

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 «Dжерело»

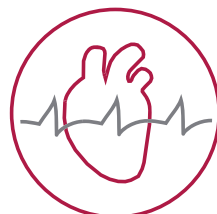
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Наукова періодика України», «Україніка наукова»,
Національної бібліотеки України
імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському
реферативному журналі «Джерело»

Том
Volume
32

Номер
Number
3

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: 4hvyliya@gmail.com

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 24.06.2025 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 (Vynnytsia)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

V. M. Kovalenko (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

M. I. Lutay (Kyiv)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

E. G. 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: 4hvyliya@gmail.com

Computer layout: T. Yu. Tsyhanchuk

Literary editor: I. M. Chubko

Corrector: L. O. Sidko

Prepared for publication on June 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

Порівняльний аналіз прозапальної активності клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією і різною тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарного русла

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський,
Т.І. Гавриленко, І.П. Голікова, М.П. Швидка,
Н.Ю. Чубко

7 Comparative analysis of the pro-inflammatory activity of cellular and humoral immune system components in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris and varying degrees of atherosclerotic coronary artery disease

M.I. Lutai, O.M. Lomakovsky,
T.I. Gavrilenko, I.P. Golikova, M.P. Shvydka,
N.Yu. Chubko

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Ефективність діагностики й активного виявлення артеріальної гіпертензії та контролю артеріального тиску в організованій популяції за умов воєнного стану в Україні – програма «Сильні серця»

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, Н.С. Козир,
С.О. Кольчик, В.О. Красотін, А.С. Паніна

18 Effectiveness of diagnostic and active detection of arterial hypertension and blood pressure control in an organized population under martial law in Ukraine – the «Strong Hearts» Program

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, N.S. Kozyr,
S.O. Kolchik, V.O. Krasotin, A.S. Panina

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження

В.Й. Целуйко, Р.Н. Аскеров

29 Impact of atrial fibrillation on the dynamics of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism during acute phase and one-year follow-up

V.I. Tseluyko, R.N. Askierov

Серцева недостатність / Heart failure

- Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження **40** Analysis of mortality risk factors in patients on the heart transplant waiting list: a retrospective study
A.Yu. Melnyk, N.O. Yaschenko, H.I. Kovtun, I.M. Kuzmych, S.R. Maruniak, B.M. Todurov

Венозний тромбоемболізм / Venous thromboembolism

- Тромбоемболія легеневих артерій у хворих з онкологічною патологією **49** Pulmonary embolism in patients with cancer
V.I. Tseluyko, N.H. Shilo

Огляди / Reviews

- Гіпонатріємія при серцевій недостатності: частота виявлення, клінічне значення та методи корекції **59** Hyponatremia in heart failure: how common is it, clinical significance and methods of correction
O.M. Parkhomenko, O.I. Irkin, Ya.M. Lutai, A.O. Stepura, D.O. Bilyi, A.K. Kordun
- Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом **71** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus
A.M. Sokolova, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

Інформація / Information

- Правила для авторів **83** 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 616.12-009.72+616.13-004.6:616-005.4-036
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.717>

Порівняльний аналіз прозапальної активності клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією і різною тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарного русла

М.І. Лутай¹, О.М. Ломаковський¹, Т.І. Гавриленко², І.П. Голікова¹,
М.П. Швидка¹, Н.Ю. Чубко¹

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

² ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити вплив прозапального стану клітинного та гуморального імунітету на виразність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали і методи. Обстежено 115 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження у хворих II–IV функціонального класу). При аналізі коронарограм визначали кількість уражених судин, ступінь і локалізацію стенозів. Розраховувалося сумарне ураження артерій серця (СУАС). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб з інтактними коронарними артеріями. Імунологічні показники досліджувалися в периферійній крові, взятій натще.

Результати. Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії виявив статистично значущий комплексний вплив антитіл до судин ($B=0,34$; $p=0,003$), антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності ($B=0,23$; $p=0,04$) та циркулюючих імунних комплексів ($B=0,25$; $p=0,03$) на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=5,9$; $p=0,001$) з найбільшим внеском антитіл до судин. Використання в регресійному аналізі некорелюючих між собою інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8 (прозапальні цитокіни) і фагоцитарного числа моноцитів (система фагоцитів) показали статистично значущий вплив на виразність та поширеність атеросклерозу за СУАС ($F=5,9$; $p=0,001$), за кількістю уражених коронарних артерій ($F=4,5$; $p=0,006$). Виявлено також сумарний вплив фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) (система прозапальних цитокінів) і НСТ нейтрофілів та моноцитів (система фагоцитів) на СУАС ($F=3,9$; $p=0,01$) і кількість уражених коронарних артерій ($F=3,6$; $p=0,02$). Виявлено значущий комплексний вплив некорелюючих запальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) і гуморального імунітету (антитіл до судин) на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=3,1$; $p=0,04$).

Висновки. Тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу при стабільній формі ІХС пов'язана з активністю адаптивної клітинної і гуморальної та вродженої фагоцитарної ланок імунної системи. У хворих зі стабільною ІХС на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу мають прямий сумарний вплив: у системі цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10; в системі гуморального імунітету – антитіла до компонентів артеріальної стінки, антитіла до окиснених

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н., ст. наук.
співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця,
ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка
М.Д. Стражеска” НАМН України»
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net
Стаття надійшла до редакції 4 квітня 2025 року

Lomakovsky Oleksandr Mykolayovych, PhD, senior researcher
of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart
Disease National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute
of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»
of the NAMS of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net
Received on 04.04.2025

ліпопротеїнів низької щільності та циркулюючі імунні комплекси. Одночасна активація систем прозапальних цитокінів, гуморального імунітету і фагоцитів також мають прямий сумарний вплив на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коронарний атеросклероз, запалення, клітинний та гуморальний імунітет.

За останні три десятиліття зниження смертності від серцево-судинних захворювань було досягнуто в основному завдяки зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і терапії, спрямованій на інші традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як гіпертонія, цукровий діабет, куріння і ожиріння [1]. Однак частка серцево-судинних захворювань у структурі смертності залишається значною [2]. У наш час існує величезна кількість експериментальних і клінічних доказів того, що атеросклероз є хронічним запальним захворюванням [3].

Останні дослідження показали, що як вроджені, так і адаптивні імунні механізми можуть прискорювати або гальмувати атеросклероз, що важливо в його профілактиці та лікуванні [4]. Важлива роль імунологічних компонентів у виникненні та хронізації атеросклерозу вийшла на перший план як клінічна мішень завдяки дослідженням, які демонструють переваги терапії, націленої на запалення та імунну систему при серцево-судинних захворюваннях [5, 6]. Було показано, що протизапальна дія терапії колхіцином знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) або ішемічною хворобою серця (ІХС) [7].

Щоб зрозуміти атерогенез, необхідно розглядати взаємодію між імунітетом і затримкою ліпідів в артеріальній стінці [8]. Розвиток бляшок ініціюється накопиченням ліпопротеїнів низької щільності в інтимі, де вони окиснюються і набувають імуногенних властивостей. Окиснення ЛПНЩ сприяє генерації різних імуногенних епітопів, які розпізнаються вродженою й адаптивною імунною системою. Відмінною рисою локального запалення в судинній стінці є рекрутування моноцитів у зону пошкодження, де вони трансформуються в макрофаги під дією хемотаксичних факторів, цитокінів, факторів росту і модифікованих ліпопротеїнів [9]. Макрофаги поглинають модифіковані ЛПНЩ за допомогою скавенджер-рецепторів, де надлишок холестерину етерифікується для зберігання в ліпідних краплях, надаючи макрофагам свій піноподібний вигляд [10]. Макрофаги бляшок мають знижену здатність мігрувати, пере-

шкоджаючи розсмоктуванню запалення та сприяючи прогресуванню бляшки. Стійке запалення веде до апоптозу макрофагів, а за відсутності ефективного ефероцитозу призводить до накопичення апоптотичних клітин, що сприяє утворенню некротичного ядра в бляшці [11]. Макрофаги можуть функціонувати і як антигенпрезентувальні клітини для активації адаптивної імунної системи, зокрема Т- та В-клітин.

Складність запалення при атеросклерозі була підкреслена дослідженнями на людях та мишах, які показали високу гетерогенність судинних лейкоцитів в атеросклеротичних ураженнях [12]. Існує тісна взаємодія між клітинами вродженого імунітету (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини) та адаптивними імунними клітинами (Т- і В-лімфоцити) в ініціації та прогресуванні атеросклерозу. Відповідно до нових уявлень про роль адаптивного імунітету при атеросклерозі активація CD4+ Т-клітин у відповідь на окиснений антиген ЛПНЩ ініціює утворення та сприяє поширенню атероми, тоді як CD8+ Т-клітини викликають розрив розвиненої атероми через свою цитотоксичну природу [13]. Як зазначено, хронічний повторний вплив антигену призводив до переважання підтипу Th1 і експресії інтерферону γ (ІФН- γ) CD4+ Т-клітинами в атеросклеротичних бляшках людини та миші. ІФН- γ також сприяє виробленню антитіл імуноглобуліну G2a В-лімфоцитами та посилює секрецію Th1-стимулюючих цитокінів, які запускають каскад проатерогенних процесів [14]. Кількість периферійних Т-клітин CD4+ і CD8+ була змінена в пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику. Крім того, CD4+ (хелперні), CD8+ (цитотоксичні) і CD4+CD25+Foxp3+ (регуляторні) Т-клітини крові є перспективними біомаркерами прогресування та дестабілізації ІХС [15].

ІХС є обструкцією коронарного кровообігу, що характеризується накопиченням ліпідів та фіброзних елементів у субендотеліальному просторі, що викликає такі стани, як стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія та ІМ. Накопичення модифікованих ліпідів є стимулом для інфільтрації імунних клітин у потовщену ділянку інтими, яка згодом перетворюється на атеросклеротичні бляш-

ки, що можуть збільшуватися настільки, що звужують або перекривають просвіт артерії [16].

Мета роботи – визначити зв'язок прозапальних показників клітинного та гуморального імунітету в крові з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця для поглиблення вивчення впливу імунної системи на тяжкість коронарного атеросклерозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Це дослідження засновано на аналізі результатів обстеження 115 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження у хворих II–IV функціонального класу, ФК). Діагноз стабільної стенокардії визначали за даними незмінних клінічних проявів стенокардії напруження впродовж останніх двох місяців, позитивного навантажувального тесту та обструктивного ураження артерій серця за результатами коронарографії. Під час аналізу коронарограм визначали кількість уражених судин, ступінь і локалізацію стенозів. Розраховували сумарне ураження артерій серця за методикою G.G. Gensini [17].

Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб, середній вік – 49 (45–53) років, з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, відсутністю синдрому стенокардії та негативним результатом навантажувальних проб. Критеріями вилучення пацієнтів з дослідження були: наявність запальних процесів, інфекційних, онкологічних та ревматичних захворювань, хронічної серцевої недостатності IIБ–III стадії, ниркової або печінкової недостатності, алергічних захворювань, хвороб крові, нещодавніх травм, операцій та інвазивних втручань.

Імунологічні показники досліджувалися в периферійній крові, взятій натще. Лабораторні показники були досліджені порівняно з відповідними у практично здорових осіб. Рівні фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-2, ІЛ-10 та ІФН- γ визначали в сироватці крові та супернатанті мононуклеарних клітин (змішана культивування моноцитів та лімфоцитів) (с/н МН) за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному фотоелектричному аналізаторі iEMS (LabSystems, Фінляндія) з використанням ELISA-наборів виробництва Amersham (США), Biosource (Канада) та Diaclone (Франція). З використанням методу імуноферментного аналізу, із застосуванням відповідних тест-систем також проводили кількісне визначення в сироватці крові високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) (DAI, США;

Diagnostic Automation, Канада), розчинного CD40 ligand (sCD40L) (тест-системи BenderMedSys, Австрія) та рівнів антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Ат оЛПНЩ) (тест-системи Biomedica Gruppe, Німеччина). Визначення в сироватці крові вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та концентрації холестерину в складі імунних комплексів проводили спектрофотометричним методом на фотометрі BioSystems BTS-330 (Іспанія). Для кількісного визначення вмісту антитіл до антигенів тканин міокарда та судинної стінки (водно-сольові екстракти) використовували реакцію поглинання комплементу. Неспецифічну проліферативну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютенін (ФГА) та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів тканин судинної стінки оцінювали за реакцією бласттрансформації (РБТЛ).

Імунофенотипування лімфоцитів проводили за допомогою проточної лазерної цитометрії (цитометр FACScan Becton Dickinson та моноклональні антитіла виробництва Caltag laboratories, США). Визначали вміст у периферійній крові популяції лімфоцитів: CD3+19- (Т-клітини), CD3+4+8- (Т-хелпери/індуктори), CD3+4-8+ (Т-супресори/цитотоксичні клітини), CD3-16+ (природні кілери, НК-клітини), CD3-19+ (В-лімфоцити). Також досліджували експресію поверхневих антигенів: CD95+ (рецептор Fas (APO1), було доведено його роль у розвитку апоптозу); CD11+ (ліганд ICAM-1 лімфоцитів); CD40+ (рецептор коstimуляції В-лімфоцитів); CD120+ (рецептори ФНП- α на лімфоцитах); CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Поглиняльну активність нейтрофілів (нф) та моноцитів (мц) оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу (1,5 мкм) за методом Т.І. Івчик. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували спонтанний та індукований НСТ-тест.

Обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу Statistica. Порівняння груп за досліджуваними показниками проводилося з використанням непараметричних методів статистики. Дані представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Різницю між групами оцінювали за рівнем значущості p . Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U -критерій Манна – Вітні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для аналізу зв'язку двох ознак використовували коефіцієнт кореляції Спірмена та точне значення p . Для оцінки впливу найдієвішої

комбінації декількох незалежних факторів і ступеня зв'язку кожної незалежної змінної використовували багатофакторний регресійний аналіз – логістичну регресію та множинну покрокову лінійну регресію (при слабкому відхиленні показників від нормального розподілу).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти зі стабільною ІХС були поділені на групи залежно від сумарного ураження артерій серця (СУАС) за даними коронарографії: менше ніж 95 балів (менше ніж медіана в загальній групі) (1-ша група, $n=57$) та більше ніж 95 балів (більше ніж медіана в загальній групі) (2-га група, $n=58$), що відображає локалізацію, ступінь стенозу артерії та кількість атеросклеротичних уражень за методикою G.G. Gensini. СУАС в 1-й та 2-й групах становило відповідно 50 (33–73) та 138 (120–169) балів ($p=0,0001$), кількість уражених коронарних судин – $1,68 \pm 0,69$ та $2,75 \pm 0,43$ ($p=0,0001$). Пацієнти в 1-й та 2-й групах були однакового віку – відповідно 57 (49–62) та 56 (52–63) років ($p=0,71$), мали однакову давність клінічних проявів ІХС – 2,0 (1,0–6,0) та 4,5 (1,5–10,5) року ($p=0,09$) та однакову частоту клінічних проявів вазоспастичного компонента – 6 та 33 % ($p=0,34$). У другій групі спостерігали тенденцію до збільшення частоти наявності III–IV ФК – відповідно 68 та 82 % ($p=0,10$). Виявлена помірна пряма кореляція між СУАС та ФК ($R=0,31$; $p=0,01$). Пацієнти не відрізнялися за ФК: толерантність до фізичного навантаження в 1-й та 2-й групах була відповідно 105 (101–111) та 110 (103–113) Вт ($p=0,32$), подвійний добуток на порозі навантаження – 132 (111–140) та 126 (116–146) ум. од. ($p=0,51$). Пацієнти обох груп мали однакову загальну фракцію викиду лівого шлуночка – відповідно 59 та 58 % ($p=0,52$), однак післяінфарктний кардіосклероз частіше траплявся в 2-й групі – 55 та 32 % ($p=0,02$). Спостерігали пряму помірну кореляцію між СУАС та перенесеним ІМ ($R=0,26$; $p=0,009$).

Аналіз факторів ризику в 1-й та 2-й групах виявив наявність артеріальної гіпертензії відповідно у 74 та 70 % ($p=0,55$), цукрового діабету (ЦД) – 6 та 17 % ($p=0,09$), ожиріння – 54 та 39 % ($p=0,17$), гіперхолестеринемії (ГХЕ) – 28 та 45 % ($p=0,06$), гіпертригліцеридемії (ГТЕ) – 32 та 33 % ($p=0,42$). Виявлена слабка пряма кореляція між СУАС та ЦД ($R=0,21$; $p=0,04$), СУАС та ГХЕ ($R=0,19$; $p=0,04$).

Таким чином, знайдено дуже слабкий зв'язок між СУАС та перенесеним ІМ, ЦД та ГХЕ.

Для більш поглибленого вивчення зв'язку кількості та тяжкості стенозів уражених атеросклерозом коронарних артерій зі станом імунної системи були проаналізовані дані пацієнтів з мінімальним

та максимальним значеннями коронарного ураження. В 3-тю групу увійшли пацієнти з хронічною ІХС з одностудинним ураженням та незначним ступенем стенозу (менше ніж 50 %), в 4-ту групу – пацієнти з хронічною ІХС з ураженням трьох коронарних артерій та значним ступенем стенозу (більше ніж 75 %). Третя та четверта група не відрізнялися за віком – відповідно 58 (49–63) та 55 (50–62) років ($p=0,75$), за давністю клінічних проявів ІХС – 2 (1–8) та 4 (2–9) роки ($p=0,35$), кількістю пацієнтів з початком клінічних проявів ІХС у молодому віці (до 45 років) – 31 та 21 % ($p=0,35$), наявністю клінічних проявів динамічного коронарного стенозу – 31 та 28 % ($p=0,80$), але в 4-й групі частіше спостерігали післяінфарктний кардіосклероз – 22 та 44 % ($p=0,05$). Серед факторів ризику атеросклерозу в 4-й групі, на відміну від третьої, частіше траплявся ЦД – відповідно 24 та 3 % ($p=0,01$), за іншими ж факторами ризику відмінностей не було: артеріальна гіпертензія – 66 та 75 % ($p=0,41$), ожиріння – 56 та 52 % ($p=0,76$), ГХЕ – 41 та 29 % ($p=0,28$), ГТЕ – 32 та 40 % ($p=0,47$). Таким чином, за клінічними ознаками хворі з незначною та значною тяжкістю коронарного атеросклерозу відрізнялися за частотою наявності післяінфарктного кардіосклерозу та ЦД.

Дослідження стану клітинного імунітету показало, що в 1-й та 2-й групах рівень у крові Т-лімфоцитів становив відповідно 68 (62–71) та 71 (64–74) % ($p=0,21$), Т-хелперів/індукторів – 41 (34–45) та 43 (37–47) % ($p=0,25$), Т-супресорів/цитотоксичних – 26 (21–29) та 25 (22–28) % ($p=0,56$), Тх/Тс – 1,6 (1,2–2,1) та 1,7 (1,3–2,1) ум. од. ($p=0,26$), активована бластна трансформація лімфоцитів із ФГА – відповідно 44 (40–51) та 43 (37–54) % ($p=1,00$), кількість лімфоцитів з CD95+ – 10,8 (8,1–17,6) та 10,1 (8,3–15,4) % ($p=0,60$). Рівень ІЛ-2 сироватки крові, що регулює клітинну імунну відповідь, у групах становив відповідно 20 (16–46) та 16 (14–66) пг/мл ($p=0,48$), для ІФН- γ сироватки крові – 10,3 (9,6–12,3) та 11,0 (10,0–12,4) пг/мл ($p=0,34$), для спонтанного ІФН- γ в с/н МН – 6,5 (1,1–13,0) та 7,0 (1,8–20,0) пг/мл ($p=0,75$), для індукованого ІФН- γ в с/н МН – 15,3 (11,0–127,0) та 14,8 (9,4–25) пг/мл ($p=0,80$). Аналіз клітинного імунітету свідчить про підвищену його активність у хворих з ІХС, але не пов'язану з розподілом за тяжкістю коронарного ураження на більше та менше ніж медіана.

Зіставлення клітинної ланки імунітету показало, що в 4-й та 3-й групах загальний рівень Т-лімфоцитів становив відповідно 68 (64–74) та 67 (62–72) % ($p=0,27$), Т-хелперів/індукторів – 42 (36–45) та 44 (36–49) % ($p=0,33$), Т-супресорів/цитотоксичних – 26 (23–31) та 24 (21–28) % ($p=0,25$), регуляторний індекс Тх/Тс – 1,7 (1,2–2,0) та 1,6 (1,3–2,2) ум. од. ($p=0,46$), функціональна здатність Т-лімфоцитів до проліферації за РБТЛ з ФГА – 42 (37–54)

Таблиця 1

Гуморальна ланка специфічного імунітету в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	В-лц	CD 40+	Ат оЛПНЩ	Ат до пошкодженого міокарда	Ат до склерозованої аорти	ЦІК	ІЛ-4 крові	ІЛ-10 крові	сІЛ-10	іІЛ-10
3-тя	-18	+26	+21	0	0	+55°	-61°	+163°	-56	+121
4-та	-22	+11	+109°	0	+50*	+69°	+18*	+174°	+451*°	+177*°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). В-лц – В-лімфоцити; Ат – антитіла; оЛПНЩ – окиснені ліпопротеїни низької щільності; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси; ІЛ – інтерлейкін; сІЛ-10 – спонтанний ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин; іІЛ-10 – індукований ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин.

та 44 (41–53) % ($p=0,40$), кількість лімфоцитів з апоптозом (CD95+) – 10,5 (8,0–15,2) та 12,0 (8,1–16,5) % ($p=0,69$). Рівень ІЛ-2 у сироватці крові, що характеризує активність Т-лімфоцитів, у 4-й та 3-й групах становив відповідно 17 (14–68) та 38 (20–160) пг/мл ($p=0,66$), для ІНФ γ сироватки крові – 11 (10–12) та 10 (8–10) пг/мл ($p=0,07$), для спонтанного рівня в с/н МН – 2,4 (1,1–9,0) та 6,5 (1,0–9,5) пг/мл ($p=0,61$), що свідчить про відсутність різниці між групами.

Для оцінки зв'язку різних факторів клітинного імунітету з поширеністю та тяжкістю ураження коронарних артерій виділено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні один від одного показники: CD3+CD4+ (1-й фактор), CD3+CD8+ (2-й фактор), специфічна сенсibiliзація лімфоцитів до антигенів судинної стінки (3-й фактор). Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії не виявив сумарного впливу факторів клітинного імунітету CD3+CD4+, CD3+CD8+ та сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів судинної стінки на поширеність та тяжкість коронарного атеросклерозу за СУАС ($F=1,4$; $p=0,25$) у пацієнтів зі стабільною ІХС.

За нашими даними, показники клітинного специфічного імунітету в кров'яному руслі мало свідчили про участь цієї ланки імунної відповіді у формуванні значного атеросклеротичного ураження в стінці коронарних судин за даними коронарографії. Роль Т-клітин і ІНФ γ -секретуючих Тх1-клітин як ключових факторів запалення в бляшці добре документовано [18]. Так, загальна популяція Т-лімфоцитів у бляшках представлена двома основними субпопуляціями: CD4+ (хелперними) і CD8+ (супресорними/цитотоксичними) клітинами. Однак рівні CD4+ та CD8+ в крові не були пов'язані з ІМ або стенокардією [19]. Маркери адаптивного імунітету, що циркулюють у крові, навіть були асоційовані з дрібнішими бляшками в сонних артеріях і меншим внутрішньобляшковим крововиливом [20].

Вивчення гуморальної ланки специфічного імунітету в 1-й та 2-й групах показало, що рівень

В-лімфоцитів крові становив 10,2 (7,9–13,3) та 9,5 (7,3–11,6) % ($p=0,12$), активність В-клітин за CD40+ – відповідно 7,9 (6,7–9,5) та 8,6 (5,9–10,2) % ($p=0,82$), специфічних антитіл до пошкодженого міокарда – 10 (5–20) та 10 (10–20) ум. од. ($p=0,72$), специфічних антитіл до пошкодженої аорти – 5 (0–15) та 10 (0–20) ум. од. ($p=0,72$), специфічних антитіл до оЛПНЩ – 318 (186–466) та 282 (211–690) Од/мл ($p=0,79$), рівні ІЛ-4 сироватки крові – 8,1 (4,8–33,5) та 19,1 (15,0–41,0) пг/мл ($p=0,12$), ІЛ-10 сироватки крові – 9,2 (7,8–13,0) та 10,0 (9,0–10,5) пг/мл ($p=0,86$), спонтанного ІЛ-10 в с/н МН – 95 (13–632) та 122 (20–1180) пг/мл ($p=0,55$), індукованого ІЛ-10 в с/н МН – 39 (10–284) та 301 (12–895) пг/мл ($p=0,40$). Відсутність різниці між групами можна пояснити, можливо, грубим критерієм розподілу пацієнтів на більше та менше ніж медіана коронарного ураження за даними коронарографії.

Визначення показників гуморальної ланки специфічного імунітету показало, що в 4-й та 3-й групах рівень антитіл до міокарда пошкодженого становив відповідно 10 (10–15) та 10 (10–15) ум. од. ($p=0,40$), антитіл до аорти склерозованої – 15 (10–20) та 0 (0–10) ум. од. ($p=0,03$), антитіл до оЛПНЩ – 333 (242–590) та 193 (178–438) Од/мл ($p=0,23$). Рівень В-лімфоцитів у групах – відповідно 9,6 (7,5–11,7) та 10,1 (7,2–12,8) % ($p=0,84$) (табл. 1).

У 4-й групі порівняно з 3-ю були значно підвищені рівні інтерлейкінів, які, як вважають, стимулюють розвиток імунної відповіді за гуморальним типом: спонтанний рівень ІЛ-10 у с/н МН – відповідно 716 (110–1216) та 57 (12–436) пг/мл ($p=0,05$), індукований ІЛ-10 – 775 (590–960) та 62 (10–198) пг/мл ($p=0,05$); ІЛ-4 сироватки крові – 22,5 (13,8–50,6) та 7,4 (4,4–30,5) пг/мл ($p=0,05$).

