність у нашій пацієнтки порушень гемодинаміки чи інших ознак високого ризику для її лікування було обрано саме консервативну тактику. Результати контрольної коронарографії нашій пацієнтки через 3 тижні від початку захворювання, котрі продемонстрували прохідність інфарктзалежної артерії і відсутність ознак дисекції в правій КА, підтвердили правильність такого підходу (див. рис. 3).

Найбільш невизначеним у веденні пацієнтів із СД КА є питання вибору антитромботичної терапії, оскільки наразі недостатньо даних рандомізованих досліджень, а результати їх суперечливі. До того ж висловлюються припущення щодо потенційного посилення внутрішньосудинної кровотечі з подальшим збільшенням інтрамуральної гематоми і посилення дисекції внаслідок застосування антитромботичних засобів. Так, за даними порівняння результатів призначення одного антиагреганта (переважно ацетилсаліцилової кислоти) і подвійної антитромботичної терапії в пацієнтів зі СД КА, залучених до реєстру DISCO, остання асоціювалася з більшою частотою нефатального ІМ, впродовж наступного року [20]. Водночас у шведському одноцентровому проспективному дослідженні аналіз результатів застосування подвійної антитромботичної терапії у 105 хворих, для біль-

шості з котрих обирали консервативну тактику ведення, не виявив зростання частоти небажаних серцево-судинних подій упродовж 3 років спостереження [21].

Невизначеною залишається й оптимальна тривалість подвійної антитромботичної терапії після ІМ, спричиненого СД КА. З огляду на відносно низький рівень смертності в цієї когорти хворих упродовж наступних років і потенційний ризик рецидивування дисекції більшість дослідників висловлює думку, що в разі вибору консервативної тактики прийом інгібітора P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів має тривати від 1 до 3 місяців, ацетилсаліцилової кислоти – залежно від індивідуального серцево-судинного і геморагічного ризику. Проте після імплантації стента таким хворим вважають за доцільне призначити подвійну антитромботичну терапію за традиційними правилами – ацетилсаліциловою кислотою і клопідогрелью або інші інгібітори P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів у звичайних дозах тривалістю до 12 місяців [5, 9].

Парентеральні антикоагулянти, за даними літератури, для лікування пацієнтів зі СД КА зазвичай використовують тільки перипроцедурно, тому ми відмінили призначений нашій пацієнтці еноксапарин одразу після виявлення СД правої КА. Тривалість призначення антиагрегантів була обрана нами з огляду на консервативну тактику ведення пацієнтки і результат контрольної інвазивної ангиографії.

Поодинокі публікації свідчать на користь призначення β-адреноблокаторів після СД КА, оскільки їх застосування асоціюється зі зменшенням частоти рецидивування дисекції [22]. За даними літератури, доцільність лікування β-адреноблокаторами пацієнтів із СД КА з ІМ та без такого визнають більшість дослідників [20, 21]. Відповіді на дискусійні питання щодо ефективності й безпечності застосування β-адреноблокаторів і антитромботичної терапії, а також її тривалості можна очікувати після завершення першого рандомізованого дослідження VA-SCAD, до котрого планують залучити 600 пацієнтів із СД КА і збереженою фракцією викиду ЛШ [23].

Доцільність призначення статинів, котрі є невіддільною частиною лікування ішемічної хвороби серця, як і цільові рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності, в пацієнтів зі СД КА на сьогодні також залишаються невизначеними. В літературних джерелах превалює думка, що, попри етіологію ураження вільцевих судин, не асоційовану з атеросклерозом, лікування препаратами цієї фармакологічної групи є потенційно корисним з огляду на їх плеiotропні ефекти, а дозу слід визначати за індивідуальним профілем серцево-судинного ризику [20, 21].

Обмеження дослідження. Ймовірним тригером розвитку СД правої КА в нашій пацієнтки був емоційний стрес. На жаль, ми не мали змоги визначити причину розвитку дисекції, оскільки під час першої госпіталізації пацієнтка виписалася зі стаціонару раніше запланованого терміну за власним бажанням і після контрольної коронарографії відмовилася від подальшого обстеження.

ВИСНОВКИ

Жінки хворіють на інфаркт міокарда з меншою частотою порівняно з чоловіками, проте серцево-судинні катастрофи залишаються основною причиною смерті незалежно від статі [1]. У жінок віком до 50 років інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій розвивається частіше, ніж інфаркт міо-

карда, обумовлений атеросклеротичним ураженням. Алгоритм ведення таких пацієнтів потребує нестандартних діагностичних рішень для пошуку патофізіологічних причин пошкодження міокарда і вибору належної лікувальної стратегії. Спонтанна дисекція коронарних артерій є одним із таких механізмів, що більше притаманний жінкам до початку менопаузи. Рекомендації щодо ведення цієї когорти пацієнтів є емпіричними і базуються здебільшого на думці експертів, зокрема стосовно недоцільності виконання перкутанних втручань у разі відсутності ознак гемодинамічної нестабільності, небезпечних для життя аритмій і рецидивування больового синдрому. Суттєвим викликом для клініциста є визначення режиму антитромботичної і ліпідознижувальної терапії в таких пацієнтів. Рандомізовані клінічні дослідження, котрі можуть відповісти на ці запитання, наразі тривають.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – А.С.; опрацювання матеріалу – А.Б.; написання статті – А.Б., Ю.Р.; аналіз літератури, редагування – Ю.Р.