За даними літератури, оцінка рівнів у крові ІЛ-10 та ІЛ-4 не є однозначною. Синтез Т-хелперами 2-го типу ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13 та ІЛ-25 стимулює переважно гуморальну ланку імунітету. ІЛ-4 посилює диференціювання Тх0 в Тх2-лімфоцити та активацію не тільки В-, а і Т-лімфоцитів. Як кошти-мулюючий агент ІЛ-4 підтримує проліферацію

активованих В- і Т-лімфоцитів. ІЛ-10 виявляють у зрілих бляшках і вважають, що він відіграє активну роль, обмежуючи запалення в судинній стінці [21]. До потенційно антиатерогенних ефектів належать здатність ІЛ-10 регулювати спричинену моноцитами деградацію матриксу судинної стінки, пригнічувати прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-6) та хемокіни (ІЛ-8, макрофагальний протеїн запалення 1 та 2). При атеросклерозі ІЛ-10 здатний зменшувати реакцію імунної системи шляхом пригнічення вироблення продуктів окиснення та послаблення реакції Т-лімфоцитів на дію антигенів [22]. Але більшість протизапальних цитокінів мають і прозапальні властивості. ІЛ-10 разом із фактором стимуляції колонії макрофагів здатний стимулювати ріст та диференціацію моноцитів у макрофаги [23]. ІЛ-10 може перешкоджати програмованій загибелі клітин – апоптозу.

Різні дані щодо ІЛ-10 представлені і в клінічних дослідженнях. У хворих на нестабільну стенокардію сироватковий рівень ІЛ-10 виявився нижчим, ніж у хворих на стабільну стенокардію. Також низький рівень циркулюючого ІЛ-10 був пов'язаний із більш вираженим атеросклеротичним ураженням [24]. Водночас рівень циркулюючого протизапального ІЛ-10 був пов'язаний із високим ризиком серцево-судинних захворювань серед людей похилого віку без попередніх ССЗ. Виявлено прямий зв'язок концентрації ІЛ-10 у сироватці крові з прогресуванням ступеня стенозу сонної артерії та несприятливою зміною морфології атеросклеротичної бляшки [25]. Пацієнти з високою концентрацією ІЛ-10 характеризувалися значуще вищим ризиком смерті.

У невеликих клінічних дослідженнях у пацієнтів зі стабільною та нестабільною стенокардією рівні ІЛ-10 були незмінними, збільшеними або зменшеними порівняно з контрольною групою. Крім того, підвищені рівні циркулюючого ІЛ-10 були пов'язані з поліпшенням або погіршенням [26] прогнозу у хворих на гострий коронарний синдром. У нашому дослідженні високі рівні ІЛ-4 та ІЛ-10 в сироватці крові та супернатанті були пов'язані з тяжким атеросклерозом коронарних судин.

Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії виявив статистично значущий комплексний вплив антитіл до судин ($B=0,34$; $p=0,003$), антитіл до оЛПНЩ ($B=0,23$; $p=0,04$) та ЦІК ($B=0,25$; $p=0,03$) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=5,9$; $p=0,001$) з найбільшим внеском антитіл до судин. Це збігається з даними літератури. Аналіз підмножин В-клітин свідчить про проатерогенні ефекти В2 клітин. Проатерогенну роль відводять і ІgG антитілам [27]. Наприклад, ІgG антитіла до АроВ100 сприяли розвитку атеро-

склерозу в мишей. Рівні антитіл до білка теплового шоку 60 (HSP60) були пов'язані з атеросклерозом сонних артерій та підвищеним серцево-судинним ризиком. У пацієнтів з тяжким атеросклерозом, як правило, вищі титри антитіл до оЛПНЩ [28]. Гуморальні відповіді на модифіковані ЛПНЩ є патогенними внаслідок утворення комплексів антиген-антитіло, що містять модифіковані ЛПНЩ та ІgG антитіла. Їх патогенний потенціал визначається тим, що вони містять переважно імуноглобуліни G1 і G3, легко дифундують через ендотеліальний бар'єр, здатні активувати систему комплементу та взаємодіяти з Fc γ -рецепторами на фагоцитах, що призводить їх до активації та розвитку запалення внаслідок стимуляції вивільнення прозапальних цитокінів, хемокінів, активних радикалів кисню і металопротеїназ матриксу з цих клітин [29]. ЦІК, що містять окиснені ЛПНЩ та антитіла до них, виявляють як у циркулюючій крові, так і в атеросклеротичних бляшках, і за прозапальними та проатерогенними властивостями вони значно перевершують окиснені ЛПНЩ [30].

Моноцити як представники вродженої імунної системи відіграють важливу роль в ініціації, поширенні та прогресуванні атеросклерозу, у переході від стабільної до нестабільної бляшки [31]. Високий рівень циркулюючих моноцитів був незалежним предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС [32] і предиктором ступеня тяжкості ІХС [33]. Було зазначено, що функціональні показники нейтрофілів також були тісно пов'язані з частотою деяких серцево-судинних захворювань [34].

При оцінці активності циркулюючих моноцитів та нейтрофілів, а саме рівнів продукції реактивних радикалів кисню фагоцитами, ми виявили, що в першій та другій групах спонтанний НСТ-тест моноцитів був однаково підвищений та дорівнював відповідно 13 (9–16) та 16 (11–20) % ($p=0,039$) ($R=0,17$; $p=0,077$), функціональний резерв (ФР) моноцитів – 28 (15–53) та 26 (0–50) % ($p=0,19$). Спонтанний НСТ-тест нейтрофілів у двох групах хворих був однаково високий – відповідно 55 (42–64) та 57 (44–64) % ($p=0,80$), ФР нейтрофілів – 12 (0–20) та 10 (0–25) % ($p=0,70$), фагоцитарне число (ФЧ) нейтрофілів – 5,5 (5,2–5,8) та 5,2 (5,0–5,8) ум. од. ($p=0,14$). Кількість натуральних кілерів у двох групах – відповідно 11,0 (8,2–13,3) та 10,4 (8,1–13,6) % ($p=0,93$). Кількість нейтрофілів зі схильністю до апоптозу було відповідно 11,0 (10,3–12,5) та 10,3 (9,8–10,8) % ($p=0,42$). СРБ як показник гуморальної ланки неспецифічної резистентності у першій та другій групах дорівнював відповідно 4,4 (2,6–7,3) та 5,5 (2,7–12,4) мг/л ($p=0,31$). Таким чином, відмінностей між першою та другою групою не виявлено.

Таблиця 2

Функціональна активність фагоцитів у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	сНСТ нф	ФР нф	CD95+нф	сНСТ мц	ФР мц	МСР-1	НК-клітини
3-тя	+119°	-76°	+50	+8	-41°	+155°	-23
4-та	+108°	-80°	+73	+42*°	-83*°	+116°	-19

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). сНСТ – спонтанний та індукований НСТ-тест; нф – нейтрофіли; ФР – функціональний резерв; мц – моноцити; МСР-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн; НК-клітини – природні кілери.

Таблиця 3

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця з низьким та високим сумарним ураженням артерій серця (% відхилення від контролю)

Група	ФНП- α крові	сФНП- α	іФНП- α	ІЛ-6 крові	сІЛ-6	іІЛ-6	ІЛ-8 крові	сІЛ-8	іІЛ-8	ТФР- β	С-РБ
1-ша	+21	+168v	-32	-7	+144°	+189°	+45	+122°	+2	+208°	+193°
2-га	+30	+1004*°	+460*°	+27	+264°	+931*°	+45	+160°	-52*°	+123°	+323°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 1-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; с – спонтанний; і – індукований; ІЛ – інтерлейкін; ТФР- β – трансформувний фактор росту β ; С-РБ – С-реактивний білок.

Спонтанний киснезалежний метаболізм моноцитів за НСТ-тестом був більший у 4-й групі – відповідно 17 (13–21) та 13 (9–16) % ($p=0,04$) ($R=0,22$; $p=0,006$), а функціональний резерв моноцитів – менший – 11 (5–31) та 37 (29–75) % ($p=0,02$) ($R=-0,15$; $p=0,07$) (табл. 2).

Рівень метаболізму нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом був однаково високим – відповідно 56 (44–61) та 58 (43–67) % ($p=0,54$). Кількість природних кілерів у двох групах також не відрізнялася – відповідно 11,4 (7,6–14,8) та 10,8 (8,1–12,5) % ($p=0,62$). Таким чином, функціональна активність нейтрофілів між групами була однаковою. Тяжкість коронарного атеросклерозу слабо, але статистично значуще корелює з високою функціональною активністю моноцитів, що може свідчити про їх зв'язок. Цей зв'язок дуже важливий, бо більшість макрофагів бляшки утворюються з циркулюючих моноцитів. Останні рекрутуються до стінки судин, диференціюються на кілька фенотипів макрофагів, розмножуються *in situ* та мають різні форми загибелі [35]. Активация макрофагів істотно впливає на розвиток, прогресування та ускладнення атеросклерозу [36]. У судинах макрофаги підтримують локальну запальну реакцію, поширюють розвиток бляшки та сприяють тромбозу [37].

Аналіз логістичної регресії не виявив залежності між поширеністю та тяжкістю коронарного атеросклерозу за балами СУАС та комплексним предиктором системи фагоцитів: НСТ нф (1-й фак-

тор), ФЧ мц (2-й фактор), НСТ мц (3-й фактор) ($\chi^2=5,49$; $p=0,14$).

Оскільки одні й ті самі цитокини можуть вироблятися різними клітинами (Т-, В-лімфоцитами, моноцитами, нейтрофілами, натуральними кілерами, ендотелієм), цитокиновий статус аналізувався окремо від ланок їх продуцентів. Прозапальний цитокиновий профіль у хворих першої та другої груп наведено в табл. 3.

ФНП- α сироватки крові в першій та другій групах становив відповідно 40 (13–45) та 43 (26–69) пг/мл ($p=0,29$); спонтанний синтез ФНП- α в с/н МН – 150 (67–850) та 618 (122–2060) пг/мл ($p=0,03$) ($R=0,37$; $p=0,005$); індукований синтез ФНП- α – 85 (38–1443) та 700 (266–6500) пг/мл ($p=0,03$) ($R=0,50$; $p=0,05$). Рівень ІЛ-6 в сироватці крові в групах був відповідно 7 (5–10) та 10 (5–21) пг/мл ($p=0,37$), спонтанний ІЛ-6 в с/н МН – 2280 (785–4591) та 3401 (1860–4471) пг/мл ($p=0,25$), індукований ІЛ-6 в с/н МН – 1010 (610–1620) та 3610 (1860–5160) пг/мл ($p=0,04$) ($R=0,49$; $p=0,06$). Не відрізнялися в групах рівні ІЛ-8 у плазмі крові – 12 (11–14) та 12 (9–13) пг/мл ($p=0,25$), рівні спонтанного ІЛ-8 в с/н МН – 1965 (1050–2965) та 2213 (948–2436) пг/мл ($p=0,67$). Але в групах відрізнялися рівні індукованого ІЛ-8 – відповідно 2800 (2306–3830) та 1320 (1200–1350) пг/мл ($p=0,02$) ($R=0,90$; $p=0,01$). Незважаючи на грубий розподіл пацієнтів за тяжкістю ураження коронарного русла на більше та менше ніж медіана, тяжкість ураження прямо залежала від рівнів ФНП- α та ІЛ-6.

Таблиця 4

Цитокіневий профіль у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження коронарних судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	ФНП- α крові	сФНП- α	іФНП- α	ІЛ-6 крові	сІЛ-6	іІЛ-6	сІЛ-8	ТФР- β	С-РБ
3-тя	+15	+52	-50	-20	+41	+181°	+117°	+238°	+293°
4-та	+58	+775*°	+172*°	-7	+289°	+503*°	+88°	+138°	+240°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; с – спонтанний; і – індукований; ІЛ – інтерлейкін; ТФР- β – трансформівний фактор росту β ; С-РБ – С-реактивний білок.

Визначення цитокінетичного профілю в 4-й та 3-й групах показало різні рівні в с/н МН прозапального спонтанного ФНП- α – відповідно 85 (51–270) та 490 (285–1986) пг/мл ($p=0,004$), індукованого ФНП- α – 62 (21–120) та 340 (266–700) пг/мл ($p=0,04$), індукованого рівня прозапального ІЛ-6 – 2110 (1600–5220) та 985 (610–1040) пг/мл ($p=0,02$) (табл. 4).

Не відрізнялися в 3-й та 4-й групах рівні прозапальних спонтанного ІЛ-6 – відповідно 1320 (680–4400) та 3640 (2000–4900) пг/мл ($p=0,16$), спонтанного ІЛ-8 – 1660 (540–2965) та 1920 (1060–2360) пг/мл ($p=0,80$). Таким чином, значна тяжкість коронарного атеросклерозу супроводжується статистично значущо більшим рівнем імунного запалення, що може свідчити про їх зв'язок. Ці дані підтверджуються іншими роботами щодо циркулюючих маркерів запалення і розвитком ІХС [38]. Визначено, що системне запалення має значення самостійного незалежного фактора патогенезу атеросклерозу і сприяє розвитку його судинного і метаболічного компонентів. Вищі рівні циркулюючого ФНП- α були пов'язані з більшою кількістю атеросклеротичних бляшок [39]. Показано, що плазмові рівні ФНП- α відображають рівень запалення в тканинах бляшки і можуть бути використані як сурогатні маркери ідентифікації пацієнтів із високим ризиком нестабільності бляшок [40].

Аналіз багатофакторної лінійної регресії щодо залежності тяжкості та поширеності атеросклеротичного ураження коронарних артерій від рівня прозапальних цитокінів не виявив статистично значущої залежності СУАС від комбінованого предиктора: ФНП- α (1-й фактор), ІЛ-6 (2-й фактор) і СРБ (3-й фактор) ($F=1,2$; $p=0,32$); від ІЛ-8 (1-й фактор), sVCAM (2-й фактор) і sICAM (3-й фактор) ($F=1,4$; $p=0,27$). Якщо відійти від пропонуваного факторним аналізом показників, то виявлено сумарний вплив не корелюючих між собою прозапальних цитокінів (ІЛ-6, -8, -10) на тяжкість і поширеність коронарного атеросклерозу за СУАС ($F=2,8$; $p=0,043$).

Для оцінки комплексного (сумарного) впливу факторів прозапальних цитокінів, клітинного та гуморального імунітету, системи фагоцитів на

поширеність та тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних артерій виділено (згідно з факторним аналізом) чотири групи незалежних одна від одної змінних: ІЛ-6, ІЛ-8, ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф та мц, ФНП- α , sCD40L (2-й фактор), антитіла до оЛПНЩ, антитіла до судин (3-й фактор), СРБ, сенсibiliзація лімфоцитів до антигенів судинної стінки, CD3+CD4+ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу за балами СУАС ($R=0,16$; $F=0,43$; $p=0,78$). Також не було виявлено сумарного впливу CD3+CD8+ (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibiliзації лімфоцитів (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу за балами СУАС ($R=0,22$; $F=0,58$; $p=0,68$). Також не було виявлено сумарного впливу ФМ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість балів СУАС ($R=0,28$; $F=1,3$; $p=0,26$).

Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($R=0,22$; $F=0,90$; $p=0,47$). Також не було виявлено сумарного впливу CD3+CD8+ (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів судинної стінки (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($R=0,35$; $F=1,8$; $p=0,13$). Також не було виявлено сумарного впливу ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість балів СУАС ($R=0,32$; $F=1,7$; $p=0,16$).

Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на поширеність коронарного атеросклерозу за кількістю уражених судин ($R=0,16$; $F=0,47$; $p=0,76$). Також не було вияв-

лено сумарного впливу CD8 (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibilізації лімфоцитів до антигенів судинної стінки (4-й фактор) на поширеність коронарного атеросклерозу за кількістю уражених судин ($R=0,15$; $F=0,24$; $p=0,91$). Не було виявлено сумарного впливу ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість уражених атеросклерозом судин ($R=0,22$; $F=0,73$; $p=0,58$).

Якщо не брати до уваги результати факторного аналізу, то використання в регресійному аналізі некорелюючих між собою ІЛ-6, ІЛ-8 (прозапальні цитокіни) і ФЧ мц (система фагоцитів) показали статистично значущий вплив на тяжкість та поширеність атеросклерозу за СУАС ($F=5,9$; $p=0,001$), за кількістю уражених коронарних артерій ($F=4,5$; $p=0,006$). Виявлено також сумарний вплив ФНП- α (система прозапальних цитокінів) та НСТ нф та мц (система фагоцитів) на СУАС ($F=3,9$; $p=0,01$) і кількість уражених коронарних артерій ($F=3,6$; $p=0,02$). Виявлено значущий комплексний вплив некорелюючих запальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) і гуморального імунітету (антитіла до судин) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=3,1$; $p=0,04$).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено залежність між показниками системного запалення в крові та виразністю коро-

нарного атеросклерозу. Поєднання декількох показників має сильну передбачувальну здатність у діагностиці важкого коронарного ураження.

2. Кількість уражених атеросклерозом коронарних судин в поєднанні зі ступенем коронарного стенозу прямо пов'язані з рівнем прозапальних (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, -8) та протизапальних (інтерлейкін-10, -4) цитокінів, активністю моноцитів та активністю гуморального специфічного імунітету (за рівнем антитіл до тканин судин).

3. На тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця мають прямий сумарний вплив: у системі цитокінів – інтерлейкін-6, -8 та -10; у системі гуморального імунітету – антитіла до компонентів артеріальної стінки, антитіла до окиснених ліпопротеїнів низької щільності та циркулюючі імунні комплекси.

4. Одночасна активація систем прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, -8, фактор некрозу пухлин α), гуморального імунітету (антитіл до компонентів артеріальної стінки) і фагоцитів (НСТ для нейтрофілів та моноцитів, фагоцитарне число моноцитів) мають сумарний прямий вплив на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

5. Тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу при стабільній формі ішемічної хвороби серця пов'язана з активністю адаптивної клітинної і гуморальної та вродженої фагоцитарної ланок імунної системи.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, методологія – М.Л., О.Л., Т.Г.; збір клінічного матеріалу – О.Л., І.Г., М.Ш., Н.Ч.; аналіз даних – О.Л.; написання статті – О.Л.; редагування статті – М.Л., Т.Г.; керівництво роботою – М.Л., Т.Г.

Література

1. Bea AM, González-Guerrero A, Cenarro A, Lamiquiz-Moneo I, Climent E, Jarauta E. Association of HDL cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2025;400:118617. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118617>
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur. Heart J*. 2020;41:12-85. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz065>
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;123:1118–1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
4. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Res*. 2019;124(2):315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
5. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke Y-X, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nature Reviews Cardiol*. 2022;19(8):522-542. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00668-4>
6. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-619. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310527>
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021372>
8. Tsiatoulas D, Eslami M, Obermayer G, Clement M, Smeets D, et al. APRIL limits atherosclerosis by binding to heparan sulfate proteoglycans. *Nature*. 2021;597(7874):92-96. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03818-3>
9. Hovland A, Jonasson L, Garred P, et al. The complement system and tolllike receptors as integrated players in the

- pathophysiology of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):480-494. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.038>
10. Marcovecchio PM, Thomas GD, Mikulski Z, et al. Scavenger receptor CD36 directs nonclassical monocyte patrolling along the endothelium during early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:2043-2052. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309123>
 11. Bäck M, Yurdagul AJ, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
 12. Zernecke A, Winkels H, Cochain C, Williams JW, Wolf D, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas. *Circ. Res*. 2020;127(3):402-426. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120>
 13. Li Q, Ming T, Wang Y, Ding S, Hu C, Zhang C, et al. Increased Th9 cells and IL-9 levels accelerate disease progression in experimental atherosclerosis. *Am J Transl Res*. 2017;9:1335-1343. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1263>
 14. Krishnaswamy JK, Alsén S, Yrlid U, Eisenbarth SC, Williams A. Determination of T follicular helper cell fate by dendritic cells. *Front Immunol*. 2018;9:2169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02169>
 15. Neupane R, Jin X, Sasaki T, Li X, Murohara T, Cheng XW. Immune Disorder in Atherosclerotic Cardiovascular Disease – Clinical Implications of Using Circulating T-Cell Subsets as Biomarkers. *Circulation*. 2019;83(7):1431-1438. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0114>
 16. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-2641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
 17. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80105-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80105-2)
 18. Tsiatoulas B, Tsiatoulas D, Sage AP, et al. Cells in Atherosclerosis: Closing the Gap From Bench to Bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):296-302. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303569>
 19. Olson NC, Siitani CM, Doyle MF, Huber SA, Landay AL. Innate and adaptive immune cell subsets as risk factors for coronary heart disease in two population-based cohorts. *Atherosclerosis*. 2020;300:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.011>
 20. Fani L, van Dam-Nolen DHK, Vernooij M, Kavousi M. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2021;325:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.040>
 21. Uyemura K, Demer LL, Castle SC. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996;97:2130-2138. <https://doi.org/10.1172/jci118650>
 22. De Waal-Malefyt R, Haanen J, Spits H, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T-cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med*. 1991;174:915-924. <https://doi.org/10.1084/jem.174.4.915>
 23. Hashimoto S, Yamada M, Motoyoshi K, et al. Enhancement of macrophage colony-stimulating factor-induced growth and differentiation of human monocytes by interleukin-10. *Blood*. 1997;89(1):315-321. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.1.315>
 24. Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Boersma E, Garcia-Garcia HM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010>
 25. Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008>
 26. Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94:724-729. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119271>
 27. Tsiatoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114:1743-1756. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301145>
 28. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30:2311-2316. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179697>
 29. Virella G, Lopes-Virella MF. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):239-246. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.025>
 30. Fang JC, Kinlay S, Behrendt D, et al. Circulating antibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac trans plantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:2044-2050. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000040854.47020.44>
 31. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541-1551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>
 32. Yamamoto E, Sugiyama S, Hirata Y, et al. Prognostic significance of circulating leukocyte subtype counts in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;255:210-216. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.033>
 33. Gijssberts CM, Ellenbroek GHJM, ten Berg MJ, et al. Effect of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio on Heart Failure Characteristics and Hospitalizations in a Coronary Angiography Cohort. *Amer J Cardiol*. 2017;120(6):911-916. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.020>
 34. Anoop DS, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani AD, Hemingway H. Neutrophil Counts and Initial Presentation of 12 Cardiovascular Diseases. A CALIBER Cohort Study. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;69(9):114-123. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.022>
 35. Ensan S, Li A, Besla R, et al. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1(+) precursors and circulating monocytes immediately after birth. *Nat Immunol*. 2016;17:159-168. <https://doi.org/10.1038/ni.3343>
 36. Mallat Z. Macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37:e92-e98. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309730>
 37. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

- 2020;40(1):20-33. <https://doi.org/10.1161/atvba-ha.119.312802>
38. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
39. Bhatt LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010>
40. Edsfeldt A, Grufman H, Ascianto G, et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019>

Comparative analysis of the pro-inflammatory activity of cellular and humoral immune system components in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris and varying degrees of atherosclerotic coronary artery disease

M.I. Lutai¹, O.M. Lomakovskiy¹, T.I. Gavrilenko², I.P. Golikova¹, M.P. Shvydka¹, N.Yu. Chubko¹

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

² Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the influence of the pro-inflammatory state of cellular and humoral immunity on the severity of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease.

Materials and methods. 115 patients with coronary artery disease (stable angina of exertion in patients of functional class II–IV) were examined. When analyzing coronarograms, the number of affected vessels, the degree and localization of stenoses were taken into account. The total damage to the heart arteries was calculated. The control group consisted of 30 practically healthy individuals with intact coronary arteries. Immunological parameters were studied in peripheral blood taken on an empty stomach.

Results. Multivariate stepwise linear regression analysis revealed a statistically significant complex effect of anti-vascular antibodies ($B=0.34$; $p=0.003$), anti-vLDL antibodies ($B=0.23$; $p=0.04$) and CIC ($B=0.25$; $p=0.03$) on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis ($F=5.9$; $p=0.001$) with the greatest contribution of anti-vascular antibodies. The use of uncorrelated IL-6, IL-8 (pro-inflammatory cytokines) and MF mts (phagocyte system) in the regression analysis showed a statistically significant effect on the severity and prevalence of atherosclerosis according to SUAS ($F=5.9$; $p=0.001$), according to the number of affected CA ($F=4.5$; $p=0.006$). The total effect of TNF α (pro-inflammatory cytokine system) and NST NF and MC (phagocyte system) on SUAS ($F=3.9$; $p=0.01$) and the number of affected CA ($F=3.6$; $p=0.02$) was also revealed. A significant complex effect of uncorrelated inflammatory cytokines (IL-6, TNF α) and humoral immunity (Antibodies to vessels) on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis was revealed ($F=3.1$; $p=0.04$).

Conclusions. The severity and prevalence of coronary atherosclerosis in stable CHD is associated with the activity of the adaptive cellular, humoral, and innate phagocytic components of the immune system. The severity and prevalence of coronary atherosclerosis in patients with stable CHD is directly affected by the cytokine system – IL-6, IL-8 and IL-10; in the humoral immunity system – Antibodies to arterial wall components, Antibodies to oLDL and CIC. Simultaneous activation of proinflammatory cytokine systems, humoral immunity and phagocytes also have a direct cumulative effect on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis.

Key words: ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, inflammation, cellular and humoral immunity.

УДК 616-071-072.7+575.857:616.12-008.331.1:"364"
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.1828>

Ефективність діагностики й активного виявлення артеріальної гіпертензії та контролю артеріального тиску в організованій популяції за умов воєнного стану в Україні – програма «Сильні серця»

О.Л. Рековець¹, Ю.М. Сіренко², Н.С. Козир³, С.О. Кольчак³,
В.О. Красотін³, А.С. Паніна³

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

² Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

³ Фармацевтична компанія «Дарниця», Київ

Мета роботи – оцінити ефективність виявлення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) за допомогою системи активної діагностики та надання допомоги за участю інших, крім лікарів, провайдерів медичних послуг та використання різних інформаційних сервісів.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 1425 учасників, 61,75 % жінок та 38,25 % чоловіків, які погодились взяти участь у системі активної діагностики АГ. Найбільшу частку становили учасники віком від 30 до 59 років – 67,30 %. Лабораторне обстеження пройшов 1261 (88,49 %) обстежуваний, 1,51 % респондентів відмовилися від проходження безоплатного лабораторного обстеження. До лікаря-спеціаліста прийшли 85,54 % обстежуваних, 14,46 % – відмовилися від консультації. Препарати та всі обстеження були безоплатними. На лікування погодилося менше ніж половина (48,49 %) пацієнтів.

Результати. У 54,32 % пацієнтів діагностована АГ. Препарати пацієнтам надавали через мережі аптек. Для отримання безоплатних препаратів у межах 2-го візиту в аптеки звернулися 493 (71,35 %) пацієнти. На 3-му візиті ліки отримали 387 (56,00 %) пацієнтів, на 4-му – 307 (44,43 %) пацієнтів, на 5-му – 193 (27,93 %) пацієнти, на 6-му – 88 (12,73 %) пацієнтів. За результатами проведення програми в усіх учасників, як здорових, так і з виявленою АГ, покращилися прихильність до здорового способу життя, харчування, фізична активність, зменшилися шкідливі звички. Постійне спілкування провайдерів медичних послуг з учасниками програми позитивно впливало на учасників програми, а основним побажанням було збільшення живого спілкування та дзвінків турботи.

Висновки. Ця програма є зразком спроби побудувати систему активного виявлення, контролю та тривалого спостереження в організованій популяції населення, вона довела позитивну роль інших, крім лікарів, провайдерів медичних послуг у виявленні та покращанні прихильності пацієнтів з АГ до лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, прихильність, провайдери медичних послуг.

Рековець Оксана Леонідівна, д. мед. н., ст. наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій
ORCID ID: 0000-0002-3925-2948
E-mail: recovets@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2025 року

Rekovets Oksana L., PhD, Senior Research Assistant of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension
ORCID ID: 0000-0002-3925-2948
E-mail: recovets@ukr.net

Received on 28.03.2025

Близько мільярда людей у світі хворіють на артеріальну гіпертензію (АГ). За останні десятиліття різко зросла смертність від АГ. Лікування АГ є одним із найактуальніших питань сучасної медицини. Це пов'язано з її високою поширеністю як у світі, так і в Україні, а також із тим, що така захворюваність має значні негативні наслідки на смертність, непрацездатність та інвалідизацію, асоційованими з нею, незважаючи на значні досягнення в удосконаленні діагностики та терапії АГ [1–4].

За даними дослідження компанії GRADUS Research, після 24 лютого 2022 року 49 % українців стали менше турбуватися про своє здоров'я, особливо зменшилися такі показники, як заняття спортом, дотримання здорового харчування, режиму сну, відвідування планових обстежень, здача аналізів, зросло використання заспокійливих засобів. Гострий, а особливо тривалий, стрес призводять до збільшення рівня кортизолу й адреналіну в крові, тим самим сприяючи підвищенню артеріального тиску (АТ). Настанови 2024 року з АГ Європейського товариства кардіологів (ESC) рекомендують цілісний пацієнтоорієнтований підхід до ведення хворих із підвищеним АТ [5].

За даними 2022 року в рейтингу International Rescue Committee (IRC) Україна опинилася на 10-му місці за рівнем серед найгірших гуманітарних криз у світі і є єдиною європейською країною в цьому переліку серед Сомалі, Ефіопії, Афганістану, ДР Конго, Ємену, Сирії, Південного Судану, Буркіна-Фасо, Гаїті. А ветерани воєнних конфліктів із наявністю посттравматичного стресового розладу мають вищу поширеність серцево-судинних факторів ризику, АГ та цукрового діабету. Виклики сьогодення збільшують ризик втрати контролю АТ у пацієнтів з АГ та виявлення її нових випадків для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, розвитку серцевої недостатності тощо [6].

Командна робота з чіткою взаємодією усіх компонентів є одним із ключових компонентів медичного сервісу, експертів, інших, крім лікарів, провайдерів медичних послуг, орієнтованого на пацієнта. Нові дослідження постійно демонструють, що групи, які залучають фармацевтів або медсестер до лікування пацієнтів, можуть значно покращити контроль АТ. Ці результати були узагальнені в кількох метааналізах і систематичних оглядах. Вони показали, що втручання на основі командної роботи може додатково знизити систолічний АТ на 4–10 мм рт. ст. порівняно зі звичайним лікуванням. Однак у всіх подібних оглядах також було зроблено висновок, що більшість публікацій мали значні обмеження і необхідно проводити додаткові дослідження [7–12].

Мета роботи – оцінити ефективність виявлення пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою системи активної діагностики та надання допомоги за участю інших, крім лікарів, провайдерів медичних послуг та використання різних інформаційних сервісів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Інтегруючи сучасну систему рутинної медичної підтримки в межах своєї спільноти працівників у програму, фармацевтична компанія «Дарниця» організувала й запропонувала добровільну програму корпоративної соціально-медичної допомоги співробітникам компанії та їхнім родичам, які мають АГ або інші фактори серцево-судинного ризику. Для цієї мети було розроблено чіткий алгоритм, а згодом проведено планомірне обстеження працівників підприємства та їх родичів (тільки тих, хто погодився на участь у дослідженні, яке було безкоштовним) для діагностики підвищеного АТ та виявлення інших факторів серцево-судинного ризику, а також призначення, забезпечення лікування, а ще динамічне спостереження (зокрема візити до лікаря, лабораторні та інструментальні обстеження тощо). Стаття присвячена аналізу ефективності роботи цієї програми в такій організованій популяції як з традиційного медичного погляду, так і з позиції учасника-пацієнта.

Для виконання програми були поставлені такі завдання: 1) зрозуміти моделі поведінки людей при діагностиці АГ; 2) зрозуміти чинники, які сприяють просуванню осіб із підвищеним АТ із групи «обізнаності» в групу «контролю» АТ; 3) визначити причини, через які пересічні громадяни уникають звернення по медичну допомогу; 4) оцінити готовність пацієнтів продовжувати лікування та самостійно купувати необхідні медикаменти після завершення пілотного проекту; 5) розробити та імплементувати сервіси, що залучають та утримують учасників у постійному процесі спостереження і лікування; 6) визначити, які послуги (на думку пацієнтів) є найбільш корисними для контролю АТ, а які можуть потребувати подальшого вдосконалення; 7) оцінити ступінь задоволення сервісами та зібрати зворотний зв'язок від учасників для їх подальшої адаптації й удосконалення.

Програма тривала з жовтня 2023 року до вересня 2024 року та складалася з кількох етапів: 1 – ініціація, 2 – планування, 3 – реалізація: забезпечення людським ресурсом, забезпечення матеріально-технічним ресурсом, фаза активного залучення учасників, фаза супроводження учасників програми та завершення дослідження.

Дослідження проведено за технічної підтримки компанії «Дарниця».

У дослідження було залучено 1425 пацієнтів. Серед них було 61,75 % жінок та 38,25 % чоловіків, переважно з Києва та Київської області – 1300 (91,23 %) учасників. Решта учасників були з Кіровоградської, Львівської, Полтавської, Рівненської, Сумської, Хмельницької, Чернівецької, Чернігівської, Житомирської, Волинської, Дніпропетровської областей. Критеріями залучення були: чоловіки та жінки віком понад 18 років, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, без відомої тяжкої патології, яка б призвела до інвалідизації. У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років, з інфарктом міокарда та інсультом протягом 3 місяців, ангіоневротичним набряком в анамнезі, гострою серцевою або нирковою недостатністю, наявністю вад серця, після хірургічного втручання (менше ніж 1 місяць), з вагітністю або лактацією, психічними розладами та зловживанням алкоголем.

За віковою категорією учасники, з якими вдалося сконтактувати (n=1419), розподілилися так: найбільшу частку становили учасники віком від 30 до 59 років – 67,30 % [45–59 років – 34,04 % (n=483, 64,40 % – жінки), 30–44 років – 33,26 % (n=472, 58,70 % – жінки)]; > 60 років – 21,07 % (n=299, 66,55 % – жінки); 18–29 років – 11,13 % (n=158, 55,70 % – жінки). Таким чином, і в дослідженні загалом, і в кожній віковій категорії окремо, переважали жінки.

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були спрямовані для лабораторного обстеження. Лабораторне обстеження пройшов 1261 (88,49 %) обстежуваний, тобто 11,51 % респондентів відмовилися від початкового проходження безкоштовного лабораторного обстеження. Після лабораторного обстеження вони були скеровані на діагностичні процедури та для консультації лікаря-спеціаліста, яку пройшли 1219 (85,54 %) із початково залучених учасників, тобто 14,46 % осіб відмовилися від подальшої безкоштовної консультації у приватних клініках м. Києва. Серед обстежених у спеціаліста у 774 (54,32 %) пацієнтів було діагностовано АГ та рекомендовано лікування. Препарати та всі обстеження початково та протягом спостереження були безкоштовними. Препарати для лікування АГ було видано 691 пацієнту, що становить 48,49 % загальної кількості обстежених та 89,28 % тих, кому діагностовано АГ. Таким чином, на лікування погодилися менше ніж половина початково залучених у дослідження обстежуваних та 89,3 % пацієнтів із виявленим високим АГ. Усі пацієнти були занесені в електронну базу даних анонімно. Усім досліджуваним, які погодилися, було проведено вимірювання

офісного АТ, загальний та біохімічний аналіз крові. Ми не мали доступу до медичних даних пацієнтів, і відповідно, і не оцінювали динаміку змін рівня АТ та серцево-судинного ризику, оскільки це не було завданням цієї роботи.

Статистичне оброблення результатів було проведено після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначалася за допомогою критерію Шапіро – Вілка. При нормальному розподілі статистична значущість різниці середніх на етапах лікування визначалася за допомогою парного двовибіркового тесту, статистична значущість різниці між групами за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Різниця у групах за розподілом наявності тієї або іншої ознаки оцінювалася за дихометричною змінною за допомогою критерію χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ

З усіх учасників дослідження (n=1425) у 691 пацієнта було встановлено діагноз АГ. Ці пацієнти з виявленою АГ отримали повністю безкоштовне обстеження та консультацію лікаря, їм було безоплатно видано антигіпертензивні препарати у вигляді монотерапії або на основі вільних або фіксованих комбінацій виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії на розсуд лікаря. Видача цих препаратів здійснювалася через мережі аптек. Для отримання безкоштовних препаратів у рамках 2-го візиту в аптеки звернулися 493 (71,35 %) пацієнти. На 3-му візиті ліки отримали 387 (56,00 %) пацієнтів, на 4-му – 307 (44,43 %) пацієнтів, на 5-му – 193 (27,93 %) пацієнти, а на 6-му – 88 (12,73 %) пацієнтів. Проводили оцінку, що впливало на прихильність пацієнтів до лікування.

Серед обстежених учасників, яким було діагностовано АГ та проведено повторні моніторингові візити до лікаря (n=143), 55,9 % становили жінки та 44,1 % – чоловіки. Серед здорових (n=144) респондентів 65,3 % становили жінки та 34,7 % – чоловіки. За віковою категорією серед діагностованих з АГ найбільшу частку становили пацієнти віком 45–59 років – 51,0 %, серед здорових респондентів більшість становили вікова категорія 30–44 роки (63,9 %) (рис. 1). Здоровими респондентами серед учасників були переважно особи молодшої категорії, що було очікувано.

Пацієнтам було проведено опитування щодо причин припинення лікування в програмі, прове-

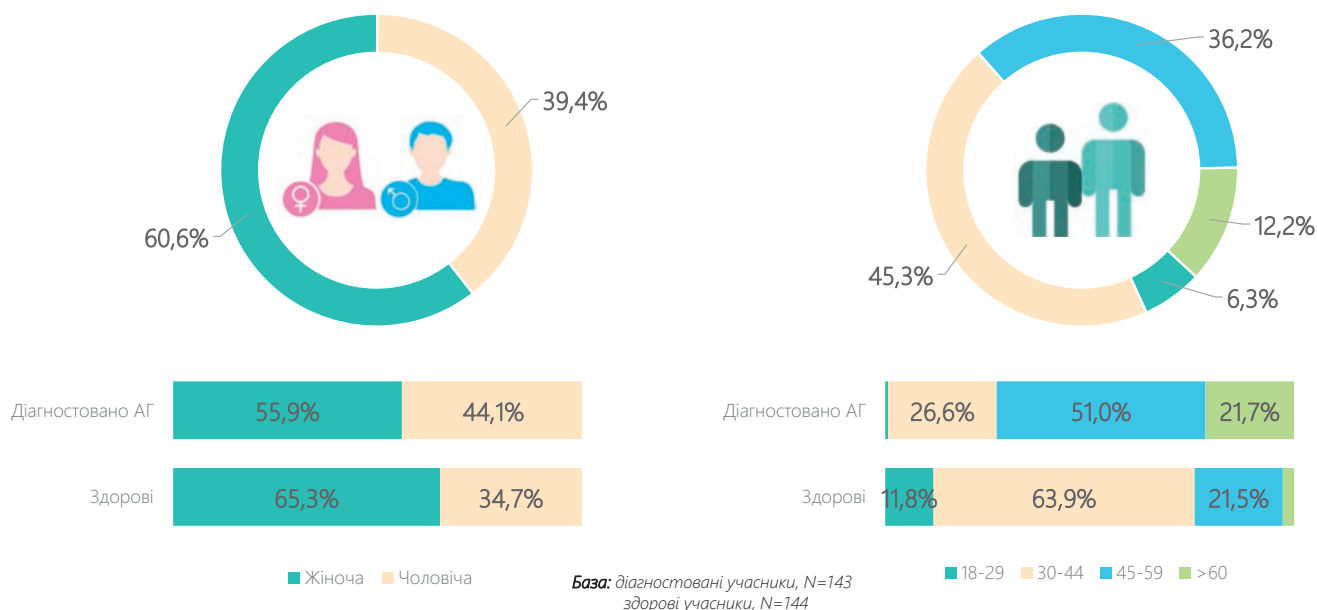


Рис. 1. Соціально-демографічний портрет учасника програми. АГ – артеріальна гіпертензія.

дених змін у способі життя та якості сервісу та як це надалі впливало на прихильність до лікування. Основними висновками з проведеного опитування були: надійним провідником із залучення людей у програму є широка та інтенсивна інформаційна політика про дослідження з можливістю турботи про близьких; пацієнтам була необхідна більша поінформованість із безпечності препаратів та їх побічних дій; потрібен більш чіткий алгоритм дій для пацієнта та забезпечений «шлях турботи» з веденням пацієнта на цьому шляху, оскільки, як правило, самі пацієнти не турбуються про своє здоров'я та не усвідомлюють ризику неприхильності.

Окремо було проведено аналіз спілкування та комунікації з пацієнтами за допомогою різних типів комунікаторів таких, як смс-інформування, чат-бот, вебсайт, який показав відсутність ефективності такого типу інформування та комунікації. Пацієнти реагували тільки на живе спілкування за допомогою телефонного контакту і найкраще – неодноразового. Лікарі клінік початково та впродовж строку проведення програми не були сфокусовані на результат програми. Вони виконували свою роботу суто формально без зацікавленості в кінцевому результаті на рівні пацієнта. Додаткові сервіси, такі як штучний інтелект не були протестовані при реалізації цієї програми.

Серед учасників 2-ї хвили, тобто ті, які вже прийшли повторно на тлі призначеного лікування, у яких було діагностовано АГ, значно покращилися показники контролю АТ, статистично значущо порівняно з групою здорових учасників дослідження.

Це можна пояснити тим, що до цього етапу дійшли учасники, які більш сумлінно ставляться до свого здоров'я, і відсіялися ті, хто не мав бажання продовжувати лікування / спостерігати за показниками свого здоров'я.

Серед учасників, яких початково було визнано здоровими, також можна відзначити зменшення кількості тих, хто не вимірював АТ. Це може бути результатом впливу інформаційної кампанії протягом програми.

Кожен 3-й учасник віком 45 років і більше без діагнозу АГ регулярно вимірював АТ, тоді як учасники віком 18–44 робили це переважно лише тоді, коли почувалися погано (рис. 2А).

Отже, можна зробити висновок, що програма «Сильні серця» сприяла покращанню прихильності до домашнього моніторингу АТ в пацієнтів з виявленою АГ та без АГ.

За результатами проведення програми «Сильні серця» у всіх учасників, як здорових, так і з виявленою АГ, спостерігали покращання прихильності до здорового способу життя, із покращанням харчування, підвищенням фізичної активності, зменшення прихильності до шкідливих звичок. Тобто постійне спілкування з учасниками програми та роз'яснення доцільності підтримки здорового способу життя мало позитивний вплив на обстежених учасників програми (рис. 2Б).

При опитуванні щодо якості надання послуг у дослідженні зауважень до роботи персоналу асистансу (людина, яка в телефонному режимі або за допомогою інших комунікаторів, допомагала з організацією процесу запису до лікаря, отримання ліків та логістикою пацієнта в дослідженні) стосов-

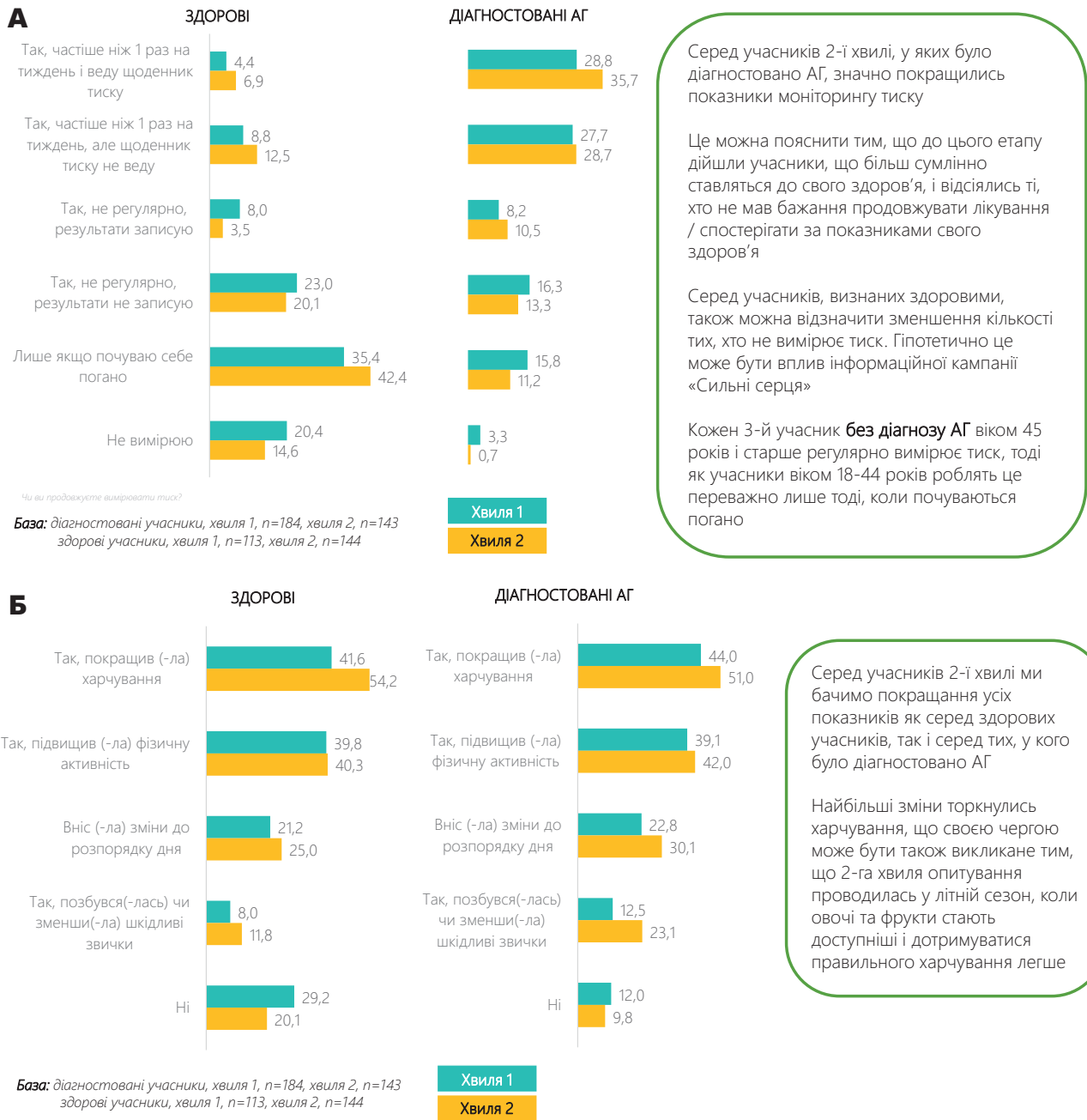


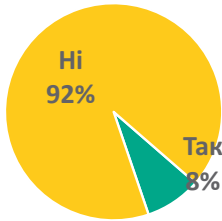
Рис. 2. Домашнє монітування артеріального тиску (А) та зміни способу життя (Б) протягом спостереження.

но організації процесу отримання ліків від опитаних учасників не було, але були поодинокі випадки, коли учасник не отримував ліки вчасно або не міг забрати їх у зручній для нього аптеці (рис. 3).

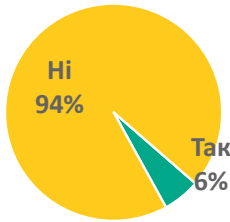
Опитування за шкалою Net Promoter Score показало, що загалом учасники програми мали високий рівень прихильності до програми «Сильні серця» – 86,1 %. Серед пацієнтів із діагностованою АГ позитивний вплив був вищим, ніж серед здорових, але статистично значущо не відрізнявся. Серед чоловіків прихильність до програми була статистично значущо меншою порівняно з жінками.

Ми визначили, які основні чинники сприяли неприхильності пацієнтів до лікування. 11,5 % респондентів програма не сподобалася. Можна сформулювати такі основні недоліки, на думку учасників дослідження: обстеження проходило лише у м. Києві, незручності для пацієнтів інших регіонів; близько 25 % пацієнтів були незадоволені прийомом приватного лікаря та тим, що програма не покривала додаткові обстеження; недостатня кількість візитів до лікаря. Більшість учасників програми готові рекомендувати програму знайомим та членам родини за потреби.

БУЛИ ЗАТРИМКИ В ОТРИМАННІ ЛІКІВ



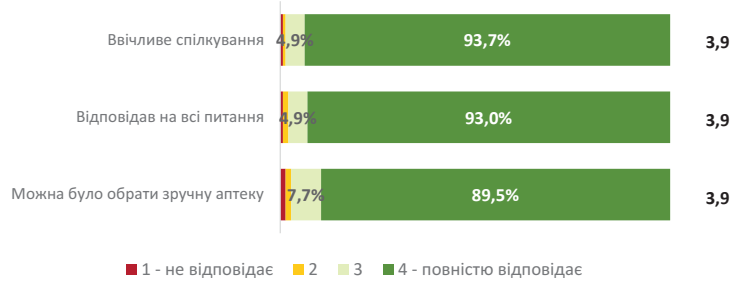
ЛІКІВ НЕ БУЛО В НАЯВНОСТІ В АПТЕЦІ



База: діагностовані учасники, n=143

ОЦІНКА РОБОТИ АСИСТАНСУ

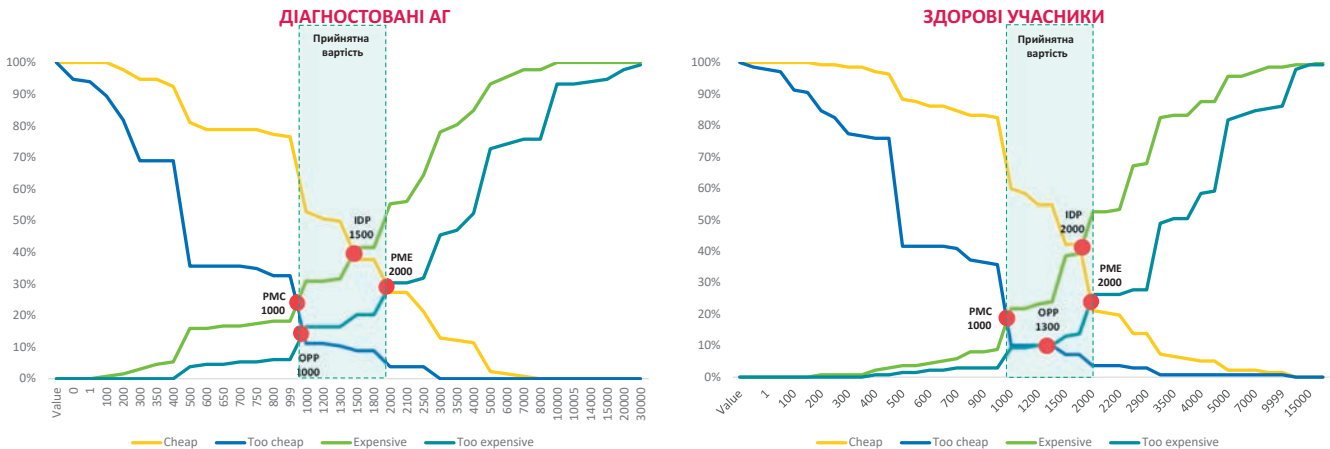
AVG



В цілому зауважень до роботи асистансу з точки зору організації процесу отримання ліків від опитаних учасників немає, але були поодинокі випадки, коли учасник не отримував ліки вчасно або не міг забрати їх у зручній для нього аптеці

Чи доводилось вам пропускати прийом препаратів у зв'язку з тим, що був недотриманий графік видачі лікарських засобів зі сторони представників програми «Сильні серця»? Підкажіть, будь ласка, як ви отримали запрошення на отримання необхідних препаратів у аптеці? На скільки для вас було зручно отримувати запрошення на видачу ліків таким способом? Оцініть, будь ласка, за шкалою від 1-го до 4-х, де 1 – зовсім не зручно, а 4 – дуже зручно. Чи були всі необхідні ліки у аптеці? Згодьте, будь ласка, всі випадки спілкування з медичним асистансом для отримання лікарських засобів для продовження лікування. Оцініть, будь ласка, кожну з перелічених нижче характеристик за шкалою від 1-го до 4-х.

Рис. 3. Оцінка якості роботи медичного асистансу та видачі ліків. AVG – середнє значення.



В цілому серед учасників, яким був поставлений діагноз, та здоровими немає суттєвої різниці у сприйнятті ціни цього дослідження, оптимальна ціна серед здорових вища на 300 грн, але межі прийнятної інтервалу цін ідентичні

Згодьте, будь ласка, всі етапи обстеження які ви проходили в рамках програми «Сильні серця»: комплекс аналізів, консультація у лікаря, ЕКГ, всі необхідні додаткові обстеження. Якби вам запропонували пройти подібне обстеження та оплатити його самостійно. Як ви вважаєте, яка ціна за таке обстеження організму є найбільш високою для вас, що ви не станете його пропускати? А яка ціна такого кардіологічного чек-апу здається Вам найбільш низькою, що постає питання про якість обстеження? Яка мінімальна ціна такого обстеження здається Вам високою, але за яку його все-таки можна оплатити та прийти самостійно? За яку ціну Ви б пройшли таке обстеження, вважаючи це дуже вигідною послугою?

База: діагностовані учасники, що надали відповідь на питання, N=132
здорові учасники, що надали відповідь на питання, N=137

Рис. 4. Сприйняття ціни за лікування й обстеження пацієнтами з виявленою артеріальною гіпертензією та здоровими учасниками дослідження. PME – точка граничної дорожнечі (збільшення ціни мінімізує вигоду від покупки); PMS – точка граничної дешевизни (зниження ціни провокуватиме сумніви в якості продукту); OPP – точка оптимальної вартості (рекомендована вартість); IDP – точка байдужості (ціна, яка не сприймається ні як низька, ні як висока).