Література

1. Sambola A, Halvorsen S, Adlam D, Hassager C, Price S, Rosano G, Schiele F, Holmvang L, de Riva M, Rakisheva A, Sulzgruber P, Swahn E. Management of cardiac emergencies in women: a clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), the Heart Failure Association (HFA), and the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Open.* 2024 Feb 26;4(2):oeae011. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae011>
2. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Dec;10(12):e003443. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>
3. Dang Q, Burgess S, Psaltis PJ, Fairley S, Saw J, Zaman S. Spontaneous coronary artery dissection: a clinically oriented narrative review. *NPJ Cardiovasc Health.* 2024;1:4. <https://doi.org/10.1038/s44325-024-00004-y>
4. Vautrin E, Jean ABP, Fourny M, Marlière S, Vanzetto G, Bouvaist H, Debaty G, Belle L, Danchin N, Labarère J. Sex differences in coronary artery lesions and in-hospital outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction under the age of 45. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Nov;96(6):1222-30. <https://doi.org/10.1002/ccd.28627>
5. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018 Sep 21;39(36):3353-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>
6. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 19;68(3):297-312. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.034. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2016 Oct 4;68(14):1606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.002>
7. Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2017 Jul;103(13):1043-51. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310320>
8. Stanojevic D, Apostolovic S, Kostic T, Mitov V, Kutlesic-Kurtovic D, Kovacevic M, Stanojevic J, Milutinovic S, Beleslin B. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Dec 19;10:1273301. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1273301>
9. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 May 8;137(19):e523-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
10. Giacalone R, Ferretti M, Gurgoglione FL, Vezzani A, Pflleiderer B, Pela G, et al. Assessment of the role of nontraditional risk factors on spontaneous coronary artery dissections. *J. Clinical Cardiology and Cardiovascular Interventions.* 2022;5(8). <https://doi.org/10.31579/2641-0419/289>
11. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, Froehlich J, Bacharach JM, Chi YW, Gray BH, Jaff MR, Kim ES, Mace P, Sharma A, Kline-Rogers E, White C, Olin JW. Dissection and Aneurysm in Patients With Fibromuscular Dysplasia: Findings From the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 12;68(2):176-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.044>

12. Adlam D, Berrandou TE, Georges A, et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. *Nat Genet.* 2023;55:964-72. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01410-1>
13. Goel K, Tweet M, Olson TM, Maleszewski JJ, Gulati R, Hayes SN. Familial spontaneous coronary artery dissection: evidence for genetic susceptibility. *JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):821-6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8307>
14. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, Brass N, Lavoie A, Bishop H, Lavi S, Pearce C, Renner S, Madan M, Welsh RC, Lutchmedial S, Vijayaraghavan R, Aymong E, Har B, Ibrahim R, Gornik HL, Ganesh S, Buller C, Matteau A, Martucci G, Ko D, Mancini GBJ. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J.* 2019 Apr 14;40(15):1188-97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz007>
15. Ciliberti G, Westaby J, Papadakis M, Behr ER, Sharma S, Finocchiaro G, Sheppard MN. Coronary Artery Dissection and Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Insights From a UK Nationwide Autopsy-Based Registry-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 May;43(5):787-92. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318401>
16. Kim ESH. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2358-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2001524>
17. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etori F, Leonzi O, Latib A, Ferlini M, Trabattoni D, Colombo P, Galli M, Tarantini G, Napodano M, Piccaluga E, Passamonti E, Sganzerla P, Ielasi A, Coccato M, Martinoni A, Musumeci G, Zanini R, Castiglioni B. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol.* 2015 Jul 1;116(1):66-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.039>
18. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJ, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012 Jul 31;126(5):579-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718>
19. Hassan S, Samuel R, Starovoytov A, Lee C, Aymong E, Saw J. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Interv Cardiol.* 2021 May 15;2021:6686230. <https://doi.org/10.1155/2021/6686230>
20. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, Macaya F, Bianco M, Mori R, et al. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *Eur Heart J.* 2021;42(33):3161-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab372>
21. Seidl S, Rickli H, Rogowski S, Weilenmann D, Ammann P, Haager PK, et al. Long-term follow-up of medically treated patients with spontaneous coronary artery dissection: a prospective, Swiss single-centre cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w30067. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2021.w30067>
22. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 29;70(9):1148-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.053>
23. Alfonso F, de la Torre Hernández JM, Ibáñez B, Sabaté M, Pan M, Gulati R, Saw J, Angiolillo DJ, Adlam D, Sánchez-Madrid F. Rationale and design of the BA-SCAD (Beta-blockers and Antiplatelet agents in patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection) randomized clinical trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Jun;75(6):515-22. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.08.003>