У рамках проекту було проведено опитування як здорових респондентів, так і тих, у кого виявили АГ, скільки коштів вони готові витратити на своє лікування загалом з огляду на обстеження, діагностику та лікування та як вони оцінюють вартість лікування й обстеження загалом: які межі граничної дешевизни та дорожовартісності та межа байдужості – не важлива вартість, а головне результат лікування, яка, на їхню думку, оптимальна вартість обстеження та лікування. Виявилось, що різниці між групами з діагностованою АГ та без неї не було і цей рівень становив 1000–2000 грн за все разом. На їхню думку, оптимальний діапазон ціни для кардіологічного скринінгу в рамках програми у

здорових респондентів, так і тих, у кого виявили АГ, скільки коштів вони готові витратити на своє лікування загалом з огляду на обстеження, діагностику та лікування та як вони оцінюють вартість лікування й обстеження загалом: які межі граничної дешевизни та дорожовартісності та межа байдужості – не важлива вартість, а головне результат лікування, яка, на їхню думку, оптимальна вартість обстеження та лікування. Виявилось, що різниці між групами з діагностованою АГ та без неї не було і цей рівень становив 1000–2000 грн за все разом. На їхню думку, оптимальний діапазон ціни для кардіологічного скринінгу в рамках програми у

кількість відповідей



Що ще мало б покращити вашу участь у програмі «Сильні серця»?
Якщо у вас є додаткові коментарі або побажання стосовно програми «Сильні серця», будь ласка, залишіть їх тут.

База: діагностовані учасники, N=143
здорові учасники, N=144

ОДИНИЧНІ ВІДПОВІДІ:

- Більше спілкування
- Розширити програму для обстеження дітей
- Видати таблетницю
- Можливість спілкуватись з асистансом через месенджери
- Розширити програму
- Налагодити процес отримання ліків
- Розширити мережу клінік
- Додаткові дзвінки турботи
- Всі обстеження в одному місці
- Додаток для запису показників тиску
- Розширити програму на профілактику ССЗ
- Покращити обізнаність медичного персоналу про програму
- Супровід спеціаліста протягом участі в програмі
- Покращити процес зв'язку з асистансом
- Заняття для покращання фізичного здоров'я (плавання, йога)
- Швидший перехід між етапами програми
- Збільшити кількість родичів для участі у програмі
- Ком'юніті, що проходить програму

Рис. 5. Перспективи покращання програми на основі опитування респондентів.

випадку самостійної оплати пацієнтом становить 1000–2000 грн. При вартості програми більше ніж 2000 грн буде втрачатися найбільша кількість пацієнтів щодо залучення до програми (рис. 4).

В учасників програми запитали, як вони бачать покращання програми в майбутньому. Основними побажаннями були: більше живого спілкування із надавачами послуг, більше дзвінків турботи та персональний супровід спеціаліста (рис. 5).

ОБГОВОРЕННЯ

Програма «Сильні серця» є зразком спроби побудувати активну систему виявлення, контролю та тривалого спостереження хворих з АГ в організованій популяції населення. На відміну від відомих систем та тактик, це була перша у світі спроба організувати подібну систему під час воєнного конфлікту. Крім того, програма охоплювала не тільки відомі підходи до діагностики, спостереження та вплив на прихильність до лікування, а також інструменти, спрямовані на виявлення ефективних практичних прийомів, причин неефективності та можливі напрямки щодо покращання системи надання допомоги населенню.

За класичними даними, відомими з літератури з вивчення АГ, спрацювало правило половини: половина пацієнтів із підвищеним АТ знає про це; половина із тих, хто знає, регулярно приймають ліки; а також тільки половина з тих, хто регулярно приймає ліки, ефективно контролює свій рівень АТ.

Безумовним фактом, який обмежує оцінку ефективності цієї програми було те, що при кінцевому аналізі ми не мали доступу до динаміки індивідуальних медичних показників пацієнтів, що унеможливило кінцеву медичну оцінку ефективності контролю АТ у пацієнтів, які приймали антигіпертензивну терапію протягом тривалого періоду спостереження.

Програма дала змогу під час воєнного стану оцінити частоту виявлення АГ в організованій популяції, її настрій та ставлення до медичних провайдерів, лабораторної служби, довіри до медичних працівників, ставлення до свого стану здоров'я та прихильність до регулярного фармакологічного лікування, навіть за умов його безоплатного надання. Крім того, за даними опитування учасників, були отримані певні фінансові орієнтири щодо психологічної готовності пацієнтів з АГ та/або з підозрою на наявність серцево-судинних захворювань витратити кошти на дообстеження і лікування. Слід підкреслити, що такі дані певною мірою є унікальними, оскільки їх визначення проводилося в умовах воєнного конфлікту під дією прямих або непрямих негативних факторів соціального впливу: щоденні повітряні тривоги (стрес) та вибухи (постріли), нічні тривоги (порушення сну), обмеження доступу до електромережі (тепло, світло, свіжа їжа, спорт, комунікація, мобільність та інше), обмеження доступу до медичних послуг та медикаментів.

Однак кінцевий результат прихильності до лікування підвищеного АТ при його безоплатно-

му забезпеченні був певною мірою неочікуваним. Він не виходив за рамки «правила половини». Тобто проблема прихильності до антигіпертензивної терапії залишилася: навіть умови безоплатного забезпечення та зручного безоплатного доставлення необхідних препаратів суттєво не збільшили прихильність та настирливість щодо лікування.

Тобто забезпечення ефективного лікування АГ не лежить у полі безоплатного забезпечення антигіпертензивними засобами, як іноді уявляють організатори охорони здоров'я. Дані цього дослідження на жаль не змогли дати відповідь на вічне запитання щодо цього феномену, але за результатами обстеження – вони його тільки підтвердили.

Отримані результати свідчать про ефективність проведеної терапії та ефективність залучення фармацевтів та медичного асистансу до програми виявлення та лікування пацієнтів з АГ. Наші результати можна порівняти з даними інших дослідників.

У Польщі проводилося дослідження в громадських аптеках, щоб допомогти фармацевтам виміряти АТ та визначити роль фармацевтів у скринінгу АГ через вимірювання АТ. Автори роблять висновок, що розробка готових схем процедур для пацієнтів з різними результатами вимірювання АТ могла б забезпечити єдиний стандарт послуг, що надаються фармацевтами. Це дало б можливість надати таким хворим медичну допомогу та розпочати лікування, а також сприяло б ефективному контролю АТ [13, 14].

Підвищений, погано контрольований АТ був пов'язаний із вищим ризиком широкого спектра серцевих подій, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, ішемічного і геморагічного інфаркту головного мозку та захворювання периферійних артерій [5, 15]. Це явище є більш поширеним у східноєвропейських країнах, таких як Польща, де поширеність АГ, за оцінками, становить 49 % серед осіб віком 30–79 років. Підраховано, що з 10,8 млн польських пацієнтів з АГ лише 2,6 млн успішно лікуються [16]. Вимірювання АТ, проведене в кабінеті лікаря, є основою для діагностики АГ і початку антигіпертензивної терапії, тоді як амбулаторні вимірювання, в тому числі ті, що виконуються фармацевтами в громадських установах, можуть бути корисним інструментом для скринінгу нелікованих осіб, а також моніторингу пацієнтів з АГ [17].

У Сполучених Штатах і деяких європейських країнах підхід фармацевтів, орієнтований на пацієнта, став звичайною практикою, і їх роль у підтримці лікування серцево-судинних захворювань успішно розвивалася протягом багатьох років [18]. У цих країнах фармацевти широко залучаються до командної допомоги при АГ. Нещодавно

проведений метааналіз (N=2573) підтвердив переваги лікування АГ, що надається фармацевтами, яке може залучати домашній телемоніторинг АТ [19]. Інші результати підтверджують ідею про те, що керівництво медичних працівників (лікаря, медсестри, фармацевта) у модифікації способу життя є важливим для зниження артеріального тиску та керуванні ризиком серцево-судинних захворювань і має бути широко впроваджене в щоденну практику [20].

У Польщі концепція фармацевтичної допомоги, яка визначається як надання фармакотерапевтичної допомоги для покращання прихильності пацієнтів та якості життя, була законодавчо закріплена у 2008 році. Вона охоплює навчання хворих з АГ медикаментозній терапії під керівництвом фармацевтів і консультування щодо змін способу життя, а також моніторинг і скринінг ризиків [21]. Така діяльність узгоджується з необхідністю більшої міждисциплінарної співпраці в галузі охорони здоров'я, особливо з огляду на високі показники серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів [22]. В Україні поки що немає таких норм законодавства, але таке проведене пілотне дослідження доводить переваги підходу із залученням фармацевтів та медичного асистанту для покращання виявлення пацієнтів з АГ та контролю АТ.

Фармацевт також може оцінити індивідуальний 10-річний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (наприклад, ризик інфаркту міокарда та інсульту можна оцінити за допомогою оновлених алгоритмів SCORE – SCORE2 і SCORE2-OP). Обидва алгоритми були представлені в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування підвищеного артеріального тиску 2024 року [5] і були запропоновані для осіб віком 40–69 років і понад 70 років. Оцінка 10-річного ризику серцево-судинних захворювань потребує достатньо простого вибору – статі, статусу куріння, віку, показників холестерину не-ліпопротеїнів високої щільності та систолічного артеріального тиску (САТ) із таблиці ризиків.

I. Treciokiene та співавтори провели метааналіз та систематичний огляд літератури згідно з рекомендаціями PRISMA. У базах даних PubMed, EMBASE та CINAHL було проведено пошук рандомізованих контрольних досліджень втручань щодо модифікації способу життя хворих на АГ, які проводилися медичними працівниками (лікарем, медсестрою, фармацевтом) і в яких повідомлялося про вимірювання АТ; було залучено 34 клінічних дослідження за участю 22 419 пацієнтів (середній вік – 58,4 року, 49,14 % жінок, 69,9 % застосовували антигіпертензивні препарати). Середня різниця САТ становила 4,41 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал (ДІ) 5,52–3,30), середня

різниця діастолічного АТ – 1,66 мм рт. ст. 56 % пацієнтів досягли контролю АТ у групі втручання проти 44 % у звичайному лікуванні (OR 1,87; 95 % ДІ, 1,51–2,31) [20]. Автори роблять висновок, що втручання під керівництвом медичних працівників було ефективним. Пацієнти досягли зниження САТ майже на 5 мм рт. ст., і багато пацієнтів досягли контролю АТ. Результати цих досліджень показують, що для широкого впровадження такого підходу потрібні певні зусилля.

Попит на нові технологічні програми, орієнтовані на пацієнта, для покращання самообслуговування пацієнтів і віртуального спілкування між пацієнтами та їхньою медичною командою на сьогодні зростає. Нові та поточні дослідження допоможуть вивчити найбільш ефективні підходи до покращання лікування пацієнтів з АГ. Смартфони, стільникові телефони, bluetooth, текстові повідомлення, особисті медичні картки, портали для пацієнтів – це все допомагає в комунікації з пацієнтом та медичним персоналом для покращання контролю АТ та прихильності до лікування. Залежно від потреб користувача усі вони можуть використовуватися для самоконтролю та спілкування між пацієнтами та командами охорони здоров'я. Деякі автори (B.L. Carter та співавт.) пропонують використовувати електронні ігри для допомоги пацієнтам у самообслуговуванні – моніторингу АТ, збільшення прихильності до лікування та зміни способу життя та осіб з обмеженими можливостями [7].

У програмі «Сильні серця» було випробувано способи комунікації з пацієнтом за допомогою різних месенджерів, повідомлень та продемонстровано їх ефективність у поліпшенні прихильності до лікування.

Аналіз результатів програми показав користь залучення фармацевтів та асистансу для виявлення пацієнтів із недиагностованою АГ. Це дає можливість надати таким пацієнтам медичну допомогу та розпочати лікування, а також сприяє більш ефективному контролю показників АТ. Разом із навчанням пацієнтів вимірюванню АТ роз'яснення важливості контролю АТ, медикаментозної терапії або змін способу життя є елементом профілактики серцево-судинних захворювань та покращання здоров'я. Такий підхід міг би допомогти пацієнтам і полегшити навантаження на систему охорони здоров'я. Існує потреба в проведенні подальших досліджень для оцінки економічного ефекту для охорони здоров'я, яка може бути результатом таких консультацій під керівництвом фармацевта.

Обмеження дослідження. Дослідження обмежене учасниками одного підприємства та їх родичами, переважно з локацією в Києві та Київській

області, які мали певний матеріальний рівень забезпечення, але отримували усі медичні та сервісні послуги безкоштовно, та не залучали пацієнтів похилого і старечого віку. При аналізі результатів ми не мали доступу до медичних даних пацієнтів та структури призначеного лікування.

Перспективи. Необхідні подальші дослідження стратегій виявлення, діагностики та лікування пацієнтів із АГ різними фіксованими комбінаціями та проведення багатоцентрових досліджень. Ретельне обстеження учасників, що не продовжили участь у програмі на етапі обстеження або прийому ліків, для розуміння проблем та рушійних сил для участі у програмі.

ВИСНОВКИ

1. Проведення програми активного виявлення осіб із підвищеним артеріальним тиском та інших факторів серцево-судинного ризику в організованій популяції «Сильні серця» сприяло покращанню прихильності пацієнтів до самостійного контролю артеріального тиску, зміни способу життя, а залучення інших, крім лікарів, постачальників медичних послуг (фармацевтів, реєстраторів, медичного асистансу) – також поліпшенню прихильності до лікування і, відповідно, контролю артеріального тиску та факторів серцево-судинного ризику.

2. Незважаючи на безоплатну систему надання медичних послуг та забезпечення необхідними медикаментами 11,51 % респондентів відмовилися від проходження безкоштовного лабораторного обстеження, а погодилися на лікування тільки 48,49 % від залучених у дослідження респондентів.

3. Так само, попри безоплатне забезпечення лікарськими засобами, зокрема їх доставку, спостерігалось прогресуюче зниження спонтанної прихильності до медикаментозного лікування. Так, на 2-й місяць до аптеки для отримання препаратів прийшли 71,4 % від початкового рівня, на 3-й місяць – 56,0 %, на 4-й – 44,43 %, на 5-й – 27,9 %, а на 6-й місяць – тільки 12,7 %.

4. Основною вимогою для покращання якості надання допомоги, на думку учасників дослідження, було б збільшення часу та частоти спілкування насамперед із лікарем, а також іншими провайдерми медичних послуг наживо або із застосуванням будь-яких месенджерів. У комплексі з навчанням пацієнтів вимірюванню артеріального тиску, роз'ясненні важливості його контролю, необхідності медикаментозної терапії та змін способу життя, все це може стати ефективним елементом профілактики серцево-судинної захворюваності та смертності.

5. Пацієнти з виявленою артеріальною гіпертензією та здорові учасники дослідження визначили суму коштів, яку, на їхню думку, вони були б готові витратити на обстеження та лікування. Вона становила приблизно 2000 грн.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: дизайн дослідження – Ю.С., А.П., Н.К.; створення бази даних – В.К.; збір даних – А.П., С.К., Н.К.; первинна обробка даних – С.К.; аналіз даних, написання статті – О.Р.; висновки, редагування статті – Ю.С.

Література

1. Beaney T, Wang W, Schlaich MP, et al. Global blood pressure screening during the COVID-19 pandemic: results from the May Measurement Month 2021 campaign. *J Hypertens.* 2023;41(9):1446-1455. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003488>
2. Dixon DL, Salgado TM, Caldas LM, Van Tassel BW, Sisson EM. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline and opportunities for community pharmacists. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2018;58(4):382-386. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.04.027>
3. Gona OJ, Madhan R, Shambu SK. Assessment of Clinical Pharmacists' Assistance for Patients With Established Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Pandemic: Insights From Southern India. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:599807. Published 2020 Dec 3. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.599807>
4. Onakomaiya D, Cooper C, Barber A, et al. Strategies to Improve Medication Adherence and Blood Pressure Among Racial/Ethnic Minority Populations: A Scoping Review of the Literature from 2017 to 2021. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(12):639-654. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01224-2>
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031.]. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
6. Gupta J, Dalpe J, Kanselaar S, et al. Ea\$ing into the USA: study protocol for adapting the Economic and Social Empowerment (EaSE) intervention for US-based, forcibly based populations. *BMJ Open.* 2023;13(4):e069069. Published 2023 Apr 3. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069069>
7. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse, and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):51-65. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00542.x>
8. Chonko K, Axtell S, Mayzel B. Pharmacist Hypertension Management Quality Review at an Ambulatory Care Clinic. *J Pharm Technol.* 2022;38(1):31-38. <https://doi.org/10.1177/87551225211064240>
9. Delage C, Lelong H, Brion F, Blacher J. Effect of a pharmacist-led educational intervention on clinical outcomes: a randomised controlled study in patients with hypertension, type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(Suppl 2):e197-e202. <https://doi.org/10.1136/ejh-pharm-2021-002787>
10. Mostarac I, Atzema CL. High blood pressure readings on in-store machines: a qualitative study of the perspective of pharmacy staff. *J Pharm Policy Pract.* 2021;14(1):13. Published 2021 Feb 1. <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00297-9>
11. Patti M, Colmenares EW, Abrahamson A, et al. Impact of pharmacist participation in the patient care team on value-based health measures. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79(19):1645-1651. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac175>
12. Wagner TD, Jones MC, Salgado TM, Dixon DL. Pharmacist's role in hypertension management: a review of key randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2020;34(7):487-494. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0331-7>
13. Waszyk-Nowaczyk M, Guzenda W, Plewka B, et al. Screening Services in a Community Pharmacy in Poznan (Poland) to Increase Early Detection of Hypertension. *J Clin Med.* 2020;9(8):2572. Published 2020 Aug 8. <https://doi.org/10.3390/jcm9082572>
14. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Dymek J, et al. The Critical Role of Community Pharmacists in Blood Pressure Monitoring. *Med Sci Monit.* 2024;30:e944657. Published 2024 Aug 15. <https://doi.org/10.12659/MSM.944657>
15. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in *J Hypertens.* 2024 Jan 1;42(1):194. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>]. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
16. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population – Multi-center National Population Health Examination Surveys – WOBASZ studies. *Arch Med Sci.* 2018;14(5):951-961. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72423>
17. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet.* 2021;398(10296):249-261. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00221-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X)
18. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.*

- 2014;78(6):1238-1247. <https://doi.org/10.1111/bcp.12452>
19. Nakanishi M, Mizuno T, Mizokami F, et al. Impact of pharmacist intervention for blood pressure control in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):114-120. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13262>
20. Treciokiene I, Postma M, Nguyen T, et al. Healthcare professional-led interventions on lifestyle modifications for hypertensive patients – a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):63. Published 2021 Apr 5. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01421-z>
21. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2018;26(5):387-397. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12462>
22. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000718. Published 2014 Apr 10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000718>

Effectiveness of diagnostic and active detection of arterial hypertension and blood pressure control in an organized population under martial law in Ukraine – the «Strong Hearts» Program

O.L. Rekovets¹, Yu.M. Sirenko², N.S. Kozyr³, S.O. Kolchik³, V.O. Krasotin³, A.S. Panina³

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

² Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Pharmaceutical Company «Darnytsia», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effectiveness of identifying patients with hypertension using an active diagnosis system and to evaluate the effectiveness of providing care using a medical assistant and using various information services.

Materials and methods. The study included a total of 1425 participants, 61.75 % women and 38.25 % men, who agreed to participate in the active hypertension diagnostics system. The largest proportion was made up of participants aged 30 to 59 years – 67.30 %. 1261 (88.49 %) of the examined underwent laboratory examination, and 11.51 % of the respondents refused to undergo a free laboratory examination. 85.54 % of the examined visited a specialist, and 14.46 % refused a consultation. Drugs and all examinations were free of charge. Less than half (48.49 %) of the patients agreed to treatment.

Results. 54.32 % of the patients were diagnosed with hypertension. The drugs were dispensed through pharmacy chains. 493 patients (71.35 %) applied to receive free drugs within the 2nd visit to pharmacies. At the 3rd visit, 387 patients (56.00 %) received medication, at the 4th visit – 307 patients (44.43 %), at the 5th visit – 193 patients (27.93 %), and at the 6th visit – 88 patients (12.73 %). As a result of the program, all participants, both healthy and with detected hypertension, showed an improvement in adherence to a healthy lifestyle, with improved nutrition, increased physical activity, and a decrease in harmful habits. Constant communication between health care providers and program participants had a positive impact on program participants, and the main wish was more live communication and care calls.

Conclusion. This program is an example of an attempt to build a system of active detection, control, and long-term observation in an organized population and has proven the positive role of others, in addition to doctors, healthcare providers, in identifying and improving the adherence of patients with hypertension to treatment.

Key words: arterial hypertension, adherence, healthcare providers.

УДК 616.132.2-005.8:616.24-073.75

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.2939>

Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження

В.Й. Целуйко¹, Р.Н. Аскеров²¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета роботи – оцінити протягом 1 року клінічний стан пацієнтів, які мали гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) на тлі фібриляції передсердь (ФП).

Матеріали і методи. Проведено проспективний аналіз 97 пацієнтів з діагнозом ТЕЛА, що перебували на лікуванні у КНП «МКЛ № 8» ХМР за період з 01.01.2023 р. до 01.01.2024 р. Критерій залучення в дослідження – ТЕЛА, верифікована за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій (МСКТ-ангіографія ЛА) та/або за даними автопсії. Пацієнти були розподілені на дві групи: А – 26 пацієнтів з ТЕЛА на тлі ФП; Б – 71 пацієнт з ТЕЛА без ФП. Проаналізовано анамнестичні, клініко-лабораторні, інструментальні параметри.

Результати. При порівнянні груп А і Б виявили, що хворі групи А були старшими [відповідно (71,0±6,1) проти (60,7±12,4) року, $p<0,05$], мали коморбідну патологію та через 12 місяців після гострої ТЕЛА мали вищі рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону [(1989±3947) проти (216±753) пг/мл, $p<0,05$], більші значення індексу об'єму правого передсердя [(36,7±14,7) проти (24,6±9,4) мл/м², $p<0,05$], лівого передсердя [(45,4±8,7) проти (38,4±4,3) мм, $p<0,05$]; менші значення поздовжньої систолічної деформації базального [(16,6±6,0) проти (21,7±8,3) %, $p<0,05$], верхівкового [(12,2±7,3) проти (16,0±6,4) %, $p<0,05$] відділів вільної стінки правого шлуночка. У 2 пацієнтів було виявлено пароксизми ФП із самостійним відновленням синусового ритму за даними холтерівського моніторування через 3 та 6 місяців після гострої ТЕЛА. Протягом 12 місяців після гострої ТЕЛА померло 14 пацієнтів: 7 – позагоспітально, з них 3 мали ФП.

Висновки. У хворих із ТЕЛА протягом року спостереження ФП зафіксована у 26,8 %. Пацієнти з ТЕЛА на тлі ФП були старшими в середньому на 10,3 року, а також частіше мали артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, серцеву недостатність, ожиріння. Наявність ФП у хворих із ТЕЛА суттєво впливає на відновлення структури та функції серця, а саме: ці хворі мають більші розміри правого та лівого передсердь, більші значення індексу об'єму правого передсердя, дещо менші значення фракції викиду лівого шлуночка, поздовжньої систолічної деформації вільної стінки правого шлуночка, вищі рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону, а також асоціюється з гіршим перебігом.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, кардіонкологія, спекл-трекінгова ехокардіографія, серцева недостатність, фібриляція передсердь, венозний тромбоемболізм.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID: 0000-0003-4105-1915
E-mail: viratseluyko@karazin.ua

Стаття надійшла до редакції 28 квітня 2025 року

Vira Tseluyko, MD, PhD, Prof, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University
ORCID: 0000-0003-4105-1915
E-mail: viratseluyko@karazin.ua

Received on 28.04.2025

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є третім за смертністю захворюванням у структурі смертності серед серцево-судинних хвороб після гострого інфаркту міокарда та гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Незважаючи на нові можливості у діагностиці, лікуванні, а також методи профілактики, ТЕЛА залишається актуальним викликом медицини як за своєю поширеністю, так і за смертністю. Згідно з чинними рекомендаціями для стратифікації ризику пацієнтів із гострою ТЕЛА поділяють на групи з високим (гемодинамічно нестабільна ТЕЛА) та невисоким (гемодинамічно стабільна ТЕЛА) ризиком [1]. Наразі є ряд публікацій, що фокусуються на короткочасному прогнозі в пацієнтів з ТЕЛА незалежно від гемодинамічного стану хворого. Так, серед чинників, що негативно впливали на госпітальну летальність у гемодинамічно стабільних пацієнтів, була і ФП [2–6], а за наявності тромботичних мас у правих відділах серця (зокрема у вушку правого передсердя) на тлі ФП прогноз був ще гіршим [7]. Ця закономірність зберігається навіть за умови використання малоінвазивних втручань для лікування ТЕЛА [6].

Вкрай важливо зрозуміти довгострокові наслідки перенесеної ТЕЛА на тлі ФП – з огляду на такі чинники, як: а) зростання кількості пацієнтів із гострою ТЕЛА і ФП, а також пацієнтів, що перенесли гостру ТЕЛА, б) часте співіснування ФП і ТЕЛА [2–6], в) багато в чому спільні фактори ризику, г) складні взаємозв'язки, що сприяють виникненню як ФП на тлі ТЕЛА, так і ТЕЛА на тлі ФП [8–10]. Наразі дослідження, присвячені вивченню довгострокових наслідків та перебігу гострої ТЕЛА на тлі ФП, нечисленні [3, 11], а у вітчизняних джерелах таких досліджень узагалі немає.

Мета роботи – оцінити протягом 1 року клінічний стан пацієнтів, які мали гостру тромбоемболію легеневої артерії на тлі фібриляції передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено проспективний аналіз 97 пацієнтів з діагнозом ТЕЛА, які перебували на лікуванні у КНП «МКЛ № 8» ХМР за період 01.01.2023–01.01.2024 рр.

Критерій залучення в дослідження – ТЕЛА, верифікована за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легених артерій (МСКТ-ангіографія ЛА) та/або за даними автопсії.

Лікування пацієнтів проводилося згідно з клінічною настановою «Тромбоемболія легеневої артерії» 2016 року та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року [1].

Після виписки проводився активний моніторинг стану пацієнтів через 3, 6 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Через рік після госпіталізації було запропоновано обстеження на стаціонарному рівні.

При надходженні пацієнтів з гострою ТЕЛА було проведено стратифікацію ризику, проаналізовано значення таких показників, як систолічний артеріальний тиск, частота скорочень серця, частота дихальних рухів, температура тіла, насичення крові киснем (SpO_2). Оцінено прогноз за шкалами PESI та sPESI у пацієнтів з ТЕЛА і невисоким ризиком. Зроблено клінічні та біохімічні аналізи, додатково до стандартних лабораторних методів вивчали показники D-димера, тропоніну I, МВ-креатинкінази та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP). Було проведено корекцію рівнів NT-proBNP за віком, а також за наявністю ФП.

Серед інструментальних методів дослідження були застосовані електрокардіографічне дослідження, трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) та дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок; МСКТ-ангіографія ЛА (під час першої госпіталізації). ЕхоКГ проводили за допомогою Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом, визначали товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), діаметр лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердь, правого шлуночка (ПШ), індекс об'єму правого передсердя (ІО ПП), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), систолічний тиск у легеневій артерії, діаметр аорти; а також ознаки гострого перенавантаження ПШ: збільшення ПШ, сплюснення МШП, розширення нижньої порожнистої вени, ознака «60/60», виявлення тромбів у ПШ. За методикою спекл-трекінгової ЕхоКГ було визначено значення поздовжньої систолічної деформації міокарда ПШ. Ультразвукове сканування з доплерографією (ДУЗС) вен верхніх та нижніх кінцівок було проведено на апараті S20Pro. МСКТ-ангіографія ЛА була проведена за допомогою Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) з використанням внутрішньовенного контрастування (томогексол-350) за стандартним протоколом. З метою виявлення ФП ми проводили добуве холтерівське моніторування ЕКГ.

Під час обстеження пацієнтів через 3, 6, 12 місяців після гострої ТЕЛА ми проаналізували клініко-лабораторні та інструментальні дані, а також проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Статистичне оброблення отриманих даних виконали за допомогою програми Statistica 12.0 та MedCalc. При нормальному розподілі кількісних

ознак було розраховано середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Також було розраховано критерій Манна – Вітні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при $p < 0,05$. Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона.

Обмеження. Серед обмежень проведеного дослідження треба зазначити такі фактори:

– 3 пацієнти через суб'єктивні та об'єктивні причини не змогли пройти обстеження на стаціонарному рівні, у цьому випадку було проведено лише опитування телефоном;

– не кожному пацієнтові вдалося провести спекл-трекінгову ЕхоКГ, добове моніторування ЕКГ через нетривале перебування у стаціонарі або небажання пацієнта.

Загальна характеристика. За визначений період (01.01.2023–01.01.2024) було госпіталізовано 97 пацієнтів з ТЕЛА. З них 21 (22,7 %) пацієнт із високим ризиком, 76 (78,3 %) – з невисоким. Чоловіків було – 47, жінок – 50. Мінімальний вік був 32 роки, максимальний – 84, середній – 63,4.

Щодо факторів ризику, то маємо зазначити, що більша частина хворих мала артеріальну гіпертензію. Основне джерело ТЕЛА – тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок – траплявся тільки у 35 % пацієнтів. У кожного третього пацієнта було ожиріння (39 %). У кожного четвертого хворого був цукровий діабет 2-го типу (тільки 1 пацієнт мав цукровий діабет 1-го типу), фібриляція передсердь (незалежно від давності виникнення), застійна серцева або дихальна недостатність. У кожного п'ятого було онкологічне захворювання. У 5 пацієнтів були аутоімунні захворювання: хвороба Бехчета, гігантоклітинний артеріт, у 3 – аутоімунний тиреоїдит. Двоє пацієнтів мали некласифіковані тромбофілії, що потребували призначення антагоністів вітаміну К.

ФП на момент надходження до стаціонару через гостру ТЕЛА мали 26 осіб, серед яких 8 мали ФП *de novo* та 16 мали ФП ще до госпіталізації. Жодний із 16 пацієнтів не приймав постійно оральні антикоагулянти. 1 пацієнт з постійною формою ФП мав тромб у ВПП. У 2 пацієнтів було виявлено пароксизми ФП із самостійним відновленням синусового ритму за даними холтеровського моніторування через 3 та 6 місяців після гострої ТЕЛА.

На тлі проведеної терапії виписано зі стаціонару з покращенням стану 90 осіб. Через 12 місяців після гострої ТЕЛА було обстежено 80 пацієнтів. 3 пацієнти не змогли пройти моніторинг на стаціонарному рівні, тому було проведено опитування телефоном.

Таблиця 1

Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів

Показник	Кількість пацієнтів (n=97)
Вік, роки	63,4 \pm 11,9
Чоловіки / Жінки	47/50
Переломи нижніх кінцівок	5
Протезування колінного чи кульшового суглобів	2
Госпіталізації з приводу СН або ФП (до 3 міс)	8
ВТЕ в анамнезі	11
Аутоімунні захворювання	5
Хімієрапія	8
Застійна СН та ДН	26
Інфекції	6
Онкологічне захворювання	16
Прийом контрацептивів	2
Паралітичний інсульт	8
ТГВ	35
Тромбофілія	2
Ліжковий режим > 3 діб	8
ЦД	26
АГ	81
ФП	26
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	8
Похилий вік*	41
Ожиріння**	39
Варикозне розширення вен	23
Високий ризик***	21
Невисокий ризик***	76
Шкала PESI	
Клас I (\leq 65 балів)	11
Клас II (66–85 балів)	23
Клас III (86–105 балів)	22
Клас IV (106–125 балів)	10
Клас V (> 125 балів)	10

* – Понад 65 років; ** – індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²; *** – високий ризик – гемодинамічно нестабільна ТЕЛА; невисокий ризик – гемодинамічно стабільна ТЕЛА. СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ДН – дихальна недостатність; ТГВ – тромбоз глибоких вен; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії; sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощена шкала PESI на підставі рекомендацій ESC 2014 р.

Загальна смертність протягом року становила 14,4 % (14 осіб), в тому числі 7 осіб протягом року після виписування зі стаціонару (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спочатку порівнювали клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів обох груп (табл. 2).

Як свідчать представлені в табл. 2 дані, пацієнти з ФП старші ($p=0,0001$). Якщо у групі Б чоловіків і жінок було приблизно порівну, то у групі А – більше жінок ($p=0,03$), проте ми не можемо стверджувати, що подібний розподіл виник і через невелику кількість пацієнтів у групі А. Виявлені відмінності між групами за такими факторами ризику: артеріальна гіпертензія була у кожного пацієнта з ФП (відповідно 100 % проти 77,5 %), пацієнти з групи А частіше мали випадки госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та ФП за 3 місяці ще до гострої ТЕЛА ($p=0,0001$). Також більша частина пацієнтів з ФП мала серцеву недостатність ще до гострої ТЕЛА ($p=0,0001$). Пацієнти з групи А частіше мали цукровий діабет (відповідно 50 % проти 18,3 %, $p=0,001$), практично кожний четвертий хворий мав епізод перенесеного ГПМК за ішемічним типом ($p=0,004$). Відмінності в групах щодо традиційного джерела ТЕЛА – тромбозу глибоких вен – не було зафіксовано. Не було також і різниці щодо поширеності онкологічних захворювань в обох групах.

Пацієнти з ФП мали більші значення за шкалою PESI та sPESI ($p<0,05$): 41,2 % хворих з ФП мали клас V за шкалою PESI, тоді як пацієнти без ФП – 5,2 %. Сумарно практично половина пацієнтів з ТЕЛА та без ФП мали низький або проміжний низький ризик, тоді як 54 % пацієнтів з ТЕЛА і ФП – проміжний високий ($p<0,05$) (табл. 3).

При порівнянні лабораторних показників груп А та Б виявлено, що в пацієнтів з ФП під час гострої ТЕЛА були більші рівні лейкоцитів крові та значно більший рівень NT-proBNP ($p=0,003$). За результатами ЕхоКГ було виявлено, що пацієнти з групи А мали більші розміри як ЛП ($p=0,0002$), так і ПП ($p=0,04$); ІО ПП, менші значення TAPSE ($p<0,05$), що вкупі вірогідно свідчить про більш виражене перевантаження правих відділів серця та обох передсердь у хворих з ФП. Пацієнти з ФП мали більші значення КСР та КДР ЛШ та дещо нижче ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів без ФП ($p<0,05$), що є передбачуваним з огляду на більшу питому вагу хворих із серцевою недостатністю в цій групі, причому переважно зі збереженою ФВ ЛШ. За результатами спекл-трекінгової ЕхоКГ з метою оцінки поздовжньої деформації ПШ було також виявлено відмінності: пацієнти з ФП мали менші значення

середньої та верхівкової деформації ПШ, ніж пацієнти без ФП ($p<0,05$), що, вірогідно, вказує на більше перевантаження міокарда ПШ. Треба зазначити, що за результатами ЕхоКГ не було статистично значущої різниці щодо товщини ПШ між групами пацієнтів. За даними МСКТ-ангіографії ЛА не було виявлено статистично значущої різниці між двома групами щодо рівня локалізації тромбозу.

Протягом року в пацієнтів, які були виписані зі стаціонару з покращанням, проводили опитування та контрольне обстеження у стаціонарі через 3, 6 і 12 місяців після гострої ТЕЛА. Через рік серед 83 пацієнтів задишка при фізичному навантаженні (ФН) зберігалася у 10 (12 %) пацієнтів, 8 із них мали ФП. В одного пацієнта було хронічне обструктивне захворювання легень. За даними тесту із 6-хвилинною ходьбою 70 пацієнтів мали нульовий функціональний клас (ФК), серед пацієнтів із задишкою 2 мали I ФК, 5 – II ФК, 2 – III ФК, 1 – IV ФК. Пацієнтки з ФП *de novo*, що виникла під час гострої ТЕЛА, з відновленням синусового ритму на задишку при ФН не скаржилися. Протягом року після гострої ТЕЛА було діагностовано 2 випадки хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії.

За весь період спостереження не було інформації щодо епізодів клінічно значущої кровотечі, а також рецидиву ТЕЛА.

Наводимо результати порівняння лабораторно-інструментальних показників пацієнтів груп А та Б (табл. 4) через 12 місяців після гострої ТЕЛА. В обох групах спостерігалася тенденція до зниження рівня NT-proBNP; зменшення розмірів правих відділів серця, систолічного тиску в легеневій артерії; підвищення значень TAPSE, ФВ ЛШ, поздовжньої систолічної деформації ПШ, проте статистично значуща різниця між пацієнтами з ФП та із синусовим ритмом виявлена за такими параметрами: у хворих з ФП рівні D-димера були дещо вищими ($p=0,04$), а рівні NT-proBNP – значно вищими, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом ($p=0,00004$). Розміри ЛП між групами не відрізнялися, як і під час гострої ТЕЛА: пацієнти з ФП мали очікувано більші значення ($p=0,0003$). Щодо ІО ПП, то в обох групах спостерігалася тенденція до зменшення цього параметра, проте в пацієнтів з ФП ІО ПП був більшим, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом ($p=0,001$); мало того, ІО ПП у пацієнтів з ФП через 12 місяців після гострої ТЕЛА був приблизно таким самим, як і в пацієнтів без ФП під час гострої ТЕЛА. Також між двома групами зберігалася різниця щодо ФВ ЛШ, як і рік тому ($p=0,005$). Варто зазначити і зміни щодо значень поздовжньої систолічної деформації ПШ: попри підвищення цих показників в обох групах через 1 рік, у хворих з ФП ці показники через 1 рік не досягли норми і були

Таблиця 2

Порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності фібриляції передсердь

Показник	Група А (n=26)	Група Б (n=71)	p
Вік, роки	71,0±6,1	60,7±12,4	0,0001
Чоловіки / Жінки, n (%)	8 (31 %) / 18 (69 %)	39 (55 %) / 32 (45 %)	0,03
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	3 (11,5 %)	2 (2,8 %)	0,1
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс), n (%)	7 (27 %)	1 (1,4 %)	0,0001
ВТЕ в анамнезі, n (%)	4 (15,4 %)	7 (9,9 %)	0,3
Автоімунні захворювання, n (%)	0	5 (7,0 %)	0,2
Хіміотерапія, n (%)	6 (23,1 %)	2 (2,8 %)	0,004
Застійна СН та ДН, n (%)	16 (61,5 %)	10 (14,1 %)	0,0001
Онкологічне захворювання, n (%)	6 (23 %)	10 (14,1 %)	0,3
Паралітичний інсульт, n (%)	6 (23 %)	2 (2,8 %)	0,004
ТГВ, n (%)	8 (30,8 %)	27 (38 %)	0,6
Тромбофілія, n (%)	0	2 (2,8 %)	0,5
Ліжковий режим > 3 дб, n (%)	4 (15,4 %)	4 (5,6 %)	0,1
ЦД*, n (%)	13 (50 %)	13 (18,3 %)	0,001
АГ, n (%)	26 (100 %)	55 (77,5 %)	0,004
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи, n (%)	5 (19 %)	3 (4 %)	0,03
Похилий вік**, n (%)	21 (81 %)	20 (28 %)	0,0001
Ожиріння, n (%)	15 (58 %)	24 (34 %)	0,03
Варикозне розширення вен, n (%)	7 (27 %)	16 (22,5 %)	0,8
Шкала PESI в пацієнтів з невисоким ризиком			
Клас I (≤ 65 балів), n (%)	0	11 (17,2 %)	0,06
Клас II (66–85 балів), n (%)	3 (17,6 %)	20 (34,5 %)	0,1
Клас III (86–105 балів), n (%)	4 (23,6 %)	18 (31 %)	0,3
Клас IV (106–125 балів), n (%)	3 (17,6 %)	7 (12,1 %)	0,4
Клас V (> 125 балів), n (%)	7 (41,2 %)	3 (5,2 %)	0,0008
Ризик за шкалою sPESI в пацієнтів з невисоким ризиком			
Низький (0 балів), n (%)	5 (29,4 %)	38 (65,5 %)	0,009
Високий (≥ 1 бал), n (%)	12 (70,6 %)	20 (34,5 %)	
Ризик пацієнта			
Високий****, n (%)	8 (30,8 %)	13 (18,3 %)	0,2
Помірно-високий, n (%)	14 (53,8 %)	25 (35,2 %)	0,09
Помірно-низький, n (%)	3 (11,5 %)	22 (31,0 %)	0,04
Низький, n (%)	1 (3,8 %)	11 (15,5 %)	0,1
PESI в пацієнтів з невисоким ризиком, бали	126,3±43,1	86,1±25,7	0,0001
Летальність, n (%)	8 (31 %)	6 (8,5 %)	0,01
Рівень ураження ЛА*****			
Біфуркація ЛС, n (%)	6 (24 %)	16 (23,5 %)	0,8
Часткові гілки ЛА, n (%)	10 (40 %)	18 (26,5 %)	0,2
Сегментарні гілки ЛА, n (%)	5 (20 %)	19 (28 %)	0,4
Дрібні гілки ЛА, n (%)	4 (16 %)	15 (22 %)	0,5

* – Переважали пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, був тільки 1 пацієнт з цукровим діабетом 1-го типу; ** – понад 65 років; *** – індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²; **** – високий ризик – гемодинамічно нестабільна ТЕЛА; ***** – за даними МСКТ-ангіографії ЛА або автопсії. СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ДН – дихальна недостатність; ТГВ – тромбоз глибоких вен; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії; sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощена шкала PESI на підставі рекомендацій ESC (2014); ЛА – легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності фібриляції передсердь при госпіталізації

Показник	Група А (n=26)	Група Б (n=71)	p
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	10,6±3,7	8,9±3,0	0,05
NT-proBNP, пг/мл	9518±6908	5018±4780	0,003
ЛП, мм	43,6±7,4	38,3±5,3	0,0002
ПП, мм	46,7±5,3	42,3±7,3	0,04
ІО ПП, мл/м ²	42,9±10,5	37,4±10,2	0,03
КДР ЛШ, мм	48,6±9,3	44,5±6,6	0,07
КСР ЛШ, мм	35,2±9,1	30,1±6,2	0,007
ЗС ЛШ, мм	10,7±1,3	9,6±1,4	0,01
TAPSE, мм	15,6±3,8	18,4±4,8	0,001
Діаметр аорти, мм	36,0±3,2	34,4±4,9	0,01
ФВ ЛШ, %	54,2±11,9	59,7±10,0	0,01
Показники спекл-трекінгової ехокардіографії вільної стінки правого шлуночка			
Базальний, %	15,7±8,9	18,7±9,7	0,3
Середній, %	6,1±5,6	11,7±7,2	0,03
Верхівковий, %	6,8±6,1	9,6±7,0	0,08

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; TAPSE – систолічна екскурсія трикуспідального кільця; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Таблиця 4

Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності фібриляції передсердь через рік після гострої тромбоемболії легеневої артерії

Показник	Група А	Група Б	p
NT-proBNP, пг/мл	1989±3947	216±753	0,00004
ЛП, мм	45,4±8,7	38,4± 4,3	0,0003
ПП, мм	43,6±8,6	37,1± 5,3	0,005
ІО ПП, мл/м ²	36,7±14,7	24,6±9,4	0,001
Діаметр аорти, мм	36,1±2,6	34,4±4,7	0,01
ФВ ЛШ, %	57,6±7,8	62,3±5,7	0,005
Показники спекл-трекінгової ехокардіографії вільної стінки ПШ			
Базальний, %	16,6±6,0	21,7±8,3	0,02
Середній, %	11,4±8,2	14,5±6,2	0,17
Верхівковий, %	12,2±7,3	16,0±6,4	0,05

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 5

Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії і фібриляцією передсердь через 12 місяців спостереження

Показник	На початку	Через 12 місяців	p
NT-proBNP, пг/мл	9517±6908	1989±3947	0,0004
ПП, мм	46,3±5,3	43,6±8,6	0,03
ІО ПП, мл/м ²	43,0±10,5	36,7±14,7	0,005
ПШ, мм	32,5±6,2	29,3±7,1	0,05
Рсист у ЛА, мм рт. ст.	52,1±18,9	39,0±16,0	0,001
Показники спекл-трекінгової ехокардіографії вільної стінки ПШ			
Базальний, %	15,7±8,9	16,6±6,0	0,6
Середній, %	6,0±5,6	11,4±8,2	0,3
Верхівковий, %	6,8±6,1	12,2±7,3	0,03

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; Рсист у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 6

Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії без фібриляції передсердь через 12 місяців спостереження

Показник	На початку	Через 12 місяців	p
D-димер, мкг/мл	5,8±2,8	0,5±0,4	0,000001
NT-proBNP, пг/мл	5018±4780	216±753	0,000001
ПП, мм	42,3±7,3	37,1±5,3	0,000001
ІО ПП, мл/м ²	37,4±10,2	24,6±9,4	0,000001
ПШ, мм	32,5±9,5	26,3±5,1	0,000001
Рсист у ЛА, мм рт. ст.	49,9±17,1	29,1±18,0	0,000001
Показники спекл-трекінгової ехокардіографії вільної стінки ПШ			
Базальний, %	15,7±8,9	21,7±8,3	0,6
Середній, %	6,1±5,6	14,5±6,2	0,03
Верхівковий, %	6,8±6,1	16,0±6,4	0,00005

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; ПШ – правий шлуночок; Рсист у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

меншими, ніж у пацієнтів без ФП; статистично значуща різниця виявлена щодо базальної та верхівкової деформації ПШ ($p < 0,05$). Цікаво і те, що навіть через 12 місяців після гострої ТЕЛА у групі Б тільки середні значення базальної систолічної деформації вільної стінки ПШ досягли нормальних значень.

З огляду на вищенаведені дані, нам було цікаво порівняти динаміку лабораторно-інструментальних показників через 12 місяців окремо – як у пацієнтів з ТЕЛА із синусовим ритмом, так і на тлі ФП (табл. 5 і 6).

Так, за результатами порівняння лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів із супутньою ФП зберігалася вищенаведена закономірність: статистично значущо зменшувався рівень NT-proBNP ($p < 0,05$). Незважаючи на позитивну динаміку NT-proBNP через рік, рівень цього маркера все одно залишався значно підвищеним. Так, нормальні значення NT-proBNP мали лише 3 пацієнти з 26, з них 2 мали ФП *de novo* під час гострої ТЕЛА з відновленням синусового ритму на госпітальному етапі. Також через 1 рік після гострої ТЕЛА зменшувалися розміри ПП, ПШ, ІО ПП, зна-

чення систолічного тиску в легеневій артерії ($p < 0,05$), що вказує на покращання функціонування правих відділів серця. Виявлено збільшення TAPSE та статистично значуще збільшення верхівкової систолічної деформації вільної стінки ПШ, що також потенційно вказує на покращання роботи правих відділів серця, водночас статистично значущої різниці щодо збільшення базальної та середньої систолічної деформації вільної стінки ПШ не виявлено. Маємо зазначити, що попри позитивну динаміку в пацієнтів з ФП за вищенаведеними параметрами, середні показники систолічної деформації ПШ через 1 рік після гострої ТЕЛА не досягли нормальних значень, розміри ПП – близько верхньої межі норми, що додатково може свідчити, вірогідно, про дисфункцію правих відділів через наявність ФП навіть через 1 рік після гострої події.

При порівнянні лабораторно-інструментальних даних у пацієнтів без супутньої ФП також спостерігається статистично значуща позитивна динаміка: нормалізація рівнів D-димера, NT-proBNP, TAPSE; зменшення розмірів ПП, ПШ, ІО ПП. Варто вказати, що, на відміну від групи А, пацієнти без ФП мали здебільшого повну нормалізацію ІО ПП. Цікаво навести і результати спекл-трекінгової ЕхоКГ: так, у пацієнтів без ФП була позитивна тенденція до збільшення показників систолічної деформації вільної стінки ПШ, проте статистично значущо для середнього та верхівкового ($p < 0,05$).

Водночас середні значення верхівкової та середньої систолічної деформації були нижче, ніж норма, навіть через 12 місяців після гострої ТЕЛА.

У 2 пацієнтів було виявлено пароксизми ФП із самостійним відновленням синусового ритму за даними холтерівського моніторування через 3 та 6 місяців після гострої ТЕЛА. Обидва пацієнти мали онкологічне захворювання та проходили курси спеціального лікування, в тому числі з використанням антрациклінів.

Як було вище зазначено, протягом року померло 14 осіб: 7 – після виписки. Серед пацієнтів, що померли* після виписки протягом року: 5 хворих померли від онкологічного захворювання, 1 – від серцевої недостатності, 1 – від панкреонекрозу. Серед померлих у позагоспітальний період 3 із 7 мали ФП: 2 – постійну форму і 1 – пароксизмальну форму ФП, що була виявлена за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ через 3–6 місяців після гострої ТЕЛА (рисунк). Серед 2 пацієнтів з постійною формою ФП 1 помер від застійної серцевої недостатності*, 1 – від онкологічного захворювання*. Причиною смерті пацієнтки, що мала пароксизмальну форму ФП, було онкологічне захворювання*. З огляду на отримані результати, а також сформовані припущення, ми провели аналіз публікацій, в тому числі і взаємозв'язку ФП і ТЕЛА, а також прогнозу в пацієнтів, що мають ці дві хвороби. За даними Y. Yang та співавторів [4] пацієнти з ТЕЛА на тлі ФП мали гірший коротко-

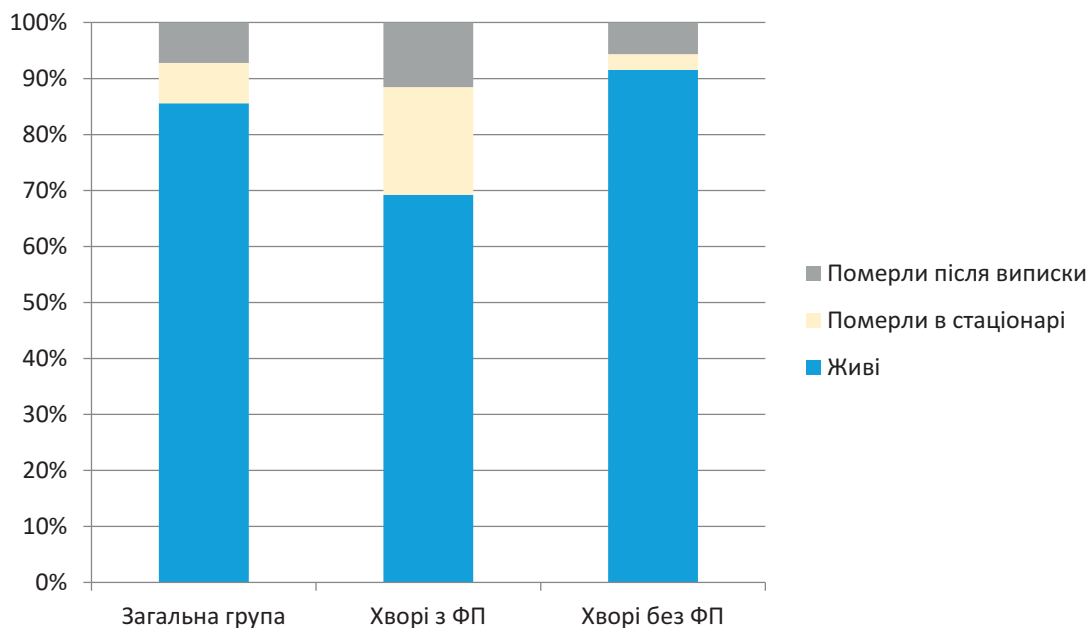


Рисунок. Співвідношення померлих і живих пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності фібриляції передсердь (ФП) за 1 рік спостереження.

* За інформацією, отриманою від родичів, проте, не маючи результатів патологоанатомічного дослідження, ми не можемо бути абсолютно впевненими стосовно істинної причини смерті.

часний прогноз і більше ускладнень, що збігається з нашими даними. Дослідження, проведене М.Н. Yusuf та співавторами [2], також демонструє, що пацієнти з ТЕЛА на тлі ФП мали гірший госпітальний прогноз і більше ускладнень. Треба зазначити, що серед пацієнтів, що мали ТЕЛА на тлі ФП, оральні антикоагулянти (ОАК) приймали тільки 26,8 % пацієнтів [2]. Навіть на тлі використання малоінвазивних методів лікування в пацієнтів, у яких була ТЕЛА з ФП, за даними К. Махajan та співавторів [6], однак гірший прогноз, ніж у пацієнтів з ТЕЛА без ФП.

На противагу цим дослідженням L. Friberg та співавтори [12] наводять дані, що ФП не впливає на частоту виникнення венозних тромбоемболій, зокрема ТЕЛА. Маємо сказати, що серед пацієнтів з ФП, які брали участь у цьому дослідженні, понад 70 % хворих приймали ОАК, тоді як у нашому дослідженні пацієнти з ФП до гострої ТЕЛА ОАК не приймали. І це, ймовірно, свідчить про те, що, приймаючи ОАК, пацієнт з ФП має менший ризик розвитку будь-яких тромботичних ускладнень.