Spontaneous coronary artery dissection as a cause of myocardial infarction: a review and clinical case

Iu.V. Rudenko¹, A.B. Bezrodnyi¹, A.V. Sablin²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² St. Michael Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an acute dissection of the arterial wall with the formation of an intramural hematoma anywhere between its layers with the formation of a false and compression of the true lumen of the vessel, which is not iatrogenic and is not caused by aortic dissection, trauma, rupture or erosion of atherosclerotic plaque. The probable pathophysiological mechanisms of SCAD are rupture of the endothelial-intimal layer of the vessel with the subsequent formation of a subintimal hematoma or bleeding from the vasa vasorum, formation of a hematoma in the artery wall and its breakthrough into the true lumen without prior damage to the intima. SCAD develops more often in women than in men. Among the factors that can cause SCAD, fibromuscular dysplasia, systemic inflammatory diseases, congenital connective tissue diseases, nonspecific inflammatory bowel diseases and genetic predisposition are considered. The development of dissection can be provoked by significant physical exertion, emotional stress, and abuse of recreational substances with sympathomimetic activity. In more than 90 % of cases, DM causes myocardial infarction (MI) with ST segment elevation or MI without ST segment elevation. The primary diagnostic method of SCAD is invasive angiography.

The article presents a clinical case of managing a patient with MI caused by SCAD. In hemodynamically stable patients, conservative treatment tactics are considered more appropriate, i.e. the use of drug treatment without primary percutaneous coronary intervention. In patients with cardiogenic shock, life-threatening ventricular arrhythmias, recurrent signs of ischemia, or dissection in the left main coronary artery or proximal epicardial arteries, endovascular or surgical reperfusion techniques are recommended. Drug therapy for such patients includes beta-blockers, antiplatelet agents, and statins.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction, non-ST segment elevation myocardial infarction, acute coronary syndrome, spontaneous coronary artery dissection.

Василь Михайлович Корнацький (до 75-річчя від дня народження)

8 січня 2025 року відзначив 75-річний ювілей видатний учений, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заступник генерального директора з науково-клінічної роботи ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», професор, доктор медичних наук Василь Михайлович КОРНАЦЬКИЙ – людина, яка присвятила своє життя медицині та науці.



Василь Михайлович народився в с. Торське Заліщицького району Тернопільської області. У 1957–1967 роках навчався у Заліщицькій середній школі. Паралельно навчався в дитячій музичній та заочній фізико-математичній школах, які закінчив із відзнакою. Після закінчення в 1973 році Чернівецького державного медичного інституту розпочав свій професійний шлях із сільської лікарні на Чернігівщині. Проте в 1977 році він уже очолив дільничну лікарню на рідній Тернопільщині, а у

1980 році – центральну районну лікарню, де працював 9 років.

З 1989 року був на посаді головного лікаря реабілітаційного санаторію «Медобори» і за сумісництвом викладачем кафедри Тернопільського медичного інституту. Його управлінські здібності та стратегічний підхід сприяли не лише розвитку закладу і підвищенню якості медичних послуг, а й розбудові реабілітаційної медицини в Західній Україні.

У 1992 році захистив кандидатську дисертацію за спеціальністю «Ревматологія».

З 1994 року переведений на посаду заступника начальника Головного управління лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України. З 1997 року Василь Михайлович – головний лікар, заступник директора з клінічної роботи Українського науково-дослідного інституту кардіології імені акад. М.Д. Стражеска МОЗ України. У 2002 році захистив докторську дисертацію за спеціальністю «Соціальна медицина».

Наукові здобутки Василя Михайловича охоплюють понад 250 наукових праць, серед яких 15 монографій та 37 навчальних посібників. Під його керівництвом було підготовлено 8 кандидатів та 4 доктори медичних наук. Основні напрямки наукових досліджень Василя Михайловича присвячені проблемам здоров'я населення України, медико-соціальним питанням, етичності експертизи клінічних досліджень, а також організації охорони здоров'я. З 2014 року В.М. Корнацький займається вивченням стрес-асоційованої та стрес-індукованої патології в умовах воєнного часу, за що у 2019 році у складі групи військових-науковців став лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки.

У 2021 році обраний членом-кореспондентом Національної академії медичних наук України за спеціальністю «Соціальна медицина».

Визнання внеску в розвиток української медицини підтверджують численні державні нагороди. Василь Михайлович Корнацький нагороджений орденом «За заслуги» III (2000), II (2016) ступенів, медаллю імені М.І. Пирогова, медаллю імені акад. М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я», Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Української ради миру, Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Василь Михайлович – не лише визнаний науковець, а й наставник, який виховав цілу плеяду лікарів-науковців. Сьогодні він продовжує працювати, розвивати українську науку та передавати здобуті знання наступним поколінням.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, а також редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу» вітають Василя Михайловича з нагоди ювілею, бажають йому міцного здоров'я, енергії, натхнення та нових професійних і наукових досягнень.

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