На теперішній час є публікації, присвячені і довготривалому прогнозу в пацієнтів з ТЕЛА на тлі ФП. За даними D. Liu та співавторів [11], пацієнти з ТЕЛА, що мали ФП, мали гірший прогноз як госпітальний, так і через 30 діб, і через 6 місяців, що збігається з нашими даними. Проаналізувавши 590 випадків пацієнтів з ТЕЛА, ми виявили ФП практично в кожного 10-го пацієнта [11]. Треба зазначити, що тривале моніторування ЕКГ автори дослідження не проводили (як під час гострої ТЕЛА, так і під час контролю). Також була виявлена статистично значуща різниця між хворими з ФП і з синусовим ритмом за такими факторами, як вік, ЧСС, рівні тропоніну I і NT-proBNP, розміри ЛП, ФВ ЛШ, наявність випадків венозної тромбоемболії в минулому, поширеність серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця. Дещо подібні результати отримали і ми. Автори наголошують, що масивна ТЕЛА, ішемічна хвороба серця, а також застійна серцева недостатність були предикторами розвитку ФП de novo в пацієнтів з ТЕЛА.

За результатами аналізу, що був проведений J.J. Noubiar та співавторами [3] та охоплював 819 380 пацієнтів, ФП погіршує як короткотривалий (менше ніж 3 місяці), так і довготривалий (понад 3 місяці) прогноз у пацієнтів з ТЕЛА незалежно від терміну виникнення аритмії (хоча і більш несприятливий при ФП, що існувала ще до гострої ТЕЛА). Автори акцентують на тому, що ФП не є рідкісною знахідкою у пацієнтів з ТЕЛА – в середньому кожний 8-й хворий має ФП – і через негативний вплив цієї аритмії рекомендують проводити тривале моніторування ЕКГ при надходженні з метою додаткової стратифікації ризику в

пацієнтів. У вищенаведених дослідженнях тривале моніторування ЕКГ, визначення поздовжньої систолічної деформації, ІО ПП не проводилося.

Наводимо також результати дослідження O. Dzikowska-Diduch та співавторів [13], що вивчали зміни ЕКГ, ЕхоКГ та рівня NT-proBNP у 384 пацієнтів з ТЕЛА протягом 6 місяців. Через пів року після гострої ТЕЛА задишка не турбувала лише 40,6 % пацієнтів. Серед причин задишки та обмеження ФН були серцева недостатність (50 %), хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (8,4 %), ФП, що виникла вже після гострої ТЕЛА (6,5 %). Варто підкреслити, що всі пацієнти з ФП мали скарги на задишку. Виявлено, що пацієнти зі скаргами на задишку мають більші значення NT-proBNP, розміри ПП, ЛП. Автори акцентують, що практично в кожного п'ятого пацієнта був підвищений рівень NT-proBNP через 6 місяців, незважаючи на відсутність задишки та обмеження ФН. Особливо пацієнтів з ФП після гострої ТЕЛА автори не вивчали. За даними J.L. Alonso-Martínez та співавторів [14], підвищення рівня NT-proBNP під час гострої ТЕЛА корелює не тільки з короткотривалим прогнозом, а й з довготривалим. На жаль, окремо пацієнти з ТЕЛА і ФП не вивчались, але через те, що пацієнти з ФП мають більші значення NT-proBNP як при гострій ТЕЛА, так і під час контролю, що отримано в нашому дослідженні, у них вірогідно і гірший прогноз.

Маємо згадати декілька досліджень, що вказують на важливе значення поздовжньої деформації ПШ, а також ІО ПП у пацієнтів, що мали ТЕЛА, зокрема і з ФП. За результатами наших попередніх досліджень [24], серед чинників, що асоціювалися з негативним віддаленим прогнозом у пацієнтів з гострою ТЕЛА, була і ФП, а також і нижчі значення сегментарної фракції викиду апікального правощлуночкового сегмента. За даними I. Tzourtzos та співавторів [15], оцінка поздовжньої систолічної деформації вільної стінки ПШ (особливо середніх відділів), незважаючи на низку обмежень, може надати більше прогностичної інформації в пацієнтів з ТЕЛА, корелюючи з PESI та рівнем NT-proBNP. Дані, отримані від T. Dahhan [20], R. Wilson [17], також підтверджують зв'язок між показниками поздовжньої деформації вільної стінки ПШ та летальністю протягом 30 діб. Ба більше, зниження показників систолічної деформації ПШ може зберігатися і протягом 6 місяців після гострої ТЕЛА і асоціюватися також з несприятливим прогнозом, за даними A. Vitarelli [18]. Треба зазначити, що через 12 місяців після гострої ТЕЛА в нашому дослідженні саме пацієнти із синусовим ритмом мали статистично значуще покращання значень деформації як середніх, так і верхівкових відділів,

тоді як пацієнти з ФП – верхівкових та базальних. Ми виявили, що навіть через 12 місяців після гострої ТЕЛА велика частина пацієнтів (особливо з ФП) не досягла нормальних значень систолічної деформації.

Українськими є результати дослідження L. Soulat-Dufour та співавторів [19], які свідчать про те, що ІО ПП, а також значення систолічної деформації впливає на довготривалий прогноз у пацієнтів після гострої ТЕЛА (термін спостереження (45,0±16,6) місяця). Чи є особливості цих показників у пацієнтів після гострої ТЕЛА на тлі ФП, дослідники не вивчали. Варто згадати дослідження A. Saed Alhakak та співавторів [20], в якому зниження деформації ПШ у довготривалій перспективі асоціюється з розвитком ФП, ГПМК, а за даними М. Ji [21] – з гіршим перебігом серцевої недостатності незалежно від ФВ ЛШ. Стосовно ФВ ЛШ у нашому дослідженні, то в середньому по групі вона була збереженою. Щодо ІО ПП маємо згадати декілька робіт: так, збільшення ІО ПП може бути предиктором розвитку ФП, у тому числі і навіть після проведеної кардіоверсії, за даними J.M. Nan та співавторів [22], а також асоціюється зі збільшенням кількості випадків ГПМК, застійної серцевої недостатності та смертності за результатами K.Y. Ko та співавторів [23]. L. Soulat-Dufour та спів-

автори [19] також наводять дані, що збільшення ІО ПП асоціюється з несприятливим прогнозом. Подібні результати маємо і ми, в тому числі і в пацієнтів із супутньою ФП.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у 26,8 % хворих з тромбоемболією легеневої артерії протягом року спостереження зафіксована фібриляція передсердь. Пацієнти з тромбоемболією легеневої артерії на тлі фібриляції передсердь були старшими в середньому на 10,3 року, а також частіше мали артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, серцеву недостатність, ожиріння.

2. Наявність фібриляції передсердь у хворих з тромбоемболією легеневої артерії суттєво впливає на зменшення ознак відновлення структури та функції серця, а саме: такі хворі мають більші розміри правого та лівого передсердя, більші значення індексу об'єму правого передсердя, дещо менші значення фракції викиду лівого шлуночка, поздовжньої систолічної деформації вільної стінки правого шлуночка, вищі рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону, а також асоціюється з гіршим перебігом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, план дослідження, аналіз результатів, редагування статті, формулювання висновків – В.Ц.; збір матеріалу, написання статті – Р.А.; статистичний аналіз даних – В.Ц., Р.А.

Література

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Binle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Yusuf MH, Anita A, Bolaji OA, Abdulkarim FM, Onyejesi CD, Yusuf M, Ekin U, Hazari AS, Ismail M. Impact of atrial fibrillation on pulmonary embolism hospitalization: Nationwide analysis. *Am Heart J Plus*. 2024 Sep 24;46:100465. <https://doi.org/10.1016/j.ahjplus.2024.100465>
- Noubiap JJ, Nyaga UF, Middeldorp ME, Fitzgerald JL, Ariyaratnam JP, Gijo Thomas, Sanders P. Frequency and prognostic significance of atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: A pooled analysis. *Respiratory Medicine*. 2022;199(106862). ISSN 0954-6111, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106862>
- Yang Y, Liu B, Taylor J, Huang Z, Gupta S, Thumma S, Wu L, Wang S, Everett G. Prevalence and Clinical Impact of Atrial Fibrillation in Patients with Pulmonary Embolism. *South Med J*. 2020 Feb;113(2):93-97. <https://doi.org/10.14423/SMJ.000000000001059>. PMID: 32016440
- Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Sobkowicz B. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int*. 2019 Aug 19;2019:7846291. <https://doi.org/10.1155/2019/7846291>
- Kshitij Mahajan, Hizqueel Sami, Akashdeep Singh Grewal, Raheel Ahmed, Hemamalini Sakthivel, Renuka Verma, Abhimanyu Ravalani, Kamleshun Ramphul. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients undergoing ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis following acute pulmonary embolism. *Chest*. 2024;166(4):A5857. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.3469>
- Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, Kutlesic-Kurtovic D, Fijorek K, Atanaskovic V, Krupa E, Mirek-Bryniarska E, Jastrzębski M, Bryniarski L, Pruszczyk P, Baranchuk A. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2015 Mar 15;115(6):825-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.049>
- Dang C, Liao W, Xu L, et al. Association between venous thromboembolism and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics*. 2024;17(258). <https://doi.org/10.1186/s12920-024-02034-y>
- Liu G, Chen T, Zhang X, et al. Causal effect of atrial fibrillation on pulmonary embolism: a mendelian randomization study. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:212-219. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02903-w>
- Pastori D, Gazzaniga G, Farcomeni A, Bucci T, Menichelli D, Franchino G, Pani A, Violi F, Pignatelli P, Fauchier L, Lip GYH. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation:

- A Systematic Review and Meta-Analysis of 4,170,027 Patients. *JACC Adv.* 2023 Aug 16;2(7):100555. <https://doi.org/10.1016/j.jocadv.2023.100555>
11. Liu D, Shi S, Liu X, Ye T, Wang L, Qu C, Yang B, Zhao Q. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open.* 2021 Sep 22;11(9):e047658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047658>
 12. Friberg L, Svennberg E. A diagnosis of atrial fibrillation is not a predictor for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:238-242. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.019>
 13. Dzikowska-Diduch O, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Dudzik-Niewiadomska I, Machowski M, Roik M, Wiśniewska M, Siwiec J, Staniszevska IM, Pruszczyk P. Electrocardiogram, Echocardiogram and NT-proBNP in Screening for Thromboembolism Pulmonary Hypertension in Patients after Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2022;11:7369. <https://doi.org/10.3390/jcm11247369>
 14. Alonso-Martínez JL, Annicchérico-Sánchez FJ, Urbieta-Echezarreta MA, Pérez-Ricarte S. N-terminal Pro-B type natriuretic peptide as long-term predictor of death after an acute pulmonary embolism. *Med Clinica.* 2015;144(6):241-246. ISSN 0025-7753, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.041>
 15. Tzourtzos I, Lakkas L, Katsouras CS. Right Ventricular Longitudinal Strain-Related Indices in Acute Pulmonary Embolism. *Medicina.* 2024;60:1586. <https://doi.org/10.3390/medicina60101586>
 16. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14(44). <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0087-y>
 17. Wilson R, Eguchi S, Orihara Y, Pfeiffer M, Peterson B, Ruzieh M, Gao Z, Gorcsan J 3rd, Boehmer J. Association between right ventricular global longitudinal strain and mortality in intermediate-risk pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2024 Apr;41(4):e15815. <https://doi.org/10.1111/echo.15815>
 18. Vitarelli A, Barilla F, Capotosto L, D'Angeli I, Truscilli G, De Maio M, Ashurov R. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Mar;27(3):329-38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.11.013>
 19. Soulat-Dufour L, Lang S, Evain I, Ederhy S, Chauvet-Droit M, Arnaud C, Fagnen P, Le Bos P, Gerard M, Boccara F, Cohen A. Long term follow up in pulmonary embolism: can right ventricular strain echocardiographic imaging contribute to refine risk stratification? *Eur Heart J.* Oct 2024;45(1):ehae666.2171. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.2171>
 20. Saed Alhakak A, Hauser R, Skaarup KG, Lassen MCH, Johansen ND, Jensen GB, Schnohr P, Mogelvang R, Biering-Sorensen T. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain in predicting incident atrial fibrillation and ischemic stroke in the general population. *Eur Heart J.* Nov 2023;44(2):ehad655.108. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.108>
 21. Ji M, Wu W, He L, Gao L, Zhang Y, Lin Y, Qian M, Wang J, Zhang L, Xie M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure. *Diagnostics.* 2022;12:445. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020445>
 22. Han JM, Xie Q, Song XY, Ma YL. Right atrial volume index and right atrial volume predict atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Dec 16;19(12):e0315590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315590>
 23. Ko KY, Jang JH, Choi SH, Baek YS, Kwon SW, Park SD, Woo SI, Kim DH, Shin SH. Impact of right atrial enlargement on clinical outcome in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 23;9:989012. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.989012>
 24. Tseluyko VI, Sukhova SM, Yakovleva LM, Kinoshenko KY. Factors Associated With Unfavorable Long-Term Prognosis in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2017 Nov;5:75-84. <https://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/116>

Impact of atrial fibrillation on the dynamics of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism during acute phase and one-year follow-up

V.I. Tseluyko¹, R.N. Askierov²

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

² Kharkiv City Clinical Hospital No.8, Kharkiv, Ukraine

The aim – to evaluate the follow-up of patients (pts) who had acute pulmonary embolism (PE) with concomitant atrial fibrillation (AF) during one-year period.

Materials and methods. We prospectively analyzed 97 pts hospitalized for «Acute PE» who were treated at Kharkiv City Clinical Hospital No.8. during 01.01.2023 – 01.01.2024. PE was verified by multispiral computed tomography angiography (CTPA) of pulmonary arteries and/or by autopsy. Among the 97 pts, 26 had concomitant AF (group A), 71 didn't (group B). Clinical, anamnestic, biochemical, instrumental parameters were measured.

Results. Pts with AF were older (71.0 ± 6.1 vs 60.7 ± 12.4 , $p < 0.05$) and had more comorbidities. After 12 months pts with AF had higher levels of NT-proBNP (1989 ± 3947 vs 216 ± 753 , $p < 0.05$), higher values of indexed right atrial volume (36.7 ± 14.7 vs 24.6 ± 9.4 , $p < 0.05$), left atrial diameter (45.4 ± 8.7 vs 38.4 ± 4.3 , $p < 0.05$); lower values of systolic longitudinal right ventricle (RV) free wall strain values especially the basal (16.6 ± 6.0 vs 21.7 ± 8.3 , $p < 0.05$) and apical (12.2 ± 7.3 vs 16.0 ± 6.4 , $p < 0.05$) ones. There were detected episodes of AF with spontaneous sinus rhythm restoration in 2 pts by Holter monitoring 3 and 6 months after acute PE. 14 pts died during one-year follow-up: 7 – during in-hospital period, 7 – after discharge, 3 of whom had AF.

Conclusions. During a one-year follow-up, AF was detected in 26.8 % of pts with acute PE. These pts were, on average, 10,3 years older and more frequently had arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, heart failure and obesity. The presence of AF in pts with PE significantly affects cardiac structure and function recovery: larger right and left atria sizes, higher right atrial volume index, slightly decreased left ventricular ejection fraction and longitudinal RV free wall strain values; higher NT-proBNP levels — all of which are associated with a more severe clinical outcome.

Key words: pulmonary embolism, cardio-oncology, speckle-tracking echocardiography, heart failure, atrial fibrillation, venous thromboembolism.

УДК 616.12-089.843-036.8:614.253.4

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4048>

Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження

А.Ю. Мельник^{1, 2}, Н.О. Яценко^{1, 2}, Г.І. Ковтун², І.М. Кузьмич^{1, 2},
С.Р. Маруняк^{1, 2}, Б.М. Тодуров^{1, 2}

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

² ДНП «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», Київ

Мета роботи – провести ретроспективний аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця в Україні.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 464 пацієнти, які перебували в листі очікування на трансплантацію серця у ДНП «Інститут серця МОЗ України» у 2021–2024 рр. Аналізували демографічні показники, етіологію серцевої недостатності, ургентність, лабораторні параметри, використання механічної підтримки кровообігу (МПК), результати функціональних тестів та ускладнення. Прогнозування однорічного виживання здійснювали за допомогою шкали Seattle Heart Failure Model (SHFM). Для статистичного аналізу застосовували критерії Стьюдента, Манна – Вітні, χ^2 Пірсона та логістичну регресію ($p < 0,05$).

Результати. Середній вік пацієнтів становив 49 (38; 58) років, частка чоловіків – 82,8 %. Трансплантацію виконали у 89 (19,2 %) пацієнтів, середня тривалість очікування – (222±45) діб. За час перебування в листі очікування на трансплантацію серця в 11 (2,73 %) пацієнтів імплантовано МПК, у 8 (1,72 %) розвинулися тромбоемболія легеневої артерії, у 53 (11,4 %) – застійні пневмонії, у 27 (5,82 %) – інсульт, у 48 (10,3 %) – шлунково-кишкові кровотечі, у 29 (6,25 %) була потреба в діалізі. Летальність становила 21,1 % (98 пацієнтів). Пацієнти, що померли, мали значно старший вік (54 (40; 63) років проти 47 (33; 58) років, $p=0,011$), частіше мали IV функціональний клас за NYHA (35,7 проти 14,8 %, $p=0,0001$) та мали діагноз дилатаційної кардіоміопатії (80,6 % проти 62,8 %, $p=0,005$). У групі померлих значно частіше спостерігали групу крові АВ (8,16 % проти 1,37 %, $p=0,0003$), анамнез кардіохірургічних втручань (19,4 % проти 9,86 %, $p=0,010$) та довший час очікування (291 (147; 672) проти 204 (101; 494) діб, $p=0,0011$). Крім того, в померлих частіше використовували внутрішньоаортальний балонний контрапульсатор (3,06 % проти 0,00 %, $p=0,008$), що свідчить про тяжчий стан пацієнтів.

Висновки. Основними факторами ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця в Україні, є вік, IV функціональний клас за NYHA, наявність дилатаційної кардіоміопатії, групи крові АВ, попередніх кардіохірургічних втручань та довший час очікування.

Ключові слова: лист очікування на трансплантації серця, трансплантація серця, хронічна серцева недостатність, летальність.

Мельник Анна Юріївна, аспірантка кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ імені П.Л. Шупика; лікар-кардіолог та трансплант-координатор відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації органів та тканин людини ДНП «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»
ORCID ID: 0000-0002-8658-8751
E-mail: anna0melnik@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 23 квітня 2025 року

Melnyk Anna Yuriyivna, PhD Student, Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Cardiologist and Transplant Coordinator, Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology and Transplantation of Organs and Tissues, Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-8658-8751
Email: anna0melnik@gmail.com

Received on 23.04.2025

Серцева недостатність (СН) у термінальній стадії є однією з основних причин високої смертності в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [1]. Трансплантація серця (ТС) залишається єдиним ефективним методом лікування цієї патології, що значно покращує прогноз та якість життя пацієнтів. Однак дефіцит донорських органів призводить до значного часу очікування трансплантації, що створює серйозні ризики для виживання пацієнтів, що перебувають у списку (листі) очікування на ТС [2].

Як зазначають сучасні дослідження, незважаючи на зростання складності стану пацієнтів у листі очікування на ТС за останні десятиліття, виживання цих пацієнтів істотно зросло з 34,1 % у період 1987–1990 до 67,8 % у період 2011–2017 рр. [3]. Це стало можливим завдяки покращанню якості медичної допомоги та розвитку механічних методів підтримки кровообігу. Важливо зазначити, що існує все більше доказів щодо підвищення виживання пацієнтів, що очікують на трансплантацію, особливо після застосування механічних допоміжних шлуночкових пристроїв (VAD), які забезпечують підтримку кровообігу та покращують функціональний стан пацієнтів під час очікування донорського органа [4].

Ба більше, як зазначають S.S. Bakhtiyar та співавтори, на сьогодні крива виживання кандидатів у списку очікування на ТС наблизилася до кривої виживання пацієнтів, яким вже провели ТС [5]. Зокрема це стосується як пацієнтів із механічними допоміжними пристроями, так і без них, серед кандидатів з різними статусами у списку UNOS (United Network for Organ Sharing), а також серед пацієнтів з низьким функціональним статусом.

VAD здатні підтримувати життя пацієнтів, забезпечуючи належний стан для трансплантації. Однак пацієнти з тяжкою правошлуночковою недостатністю або вродженими вадами серця зрідка є кандидатами на імплантацію цих пристроїв, що обмежує їхнє використання [6]. Крім того, в Україні на сьогодні немає національної програми імплантації механічних допоміжних пристроїв, що ще більше ускладнює доступ до цієї технології пацієнтів зі списку очікування на ТС.

Тому подальше покращання результатів лікування СН в пацієнтів з листа очікування трансплантації потребує ретельного балансу між застосуванням наявних методів підтримувальної терапії та показаннями до ТС.

Мета роботи – провести ретроспективний аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця в Україні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Етичні аспекти. Дослідження проведене відповідно до Гельсінської декларації та схвалено локальним етичним комітетом ДНП «Інститут серця МОЗ України». З огляду на ретроспективний характер дослідження інформована згода на участь у дослідженні була не потрібна.

Критерії залучення та вилучення. Проведено ретроспективний аналіз 464 пацієнтів, які перебували у листі очікування на ТС у ДНП «Інститут серця МОЗ України» в період 2021–2024 років. Пацієнти були залучені до аналізу на момент їх первинного внесення до листа очікування на ТС. Час перебування у листі очікування визначався як проміжок від дати початкового внесення до дати вилучення з листа через проведення трансплантації, смерть або відновлення стану здоров'я. Пацієнтів вилучали з аналізу на момент трансплантації або відновлення.

Збір даних. Дані отримано з Єдиної державної інформаційної системи та медичної документації ДНП «Інститут серця МОЗ України». Проаналізовано демографічні показники, основні причини СН, статус ургентності пацієнтів, показники біохімічного аналізу крові, рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP), використання механічної підтримки кровообігу (МПК), результати ехокардіографії (ЕхоКГ) та катетеризації правих відділів серця, функціональних тестів (6-хвилинний тест з ходьбою) та наявність ускладнень у пацієнтів, занесених до листа очікування на ТС (летальність, неврологічні, дихальні ускладнення, потреба в замісній нирковій терапії, імплантація пристроїв МПК тощо).

Функціональний стан пацієнтів оцінювали за допомогою тесту 6-хвилинної ходьби (6MWT), який є валідованим методом визначення фізичної витривалості та прогнозу пацієнтів із СН. Тест проводили згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства у контрольованих умовах на рівній поверхні коридору довжиною не менше ніж 30 метрів. Пацієнти отримували стандартні інструкції щодо необхідності пройти максимальну відстань упродовж шести хвилин, при цьому дозволялося зупинятися для відпочинку без сторонньої допомоги. Вимірювали загальну пройденою дистанцію (у метрах).

Прогноз однорічного виживання пацієнтів, які потребують трансплантації серця, для занесення до листа очікування був розрахований за допомогою Seattle Heart Failure Model (SHFM). Ця шкала базується на комбінації таких параметрів, як вік, стать, індекс маси тіла, фракція викиду лівого шлуночка, тривалість симптомів СН, наявність цукро-

Таблиця 1

Ускладнення та події, що виникали в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця

Ускладнення та події	N	%
Імплантація пристрою для МПК	11	2,73
ТЕЛА	8	1,72
Дихальні ускладнення (застійні пневмонії)	53	11,4
Неврологічні ускладнення (інсульт, внутрішньочерепний крововилив)	27	5,82
Шлунково-кишкова кровотеча	48	10,3
Нововиявлена потреба в діалізі	29	6,25
Кардіохірургічні втручання, окрім імплантації МПК	30	6,47
Кріоабляція	3	0,65
Встановлення кава-фільтра	1	0,22
Видалення тромбу лівого передсердя	4	0,86
Імплантація КД	22	4,74

МПК – механічна підтримка кровообігу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; КД – кардіовертер-дефібрилятор.

вого діабету, рівень натрійуретичних пептидів та клас функціональної класифікації за NYHA. Пацієнти з результатами тесту, що вказують на ймовірність виживання менше ніж 80 %, були занесені в список для подальшого лікування, зокрема на ТС.

Статистичний аналіз. Результати дослідження повідомляли як середнє (M) \pm стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) і 1-й (Q25), і 3-й (Q75) квартилі – Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення значущості статистичних показників використовували t-критерій Стьюдента, за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна – Вітні. Для аналізу категоріальних змінних використовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера (у відповідних випадках). Логістичний мультифакторний аналіз використовували для виявлення факторів ризику летальності пацієнтів, занесених до листа очікування на ТС, причому модель містила показники зі значенням $p < 0,05$. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$. Усі розрахунки виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS 26.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними Єдиної державної інформаційної системи, у період 2021–2024 рр. до листа очікування ДНП «Інститут серця МОЗ України» було занесено 464 пацієнтів, на час дослідження в цьому

списку було 245 осіб. Медіана віку пацієнтів становила 49 (38; 58) років, чоловіків було 384 (82,8 %).

Серед пацієнтів, занесених до листа очікування, ТС проведена у 89 (19,2 %) пацієнтів, причому середня тривалість очікування донорського серця становила (222 \pm 45) діб (від 3 до 1038 діб) (рисунк).

Ускладнення та події, що виникли в пацієнтів під час перебування у листі очікування, наведені у табл. 1.

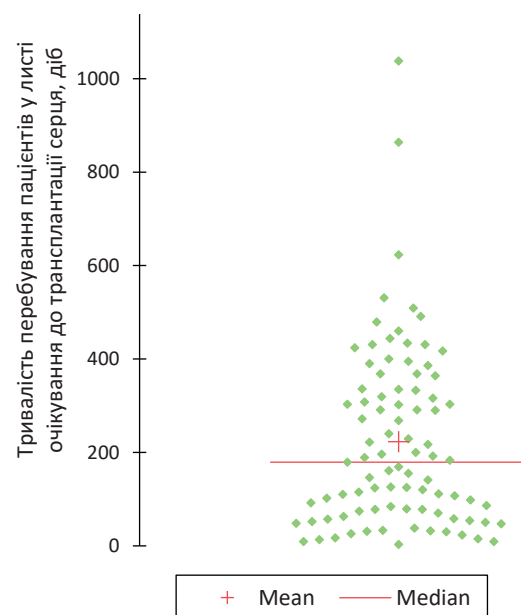


Рисунок. Тривалість перебування пацієнтів у листі очікування на трансплантацію серця.

Таблиця 2

Порівняння вихідних показників пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця, залежно від летальності

Показник	Пацієнти, що померли (n=98)	Пацієнти, що залишилися живими (n=366)	p
Вік, роки	54 (40; 63)	47 (33; 58)	0,011
Чоловіча стать, n (%)	77 (78,6 %)	307 (83,8 %)	0,217
ІМТ, кг/м ²	26,70±4,02	26,10±3,01	0,491
ФК за NYHA, n (%)			
II	6 (6,10 %)	55 (15,0 %)	0,0001
III	57 (58,2 %)	257 (70,2 %)	
IV	35 (35,7 %)	54 (14,8 %)	
Причини СН, n (%)			
ДКМП	79 (80,6 %)	230 (62,8 %)	0,005
ІКМП	11 (11,2 %)	82 (22,4 %)	
ГКМП	1 (1,06 %)	1 (0,27 %)	
СН іншого генезу	7 (7,14 %)	53 (11,5 %)	
Група крові АВ, n (%)	8 (8,16 %)	5 (1,37 %)	0,0003
Попереднє кардіохірургічне втручання, n (%)	19 (19,4 %)	36 (9,86 %)	0,010
ЦД, n (%)	15 (15,3 %)	32 (8,74 %)	0,055
Тривалість перебування в листі очікування, доби	291 (147; 672)	204 (101; 494)	0,0011
Міст до ТС, n (%)			
LVAD	2 (2,04 %)	2 (0,55 %)	0,155
ЕКМО	3 (3,06 %)	6 (1,28 %)	0,364
ВАБК	3 (3,06 %)	0 (0,00 %)	0,008

ІМТ – індекс маси тіла; ФК – функціональний клас; СН – серцева недостатність; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ІКМП – ішемічна кардіоміопатія; ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія; ЦД – цукровий діабет; ТС – трансплантація серця; LVAD – left ventricular assist device; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація; ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрапульсатор.

За період існування листа очікування на трансплантацію серця померли 98 (21,1 %) пацієнтів. Надалі з метою визначення факторів ризику летальності ми провели порівняльний аналіз вихідних показників пацієнтів, занесених до листа очікування на ТС. Порівняння вихідних характеристик пацієнтів зі списку очікування на трансплантацію серця показало суттєві відмінності між тими, хто помер під час очікування, і тими, хто залишився живим (табл. 2).

Так, у пацієнтів, що померли, порівняно з тими, хто залишався живим, був значно вищий середній вік ($p=0,011$), частіше спостерігали IV ФК за NYHA ($p=0,0001$) і частіше був діагноз ДКМП як основна причина СН ($p=0,005$) (див. табл. 2).

Також серед померлих пацієнтів значно більшою була частка осіб із групою крові АВ (IV) ($p=0,0003$), що скоріш за все обумовлено доступністю донорських органів. Варто також зазначити, що в анамнезі кардіохірургічні втручання частіше мали пацієнти, які не вижили ($p=0,010$) (див. табл. 2).

Важливим фактором ризику була тривалість перебування в листі очікування, вона була значно довшою в групі померлих ($p=0,0011$). Крім того, в пацієнтів, які не вижили, частіше використовували внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію як міст до трансплантації ($p=0,008$), що може свідчити про більш критичний стан пацієнтів у цій групі (див. табл. 2).

Надалі розподіл летальності залежно від статусу ургентності пацієнтів у листі на ТС виявив статистично значущу залежність рівня летальності від статусу ургентності ($p=0,039$) (табл. 3).

Пацієнти з I статусом ургентності характеризувалися найвищим рівнем летальності – 55,6 %, з подальшим зниженням рівня летальності до V статусу ургентності. Водночас ми отримали цікаві результати стосовно пацієнтів з VI статусом, летальність яких була вищою порівняно з пацієнтами з V та IV статусом.

Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників у пацієнтів, що

Таблиця 3

Порівняння статусу ургентності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця, залежно від летальності

Ургентність, n (%)	Пацієнти, що померли	Пацієнти, що залишилися живими	χ^2	p
I	5 (55,6 %)	4 (43,4 %)	17,8	0,0032
II	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)		
III	12 (28,6 %)	30 (71,4 %)		
IV	6 (13,3 %)	39 (86,7 %)		
V	6 (8,20 %)	67 (92,8 %)		
VI	68 (23,3 %)	224 (76,7 %)		

Таблиця 4

Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників у пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця, залежно від летальності

Показник	Пацієнти, що померли	Пацієнти, що залишилися живими	p
Лабораторні показники			
NT-proBNP, пг/мл	12006,6±3951,5	4502,3±2053,5	0,0001
Загальний білірубін, мкмоль/л	27,10±4,09	18,90±3,93	0,023
Альбумін, г/л	40,10±4,52	42,00±5,62	0,149
Креатинін, мкмоль/л	129,4±13,9	107,4±21,3	0,012
Сечовина, ммоль/л	10,10±4,20	8,09±4,98	0,056
ШКФ, мл/хв	78,4±12,1	93,4±15,3	0,029
Ехокардіографічні показники			
ФВ ЛШ, %	17,40±3,45	21,50±4,11	0,039
КДО ЛШ, мл	287,1±141,3	243,5±139,2	0,028
КСО ЛШ, мл	231,5±72,1	195,3±58,2	0,021
TAPSE, мм	13,40±5,01	14,00±5,14	0,295
Катетеризація правих відділів серця			
ТЛАСист., мм рт. ст.	44,3±14,5	36,4±17,2	0,043
ТЗЛА, мм рт. ст.	31,10±3,27	27,50±4,21	0,048
ТПГ, мм рт. ст.	16,40±2,13	14,10±3,88	0,042
Судинний опір, од. Вуда	3 (3; 4)	3 (3; 3)	0,101
Функціональні тести			
Тест 6-хвилинної ходьби, м	173 (101; 241)	259 (187; 359)	0,009
Прогноз однорічного виживання, %	53 (45; 66)	71 (63; 78)	0,011

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; ТЛАСист. – систолічний тиск у легеневій артерії; ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії; ТПГ – транспульмональний градієнт.

Таблиця 5

Порівняння ускладнень та подій у пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця, залежно від летальності

Показник, n (%)	Пацієнти, що померли (n=98)	Пацієнти, що залишалися живими (n=366)	χ^2	p
МПК, n (%)	3 (3,06 %)	8 (2,19 %)	0,017	0,895
ТЕЛА, n (%)	7 (7,14 %)	1 (0,27 %)	17,7	0,0001
Дихальні ускладнення, n (%)	21 (21,4 %)	32 (8,74 %)	11,1	0,0009
Неврологічні ускладнення, n (%)	19 (19,4 %)	8 (2,19 %)	38,7	0,0001
ШКК, n (%)	11 (11,2 %)	37 (10,1 %)	0,018	0,892
Потреба в гемодіалізі	13 (13,3 %)	16 (4,37 %)	8,97	0,0027
Імплантація КД, n (%)	1 (1,02 %)	21 (5,74 %)	3,91	0,049

МПК – механічна підтримка кровообігу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ШКК – шлунково-кишкова кровотеча; КД – кардіовертер-дефібрилятор.

перебували в листі очікування, залежно від летальності також виявило певні закономірності. Зокрема в пацієнтів, що померли, рівні NT-proBNP виявилися у 2,66 рази ($p=0,0001$) вищими порівняно з тими пацієнтами, що залишилися живими під час перебування в листі очікування (табл. 4).

Крім того, значення загального білірубину також виявилися статистично значущо вищими в пацієнтів, які померли, порівняно з тими, що залишилися живими (див. табл. 4). Варто також зазначити, що в померлих пацієнтів статистично значущо вищими були рівні креатиніну ($p=0,012$) та, відповідно, нижча ШКФ ($p=0,029$) (див. табл. 4).

За даними ЕхоКГ, в пацієнтів, які померли, була нижчою ФВ ЛШ ($p=0,039$) та вищими КДО ЛШ ($p=0,028$) та КСО ЛШ ($p=0,021$). Водночас значення TAPSE статистично значущо не відрізнялися між групами дослідження ($p=0,295$) (див. табл. 4).

Результати катетеризації правих відділів серця також статистично значущо відрізнялися між групами, а саме тиск у легеневій артерії ($p=0,043$), тиск заклинювання легеневої артерії ($p=0,048$) та транспульмональний тиск ($p=0,042$) статистично значущо вищими були в пацієнтів, які померли (див. табл. 4). Своєю чергою легеневий судинний опір не відрізнявся в пацієнтів залежно від летальності (див. табл. 4).

Також у дослідженні відзначено статистично значущо нижчі показники тесту 6-хвилинної ходьби в пацієнтів, які померли, порівняно з тими, що залишилися живими ($p=0,0009$), а це свідчить про виражене обмеження фізичної активності в пацієнтів, які померли (див. табл. 4).

Мало того, пацієнти, які померли, характеризувалися статистично значущо нижчим прогнозом однорічного виживання за шкалою Seattle Heart

Failure Model порівняно з пацієнтами, які вижили ($p=0,011$), що підкреслює в них високий ризик несприятливих подій (див. табл. 4).

Варто також зазначити, що пацієнти, які померли, мали значно вищу частоту ускладнень порівняно з тими, що вижили (табл. 5).

Так, тромбоемболія легеневої артерії ($p=0,0001$) виявляли частіше в пацієнтів, які померли (див. табл. 5). Схожу картину спостерігали стосовно дихальних ($p=0,0009$) та неврологічних ($p=0,0001$) ускладнень – вони були статистично значущо вищими в померлих пацієнтів (див. табл. 5).

Також у померлих пацієнтів ($p=0,0027$) статистично значущо частіше виникала потреба в заміській нирковій терапії порівняно з тими, що вижили (див. табл. 5).

Треба зазначити, що дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно потреби у МПК ($p=0,895$) (див. табл. 5).

Ба більше, імплантація кардіовертера-дефібрилятора була статистично значущо нижчою в пацієнтів, які померли, перебуваючи в листі очікування, порівняно з тими, що вижили ($p=0,049$) (див. табл. 5).

Надалі з метою ідентифікації факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на ТС, ми провели логістичний мультифакторний аналіз усіх показників, значення p яких було менше ніж 0,05 (табл. 6).

Логістична регресійна модель (площа під ROC=83,5 %) показала, що більший вік (OR 1,05; 95 % CI 1,02–1,08, $p=0,014$), наявність IV ФК за NYHA (OR 2,50; 95 % CI 1,6–3,9, $p=0,001$), наявність групи крові АВ (IV) (OR 1,15; 95 % CI 0,98–1,3, $p=0,006$), більша тривалість перебування в листі очікування (OR 1,01; 95 % CI 1,00–1,02, $p=0,044$),

Таблиця 6

Логістичний аналіз факторів ризику летальності пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця

Показник	ВШ	95 % ДІ	p
Вік	1,05	1,02–1,08	0,014
IV ФК за NYHA, так/ні	2,5	1,6–3,9	0,001
ДКМП, так/ні	1,33	0,9–1,8	0,126
Група крові АВ, так/ні	1,15	0,98–1,3	0,006
Попереднє кардіохірургічне втручання, так/ні	2,2	1,5–3,2	0,091
Тривалість перебування в листі очікування, доби	1,01	1,00–1,02	0,044
ВАБК, так/ні	2,8	1,09–6,1	0,073
I статус ургентності, так/ні	3,53	1,04–7,23	0,043
NT-proBNP	2,32	1,01–4,53	0,008
Загальний білірубін	1,3	1,1–1,6	0,005
ШКФ	0,94	0,86–0,99	0,017
ФВ ЛШ	0,95	0,93–0,98	0,141
КДО ЛШ	1,11	1,04–1,32	0,073
КСО ЛШ	1,02	1,00–1,03	0,052
ТЛА сист.	1,09	1,01–1,22	0,038
ТЗЛА	1,05	1,03–1,07	0,201
ТПГ	1,08	1,05–1,12	0,083
ТЕЛА, так/ні	3,1	1,7–5,4	0,021
Імплантація КД, так/ні	0,86	0,74–0,93	0,011
Дихальні ускладнення, так/ні	2,6	1,8–3,8	0,017
Неврологічні ускладнення, так/ні	12,9	4,9–24,4	0,014
Потреба у гемодіалізі, так/ні	5,4	3,2–9,1	0,004

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ФК – функціональний клас; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрапульсатор; NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; КД – кардіовертер-дефібрилятор, ТПГ – транспульмональний градієнт.

наявність I статусу ургентності (OR 3,53; 95 % CI 1,04–7,23, $p=0,043$), вищі рівні NT-proBNP (OR 2,32; 95 % CI 1,01–4,53, $p=0,008$), вищі рівні загального білірубину (OR 1,3; 95 % CI 1,1–1,6, $p=0,005$) та вищий тиск у легеневій артерії (OR 1,09; 95 % CI 1,01–1,22, $p=0,038$) були істотними предикторами летальності пацієнтів, занесених до листа очікування на ТС (див. табл. 6).

Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов'язаний із неврологічними ускладненнями (OR 12,9; 95 % CI 4,9–24,4, $p=0,014$), потребою в гемодіалізі (OR 5,4; CI 3,2–9,1, $p=0,004$) та ТЕЛА

(OR 3,1; CI 1,7–5,4, $p=0,021$), що підкреслює важливість своєчасного контролю за цими станами.

Водночас вищі рівні ШКФ (OR 0,94; 95 % CI 0,86–0,99, $p=0,017$) та наявність імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (OR 0,86; 95 % CI 0,74–0,93, $p=0,011$) демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності в пацієнтів.

Результати дослідження показали, що кількість летальних випадків серед пацієнтів, які перебували в листі очікування, становила 21,1 %. З огляду на цей високий рівень летальності визначення ключових факторів ризику є надзвичайно

важливим для оптимізації процесу лікування і підвищення виживання пацієнтів.

У нашому дослідженні на рівень летальності суттєво впливають такі фактори, як вік пацієнта, ФК за NYHA, причина СН та тривалість перебування в листі очікування. Пацієнти, які померли, мали значно вищий середній вік, частіше мали IV ФК за NYHA і мали дилатаційну кардіоміопатію як основну причину СН. Це узгоджується з численними попередніми дослідженнями, які показують, що пацієнти з важчим функціональним статусом і складнішими формами СН мають вищий ризик летальності в листі очікування [7, 8].

Тривалість перебування в листі очікування є ще одним важливим фактором ризику. Пацієнти, які залишалися в листі очікування протягом тривалішого часу, мали значно вищий рівень летальності. Це може бути пов'язано з прогресуванням СН, що погіршується з часом, навіть за наявності підтримувальної терапії. Як зазначають В.А. Goldstein та співавтори, тривалий час очікування може також підвищувати ризик виникнення ускладнень, зокрема респіраторних або неврологічних, що є додатковим навантаженням для організму пацієнта і підвищує ризик летальності [9].

Привертає увагу те, що пацієнти з I статусом ургентності мають найвищий рівень летальності, що відповідає їх критичному стану на момент занесення в список очікування. Однак цікавим є виявлений у нашому дослідженні високий рівень летальності в пацієнтів з VI статусом ургентності, що потребує додаткового вивчення, оскільки цей статус має відповідати найменш важким формам СН.

Функціональні та лабораторні показники також мають прогностичне значення. Рівні NT-proBNP були значно вищими у пацієнтів, що померли, порівняно з тими, хто вижив. Це підтверджують дані, що підвищений рівень NT-proBNP є індикатором важкої СН і несприятливого прогнозу

[10, 11]. Більше того, наші результати узгоджуються з дослідженням S. Izhakian та співавторів, у якому вищі рівні NT-proBNP були пов'язані з підвищеною смертністю в пацієнтів, які перебувають у листі очікування на трансплантацію легенів (HR 1,49; 95 % CI 1,10–2,03, $p=0,01$) [12].

Наші результати підкреслюють важливість раннього визначення пацієнтів із високим ризиком летальності для забезпечення індивідуалізованого підходу до лікування. Рекомендації щодо застосування МПК або активного моніторингу пацієнтів з важким станом можуть сприяти зниженню смертності, але необхідні додаткові дослідження для визначення оптимальних терапевтичних стратегій. З огляду на відсутність національної програми імплантації механічних допоміжних пристроїв в Україні подальші кроки в розвитку трансплантаційної програми мають розширяти доступ до таких технологій, що допоможуть знизити ризик летальності в пацієнтів, які перебувають у листі очікування.

ВИСНОВКИ

1. Старший вік, IV функціональний клас за NYHA, група крові АВ (IV), триваліше перебування на листку очікування, I статус ургентності, вищі рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону, вищі рівні загального білірубину та вищий тиск у легеневій артерії були істотними незалежними предикторами летальності в листі очікування.

2. Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов'язаний із неврологічними ускладненнями, потребою в гемодіалізі та тромбоемболією легеневої артерії.

3. Вищі рівні швидкості клубочкової фільтрації та наявність імплантованого кардіовертера-дефібрилятора демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності в пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Б.Т., А.М., С.М.; збір клінічних даних – Н.Я., Г.К.; аналіз даних – А.М., статистична обробка – Н.Я.; написання статті – А.М., Н.Я.; наукове редагування – Б.Т., І.К.

Література

1. Bounader K, Flécher E. End-stage heart failure: The future of heart transplant and artificial heart. *Presse Med.* 2024 Mar;53(1):104191. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104191>
2. Jacob S, Garg P, Wadiwala I, Yazji JH, Alomari M, Alamouti-Fard E, Akram Hussain MW, Pham SM. Strategies for Expanding Donors Pool in Heart Transplantation. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Aug 15;23(8):285. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2308285>.
3. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, et al. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg.* 2015;150(3):252-259. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2038>
4. Park SJ, Milano CA, Tatrooles AJ, et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail.* 2012;5(2):241-248. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963991>

5. Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S, Lamba H, Morgan J, Loor G, Civitello A, Cheema FH, Etheridge WB, Goss J, Rana A. Survival on the Heart Transplant Waiting List. *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1227-1235. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2795>
6. Baumwol J. «I Need Help» – A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017 May;36(5):593-594. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.010>
7. Jeffries N, Miller MA, Taddei-Peters WC, Burke C, Baldwin JT, Young JB. What is the truth behind pump thrombosis in the HeartMate II device? A National Heart, Lung, and Blood Institute perspective based on data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Dec;34(12):1505-10. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.036>
8. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):587-598. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.020>
9. Goldstein BA, Thomas L, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Khush KK. Assessment of Heart Transplant Waitlist Time and Pre- and Post-transplant Failure: A Mixed Methods Approach. *Epidemiology.* 2016 Jul;27(4):469-76. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000472>
10. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Jun 5;29:100553. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100553>
11. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Daya N, McEvoy JW, Tang O, Juraschek SP, Ndumele CE, Coresh J, Christenson RH, Selvin E. NT-proBNP and All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Jun 6;12(11):e029110. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029110>
12. Izhakian S, Frajman A, Freidkin L, Shtraichman O, Rosengarten D, Pertzov B, Barac YD, Kramer MR. Prognostic Significance of the N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Lung Transplant Candidates on the Waiting List. *Diagnostics (Basel).* 2022 Aug 31;12(9):2112. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092112>

Analysis of mortality risk factors in patients on the heart transplant waiting list: a retrospective study

A.Yu. Melnyk ^{1,2}, N.O. Yaschenko ^{1,2}, H.I. Kovtun ², I.M. Kuzmych ^{1,2}, S.R. Maruniak ^{1,2}, B.M. Todurov ^{1,2}

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

The aim – to analyze mortality risk factors among patients on the heart transplant waiting list in Ukraine.

Materials and methods. The study included 464 patients who were on the HT waiting list at the State Non-Profit Enterprise «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine» between 2021 and 2024. Demographic parameters, HF etiology, urgency status, laboratory values, use of mechanical circulatory support (MCS), functional test results, and complications were analyzed. One-year survival was predicted using the Seattle Heart Failure Model (SHFM). Statistical analysis included Student's t-test, Mann-Whitney test, Pearson's χ^2 test, and logistic regression ($p < 0.05$).

Results. The mean age of patients was 49 (38; 58) years, with males comprising 82.8 % of the cohort. HT was performed in 89 (19.2 %) patients, with an average waiting time of 222 ± 45 days. During the waiting period, 11 (2.73 %) patients required MCS implantation, 8 (1.72 %) developed pulmonary embolism, 53 (11.4 %) experienced congestive pneumonia, 27 (5.82 %) had a stroke, 48 (10.3 %) developed gastrointestinal bleeding, and 29 (6.25 %) required dialysis. The overall mortality rate was 21.1 % (98 patients). Deceased patients were significantly older (54 (40; 63) years vs. 47 (33; 58) years, $p = 0.011$), more frequently classified as NYHA functional class IV (35.7 % vs. 14.8 %, $p = 0.0001$), and were more likely to have a diagnosis of dilated cardiomyopathy (80.6 % vs. 62.8 %, $p = 0.005$). Blood group AB was more prevalent among deceased patients (8.16 % vs. 1.37 %, $p = 0.0003$), as well as a history of cardiac surgery (19.4 % vs. 9.86 %, $p = 0.010$) and a longer waiting time (291 (147; 672) vs. 204 (101; 494) days, $p = 0.0011$). Additionally, intra-aortic balloon pump support was more frequently used in the deceased group (3.06 % vs. 0.00 %, $p = 0.008$), indicating a more critical condition.

Conclusions. The main mortality risk factors among heart transplant waiting list patients in Ukraine include age, NYHA functional class IV, dilated cardiomyopathy, blood group AB, prior cardiac surgery, and longer waiting time.

Key words: heart transplant waiting list, heart transplantation, chronic heart failure, mortality

УДК 616.131-005.6-08:571.27

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4958>

Тромбоемболія легеневих артерій у хворих з онкологічною патологією

В.Й. Целуйко, Н.Г. Шило

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Мета роботи – дослідити локалізацію онкологічного процесу, її вікові та статеві особливості у хворих із тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на тлі онкологічного процесу.

Матеріали і методи. Обстежено 647 хворих із ТЕЛА, серед яких у 108 (16,0 %) хворих була гостра ТЕЛА на тлі онкопроцесу. Хворі, в яких під час обстеження була поширена метастатична стадія захворювання і не можна було визначити первинну локалізацію, були вилучені з подальшого аналізу – 3 (2,8 %).

Результати. При аналізі локалізації онкозахворювання у хворих з ТЕЛА встановлено, що солідний рак значно переважає над захворюванням крові, а за локалізацією найбільш поширеними є рак молочної залози (21,9 %), передміхурової залози (17,1 %), нирки (14,3 %), кишківника (12,4 %).

Висновки. У хворих із ТЕЛА найпоширенішими локалізаціями онкозахворювання є молочна залоза та простата. Статеві відмінності та локалізація раку мають вплив на клінічні прояви і перебіг ТЕЛА.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, структура раку, злоякісні новоутворення.

Тромбоемболічні ускладнення у хворих з онкопатологією суттєво впливають на перебіг захворювання та смертність і є другою (після безпосередньо злоякісного захворювання) причиною смерті серед таких пацієнтів. У осіб, які хворіють на рак, ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) є вищим та згідно із сучасними дослідженнями у дев'ять разів перевищує показники загальної популяції [1, 2, 10, 11]. Гіперкоагуляція, яка спостерігається в пацієнтів з онкозахворюваннями, є наслідком численних патогенетичних механізмів, пов'язаних як із безпосереднім негативним впливом онкологічного процесу, запаленням, яке супроводжує перебіг захворювання, так і з ятрогенною дією специфічної терапії.

Гіперкоагуляція є характерною ознакою раку, зумовленою протромботичними властивостями ракових клітин стимулювати процес зсідання

крові. Механізми реалізації охоплюють експресію та вивільнення прокоагулянтних молекул, активацію клітин крові та пошкодження ендотелію судин хворого, що посилює їх прокоагулянтний потенціал, а специфічна терапія може посилювати негативний вплив на ендотелій [1–6]. За шкалою Khorana, рівень тромботичного ризику у хворих, які отримують хіміотерапію в амбулаторних умовах, залежить від локалізації раку: найвищий ризик мають пацієнти з раком підшлункової залози та шлунка [2, 9]. Але основний тягар тромбозу, асоційованого з раком, спричинений такими поширеними, злоякісними новоутвореннями, як рак молочної залози, простати, колоректальний рак і рак легень, які суттєво впливають на загальну поширеність тромбозу, асоційованого з раком [3, 4, 5, 7, 8, 14]. На сьогодні в Україні дослідження, присвячені тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА),

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID ID: 0009-0006-0278-4832
E-mail: viratseluyko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 18 квітня 2025 року

Tseluyko Vira, MD, PhD, Prof, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

ORCID ID: 0009-0006-0278-4832

E-mail: viratseluyko@ukr.net

Received on 18.04.2025

нечисленні, а в пацієнтів з онкозахворюваннями мають поодинокий характер та ґрунтуються на обмеженій кількості хворих.

Мета роботи – вивчити локалізацію онкологічного процесу, її вікові та статеві особливості у хворих із тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 647 хворих із ТЕЛА, з них у 108 (16 %) хворих спостерігали гострий тромбоз легневих артерій на тлі злоякісного захворювання, при цьому в 3,5 % пацієнтів рак уперше діагностували під час ТЕЛА. Оскільки в деяких хворих під час обстеження була поширена метастатична стадія захворювання і визначити первинну локалізацію було неможливо, вони були вилучені з подальшого аналізу – 3 (2,8 %) хворих.

До аналізу залучено 60 (55,5 %) пацієнтів з ретроспективного етапу дослідження та 41 (37,96 %) пацієнта із проспективного етапу дослідження, які проходили хіміотерапію.

Згідно з рекомендаціями [3] всі обстежені хворі під час стаціонарного лікування отримували антикоагулянтну терапію (табл. 1). Реперфузійну терапію пройшли 18 (17,1 %) хворих із високим ризиком ТЕЛА.

Проведено аналіз історій хвороби пацієнтів із гострою ТЕЛА на тлі онкологічного процесу, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8 у період з 01.01.2017 до 01.01.2025 року. Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 2.

За схемою обстеження пацієнтам, окрім лабораторних аналізів, було проведено ультразвукове дослідження на апараті Acuson X300 US PE (Siemens, Німеччина) із застосуванням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц за стандартним протоколом через 1–2 доби після госпіталізації.

Діагноз ТЕЛА було підтверджено за результатами багатоспіральної комп'ютерної томографії, проведеної на апараті SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом із внутрішньовенним контрастуванням томогексомом 350 (50 мл) у першу добу після госпіталізації.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Результати представлені як середнє (M) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі або медіана і міжквартильний діапазон при непараметричному розподілі. Для порівняння середніх двох вибірок використовували непараметрич-

Таблиця 1

Антикоагуляційна терапія, яку отримували пацієнти з онкоасоційованою тромбоемболією легеневої артерії

Препарат	Кількість	%
Еноксапарин (клексан, фленокс)	85	80,95
Фондапаринукс	4	3,81
Гепарин	3	2,86
Антагоністи вітаміну К (варфарин)	5	4,76
Ривароксабан	40	38,10
Апіксабан	8	7,62
Дабігатран	3	2,86
Едоксабан	5	4,76

ний U-критерій Манна – Вітні. Для порівняння кількісних показників використовували χ^2 -критерій Пірсона, за необхідністю застосовували поправку Єйтса, або точний критерій Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

При оцінюванні локалізації раку ми вилучили з аналізу хворих із поширеним метастатичним процесом, в яких точно визначення первинної локалізації було неможливе, тобто надалі до аналізу залучено хворих із відомою локалізацією онкологічного процесу.

Аналіз локалізації раку (рис. 1) свідчить, що серед хворих з онкопатологією і ТЕЛА в структурі раку найбільш поширеними локалізаціями раку були молочна залоза та простата, а до п'ятірки найбільш поширених локалізацій ще належали нирки, кишківник, матка та яєчники. Серед залучених у дослідження хворих не було пацієнтів з раком підшлункової залози, які розглядаються як найбільш вразливі щодо ТЕЛА. Можливо, це пов'язано з недостатньою вибіркою хворих.

Оскільки існують статевоспецифічні локалізації раку, ми провели порівняння структури раку між групами чоловіків та жінок (табл. 3).

Як свідчать наведені дані, серед пацієнтів-чоловіків із ТЕЛА майже половина мають рак передміхурової залози (40 %), рак нирки – 15,9 %, кишківника – 11,4 %, легень та пухлини нервової системи – по 6,8 %, а всі інші локалізації становлять менше ніж 5 %.

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу

Показник	n=105
Вік (M±σ), роки	65,32±10,78
Чоловіки, n (%)	44 (41,9)
Жінки, n (%)	61 (58,1)
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	2 (1,9)
Протезування колінного чи стегнового суглобів, n (%)	2 (1,9)
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс), n (%)	1 (0,95)
Інфаркт міокарда (до 3 міс), n (%)	4 (3,8)
ВТЕ в анамнезі, n (%)	13 (12,4)
Травма спинного мозку, n (%)	1 (0,95)
Автоімунні захворювання, n (%)	4 (3,8)
Гемотрансфузія, n (%)	3 (2,9)
Центральний венозний катетер, n (%)	3 (2,9)
Хіміотерапія, n (%)	101 (96,2)
Застійна СН та ДН, n (%)	25 (23,8)
Гормонозамісна терапія, n (%)	2 (1,9)
Інфекції, n (%)	7 (6,7)
Запальні захворювання кишківника, n (%)	1 (0,95)
Паралітичний інсульт, n (%)	1 (0,95)
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	17 (16,2)
Тромбофілія, n (%)	1 (0,95)
Ліжковий режим > 3 дб, n (%)	5 (4,8)
Цукровий діабет, n (%)	9 (8,)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	38 (36,2)
Похилий вік (> 65 років), n (%)	42 (40,0)
Лапароскопічні операції, n (%)	7 (6,7)
Ожиріння, n (%)	27 (25,7)
Варикозне розширення вен, n (%)	15 (14,3)
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, n (%)	19 (18,1)
Ризик розвитку ТЕЛА	
Високий, n (%)	18 (17,1)
Високий проміжний, n (%)	20 (19,0)
Низький проміжний, n (%)	54 (51,4)
Низький, n (%)	13 (12,4)
Шкала PESI	n=95
Клас I, n (%)	6 (6,3)
Клас II, n (%)	11 (11,6)
Клас III, n (%)	28 (29,5)
Клас IV, n (%)	24 (25,3)
Клас V, n (%)	26 (27,4)
Шкала sPESI	n=95
Низький ризик, n (%)	13 (13,7)
Високий ризик, n (%)	82 (86,3)
Ризик у балах	111,59±24,18
Летальність, n (%)	10 (9,5)

СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ДН – дихальна недостатність.

У жінок з ТЕЛА найпоширеніша локалізація раку – це молочна залоза 37,7 %, далі матка та яєчники – 18 %, нирки – 13,1 %.

Середній вік хворих з онкологією становив 65 років, тому з метою уточнення вікових особливостей локалізації онкологічного процесу ми розділили хворих на групи до 60 років і більше ніж 60 років.

Дані наведені в таблиці свідчать, що ТЕЛА на тлі онкологічного процесу має статевоспецифічну локалізацію залежно від віку. Так, у чоловіків до 60 років превалює рак нирок (50 %), водночас у жінок у цій віковій групі поширеність раку і молочної залози, і матки з придатками становить 31,3 %. Чоловіки похилого віку частіше хворіли на рак передміхурової залози – 45,7 %, а жінки на рак молочної залози – 41,9 %.

Відомо, що в когорті хворих з поєднанням онкопатології і ТЕЛА локалізація раку залежить від віку (рис. 2). Так, у молодшій віковій групі 40–60 років превалює рак центральної та периферійної нервової системи. Всі решта локалізації мають більший відсоток у групі похилого віку.

Амбітною ідеєю було б порівняти, чи є особливості перебігу ТЕЛА залежно від локалізації злоякісного процесу, проте через обмеженість кількості хворих це повною мірою не вдалося зробити. Ми здійснили порівняльний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників для трьох найпоширеніших локалізацій раку у хворих із ТЕЛА. Так, порівняли та проаналізували дані двох підгруп пацієнтів:

1. Чоловіки з ТЕЛА та раком простати і чоловіки з ТЕЛА на тлі раку іншої локалізації.

2. Жінки з ТЕЛА та раком молочної залози і жінки з ТЕЛА на тлі раку іншої локалізації.

Порівняльний аналіз клініко-інструментальних та лабораторних показників представлений у табл. 5 та 6. Ми проаналізували понад 80 показників, але в таблицях залишили тільки ті, які дали змогу створити уявлення про групу пацієнтів або мали статистично значущі відмінності.

Результати аналізу особливостей перебігу ТЕЛА на тлі раку передміхурової залози, представлені в табл. 5, свідчать, що суттєвих відмінностей щодо поширеності відомих факторів ризику не виявлено.

При порівнянні показників ультразвукового обстеження серця визначено, що в групі чоловіків з ТЕЛА, які мали захворювання передміхурової залози, виявлено збільшення розмірів КСО ЛШ (p=0,02). Щодо інших показників статистично значущих відмінностей не виявлено.

Результати порівняльної оцінки перебігу ТЕЛА у жінок з раком молочної залози та при іншій локалізації наведені в табл. 6.

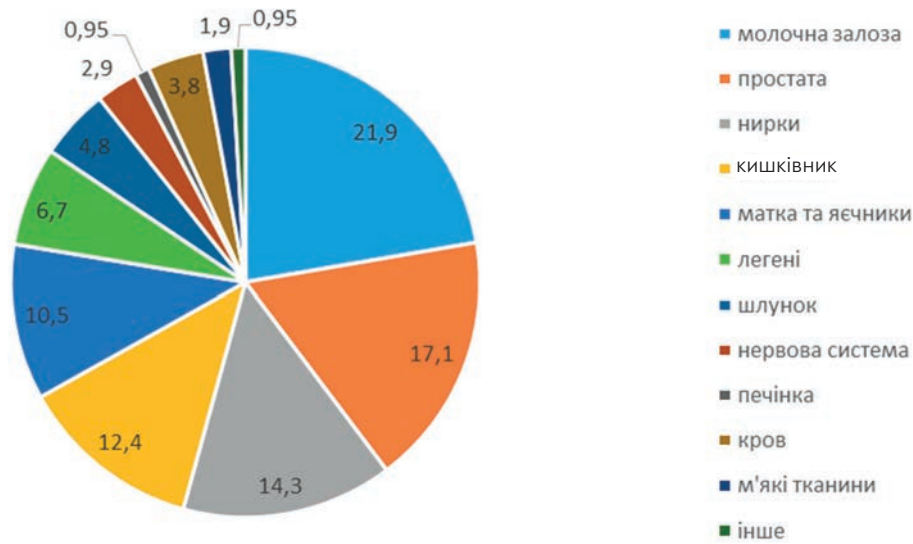


Рис. 1. Локалізація онкологічного процесу у хворих із тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку.

Таблиця 3

Локалізація раку в пацієнтів з онкопатологією і тромбоемболією легеневої артерії залежно від статі

Локалізація раку	Загальна група (N=105)	Чоловіки (n=44)	Жінки (n=61)	P
Вік (M±σ), роки	65,29±11,01	66,16±12,26	64,39±9,95	
Передміхурова залоза, n (%)	18 (17,1)	18 (40,9)		
Нирки, n (%)	15 (14,3)	7 (15,9)	8 (13,1)	0,6864
Сечовий міхур, n (%)	2 (1,9)	1 (2,3)	1 (1,6)	0,6648
Матка і придатки, n (%)	11 (10,5)		11 (18,0)	0,0834
Легені, n (%)	7 (6,7)	3 (6,8)	4 (6,6)	0,6262
Шлунок, n (%)	5 (4,8)	2 (4,5)	3 (4,9)	0,6520
Печінка, n (%)	1 (0,95)		1 (1,6)	0,5810
Молочна залоза, n (%)	23 (21,9)		23 (37,7)	
Кишківник, n (%)	13 (12,4)	5 (11,4)	8 (13,1)	0,1198
Центральна і периферійна нервові системи, n (%)	3 (2,9)	3 (6,8)		0,0706
М'які тканини, n (%)	2 (1,9)	2 (4,5)	0	0,1733
Кров, n (%)	4 (3,8)	2 (4,5)	2 (3,3)	0,5596
Інше, n (%)	1 (0,95)	1 (2,3)	0	0,4190

Порівняльний аналіз груп виявив незначні відмінності: в групі жінок з ТЕЛА на тлі раку молочної залози був вищий рівень креатиніну ($p=0,005$). Водночас за результатами ехокардіографії в цій групі були меншими розміри лівих камер серця: кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО

ЛШ) – ($74,93\pm 1,62$) проти ($102,83\pm 27,11$) мм ($p=0,01$); кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ) – ($23,7\pm 6,27$) проти ($41,44\pm 14,57$) мм ($p=0,002$).

Як свідчать отримані дані, жінки з ТЕЛА і раком молочної залози переважно мають високий

Таблиця 4

Вікові особливості локалізації онкологічного процесу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку

Локалізація раку	Загальна група (N=105)	Чоловіки (n=44)	Жінки (n=61)
Вік 40–60 років	n=24	n=8	n=16
Передміхурова залоза, n (%)	2 (8,3)	2 (25,0)	
Нирки, n (%)	7 (29,2)	4 (50,0)	3 (18,8)
Матка, придатки, n (%)	5 (20,8)		5 (31,3)
Легені, n (%)	2 (8,3)	19 (12,5)	1 (6,3)
Шлунок, n (%)	1 (4,2)		1 (6,3)
Молочна залоза, n (%)	5 (20,8)		5 (31,3)
Кишківник, n (%)	4 (16,7)		4 (25,0)
Центральна і периферійна нервові системи, n (%)	2 (8,3)	2 (25,0)	
Вік понад 60 років	n=77	n=35	n=42
Передміхурова залоза, n (%)	16 (20,8)	16 (45,7)	
Нирки, n (%)	8 (10,4)	3 (8,6)	5 (11,6)
Сечовий міхур, n (%)	2 (2,6)	1 (2,9)	1 (2,3)
Матка і придатки, n (%)	6 (7,8)		6 (14,0)
Легені, n (%)	5 (6,50)	2 (5,7)	3 (7,0)
Шлунок, n (%)	4 (5,2)	2 (5,7)	2 (4,7)
Печінка, n (%)	1 (1,3)		19 (2,3)
Молочна залоза, n (%)	18 (23,4)		18 (41,9)
Кишківник, n (%)	9 (11,7)	5 (14,3)	4 (9,3)
Центральна та периферійна нервові системи, n (%)	1 (1,3)	1 (2,9)	
М'які тканини, n (%)	2 (2,6)	2 (5,7)	
Кров, n (%)	4 (5,20)	2 (5,7)	2 (4,7)
Інше, n (%)	1 (1,3)	1 (2,7)	

проміжний ризик смерті та статистично значущо вищу летальність. Проте з огляду на невелику кількість спостережень ці результати потребують перевірки надалі.

ОБГОВОРЕННЯ

Попри успіхи в діагностиці та лікуванні злоякісних захворювань, згідно з останніми публікаціями частота ТЕЛА та її внесок у смертність у хворих з раком зростає. Особливе занепокоєння викликає факт, що ця тенденція особливо виразно простежується серед молодших хворих.

Так, у дослідженні, проведеному в США, в якому оцінювали вклад ТЕЛА в смертність хворих з онкопатологією проаналізовано 27 280 194 особи, які померли в період 2011–2020 років у віці 15 років і більше (13 897 519 [50,9 %] чоловіків; 13 382 675 [49,1 %] жінок). Встановлено зростання смертності, пов'язаної з ТЕЛА, у пацієнтів з раком протягом цього періоду (з 1,4 % до 3,6 %; $p=0,001$), без відмінностей між статями ($p=0,38$). Зростання найбільш відчутне серед людей віком від 15 до 64 років (3,2 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,9–4,6 %; $p=0,001$). Протягом періоду спостереження захворюваність на рак і смертність, пов'язана з раком, з віком зменшилися, тоді як абсолютна кількість

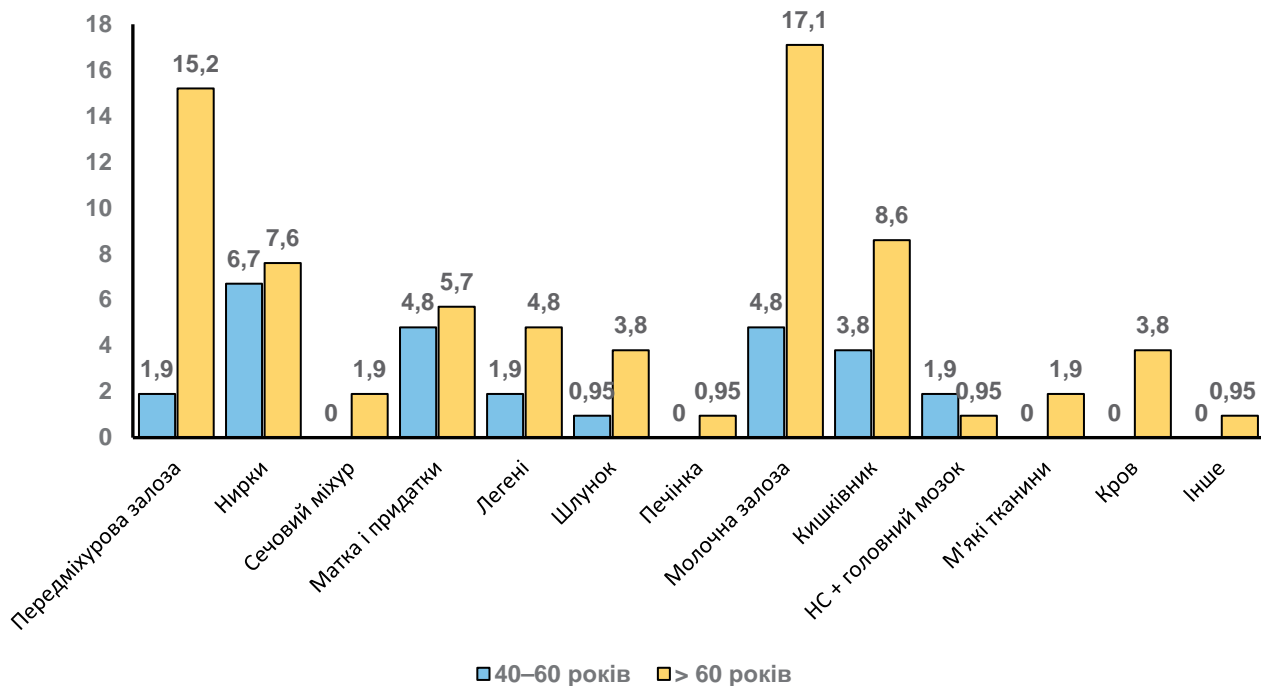


Рис. 2. Локалізація онкологічного процесу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від віку. НС – нервова система.

нових діагнозів раку та смертей, пов'язаних із раком, зростає [11].

У нашому дослідженні частка хворих із ТЕЛА на тлі злоякісного процесу становила 19,5 %, що близько до результатів, отриманих у недавно опублікованому данському реєстрі, в якому при аналізі 35 679 пацієнтів із ТЕЛА 18 % мали рак [12].

Найчастіше, згідно з публікаціями останніх років, серед пацієнтів з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу трапляються пацієнти з раком легень [1, 12, 13]. Так, захворюваність на ТЕЛА в осіб з раком легень приблизно в шість разів вища, ніж у загальній популяції, і саме на цю злоякісну пухлину припадає найбільша абсолютна кількість випадків ВТЕ, пов'язаних із раком [13].

Ці дані дещо суперечать попередньо запропонованій шкалі прогнозування ризику ТЕЛА, в якій ризик ТЕЛА при раку легень не відрізняється від багатьох інших локалізацій та нижчий, ніж при раку підшлункової залози та шлунка [14].

Слід зазначити, що останнім часом точаться дискусії та з'являються результати досліджень, які ставлять під сумнів шкалу ризику ТЕЛА у хворих з онкопатологією саме з позиції локалізації раку. Так, К. Tatsumi в статті, присвяченій патогенезу тромбозу при різних локалізаціях пухлин, пропонує умовний поділ на три групи залежно від ризику ВТЕ: високого ризику (підшлункової залози, яєчників, мозку, шлунку, гінекологічний і гематологічний), середнього ризику (товстої кишки та легень) і низького ризику (молочної залози та простати).

Це означає, що механізм ВТЕ відрізняється між типами раку і що специфічні шляхи ВТЕ можуть існувати для різних типів раку [15].

Проте, з огляду на різну частоту форм раку серед хворих з онкопатологією, частка кожного виду серед пацієнтів з ТЕЛА відображає не тільки тромбогенний ризик, а й поширеність у популяції. Саме тому в нашому дослідженні серед хворих з поєднанням онкопатології і ТЕЛА найчастіше були пацієнти з раком простати, молочної залози та кишечника. Слід зазначити, що і в дослідженні А.М. Peseski [16] за участю 987 пацієнтів із ВТЕ, серед яких 189 пацієнтів мали активний рак, найпоширенішими видами раку були шлунково-кишковий тракт, молочна залоза, сечостатева система та легені [16, 17].

У дослідженнях V. Sánchez-López та співавторів, присвячених вивченню особливостей перебігу ТЕЛА у хворих з онкопатологією, проведено аналіз структури раку залежно від статі й отримано результати, дуже подібні до наших: у чоловіків переважав рак простати, у жінок – рак молочної залози, а другим за частотою розвитку незалежно від статі був рак кишечника. Відмінності частоти порівняно з нашими результатами становили кілька відсотків. Єдине, що відрізняло нашу групу при порівнянні з подібними публікаціями, – це відносно висока частка пацієнтів з раком нирок, саме ця локалізація зазвичай не зазначалася в інших дослідженнях. Чи є це етнічними особливостями, чи випадковістю, що пов'язана з обмеженістю чисель-

Таблиця 5

Порівняльна характеристика пацієнтів-чоловіків із тромбоемболією легеневої артерії і раком передміхурової залози та при інших локалізаціях раку

Показник	Рак простати (n=18)	Інша локалізація раку (n=26)	p
Вік (M±σ), роки	66,33±11,36	66,50±13,05	0,914458
SpO ₂ , %	86,09±11,84	89,94±4,38	1,000000
ЧСС за 1 хв	86,29±21,06	96,35±16,83	0,073698
САТ, мм рт. ст.	129,41±33,81	118,46±18,43	0,073698
ЛЛА, мм	24,27±3,07	25,70±2,67	0,341787
ПЛА, мм	25,82±3,54	25,82±4,60	0,947645
ЛС, мм	30,27±3,88	31,64±4,95	0,599361
ЛП, мм	41,60±3,34	38,59±5,90	0,070678
ПП, мм	43,93±7,41	39,75±5,99	0,177911
ПШ, мм	31,33±10,18	30,51±8,81	0,596499
КДР ЛШ, мм	49,20±4,69	47,24±5,56	0,097537
КСР ЛШ, мм	34,40±2,76	31,65±9,87	0,175208
КДО ЛШ, мм	109,10±24,53	104,35±32,11	0,508883
КСО ЛШ, мм	49,52±6,85	45,06±28,25	0,026225
ТЗС ЛШ, мм	10,60±0,97	13,00±10,70	0,792148
ТМШП, мм	11,64±3,17	10,88±1,90	0,759786
Діаметр аорти, мм	36,27±1,74	34,88±3,24	0,174774
Рср ЛА, мм рт. ст.	39,67±15,57	40,06±11,96	0,932324
ФВ ЛШ, %	57,25±5,43	55,64±9,21	0,964627
Еритроцити, · 10 ¹² /л	4,36±0,54	4,25±0,74	0,546285
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	9,23±3,45	8,93±3,81	0,830479
ШОЕ, мл/год	20,09±13,08	22,50±13,40	0,649723
Гемоглобін, г/л	134,67±18,37	125,25±24,86	0,235145
Глюкоза, ммоль/л	7,27±2,48	6,51±0,88	0,449007
ЗХС, ммоль/л	5,72±2,38	5,30±1,21	1,000000
ТГ, ммоль/л	4,15±5,25	1,47±0,67	0,120692
Д-димер, мг/мл	5,62±5,01	6,22±3,26	0,556074
КФК-МВ, Од/л	19,48±13,49	18,59±9,28	1,000000

SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; Рср ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ – фракція викиду; ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; КФК-МВ – МВ-фракція креатинфосфокінази.

Таблиця 6

Порівняльна характеристика в пацієнтів-жінок із тромбоемболією легеневої артерії і раком молочної залози та при інших локалізаціях раку

Показник	Молочна залоза (n=23)	Інша локалізація раку (n=38)	p
Вік (M±σ), роки	65,87±5,31	63,92±11,61	0,507834
КДО ЛШ, мм	74,93±1,62	102,83±27,11	0,019874
КСО ЛШ, мм	23,70±6,27	41,44±14,57	0,002240
ТЗС ЛШ, мм	8,67±0,82	12,33±11,21	0,026678
ТМШП, мм	9,33±1,00	10,43±1,36	0,035343
Креатинін, мкмоль/л	96,96±24,92	85,26±53,39	0,005283
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА*, n (%)			
Високий, n (%)	4 (14,4)	8 (21,1)	0,5004
Високий проміжний, n (%)	8 (34,8)	4 (10,5)	0,0252
Низький проміжний, n (%)	8 (34,8)	20 (52,6)	0,1376
Низький, n (%)	3 (13,0)	6 (15,8)	0,5403
Клас за шкалою PESI			
	n=19	n=35	
Клас I, n (%)	2 (10,5)	2 (5,7)	0,4412
Клас II, n (%)	2 (10,5)	7 (20,0)	0,3136
Клас III, n (%)	8 (42,1)	14 (40,0)	0,5532
Клас IV, n (%)	4 (21,1)	9 (24,7)	0,4875
Клас V, n (%)	3 (15,8)	3 (8,6)	0,3517
Ризик за шкалою sPESI			
Низький, n (%)	4 (21,1)	6 (17,1)	0,4958
Високий, n (%)	15 (78,9)	29 (82,9)	
Летальність, n (%)	5 (21,7)	1 (2,6)	0,0248

* За класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 днів) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019). КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

ності спостережень, покажуть подальші дослідження [18, 19].

Слід зазначити, що існують результати досліджень, в яких питома вага деяких локалізацій раку суттєво відрізняється від наших результатів. Особливо виразна різниця з публікацією P. Strang, в якій зазначалося, що хворі з раком простати становили лише 5 %, а молочної залози – 10 %, тоді як підшлункової залози 15 %. Такі відмінності результатів найімовірніше пов'язані з відмінностями групи пацієнтів, оскільки в це дослідження залучали хворих останнього року життя [19].

Майбутні дослідження можуть знадобитися для продовження вивчення оцінки місцевих і національних етнічних даних про ВТЕ для покращення стратегій профілактики ВТЕ та результатів СА-VTE [21].

ВИСНОВКИ

1. У 19,5 % хворих із тромбоемболією легеневої артерії гострий тромбоз розвивається на тлі онкологічного захворювання.

2. Найчастіше локалізацією раку у хворих з онкопатологією і тромбоемболією легеневої артерії є передміхурова залоза та молочна залоза.

3. У жінок з тромбоемболією легеневої артерії та раком молочної залози спостерігають більшу деталістичність.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

- Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 May;34(5):452-467. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
- Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):117-20. PMID: 9198139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9198139/>
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Tseluyko VY, Yakovleva LM, Sukhova SM, Kinoshenko KYu, Radchenko OV, Vnukova AS. Clinical and anamnestic characteristics and risk factors in patients with acute pulmonary embolism among residents of Kharkiv. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2021;17(3):58-63. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234810>. Ukrainian
- Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LM. The level of C-reactive protein in patients with acute pulmonary embolism. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2023;19(5):322-31. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607>. Ukrainian
- Tseluyko VY, Yakovleva LM, Askierov RN, Kurinna MV, Kharchenko LV, Shylo NG. Risk stratification of poor short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2023;19(5):361-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>. Ukrainian
- Catella-Chatron J, Merah A, De Magalhaes E, Moulin N, Accassat S, Duvillard C, et al. Suspicion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in cancer patients. *Respir Med Res*. 2019 Nov;76:34-7. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.08.002>
- Shalaby K, Kahn A, Silver ES, Kim MJ, Balakumaran K, Kim AS. Outcomes of acute pulmonary embolism in hospitalized patients with cancer. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 6;22(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01808-9>
- Mulder FI, Horváth-Puhly E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1959-69. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
- Jakobsen SS, Frøkjær JB, Fisker RV, Kristensen SR, Thorlacius-Ussing O, Larsen AC. Monocyte recruitment in venous pulmonary embolism at time of cancer diagnosis in upper gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2024 Jan;57(1):11-20. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02897-5>
- Zuin M, Nohria A, Henkin S, Krishnathasan D, Sato A, Piazza G. Pulmonary embolism-related mortality in patients with cancer. *JAMA Netw Open*. 2025 Feb 3;8(2):e2460315. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60315>
- Nouhravesh N, Strange JE, Sindet-Pedersen C, Holt A, Tønnesen J, Andersen CF, Nielsen SK, Grove EL, Nielsen D, Schou M, Lamberts M. Impact of breast, gastrointestinal, and lung cancer on prognosis in patients with first-time pulmonary embolism: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2024 Jul 1;406:132001. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132001>
- Zhang YW, Tao R, Wu D, Ou JC, Kong ZC, Zhu ZZ. Research progress on the association between lung cancer and pulmonary embolism. *J Cardiothorac Surg*. 2025 Jan 3;20(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03321-6>
- Kozhukhov SM, Dovhanych NV, Smolanka II, Kryachok IA, Lyhyrda OF. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with oncopathology: a draft of clinical guidelines. *Ukrainian J Cardiol*. 2020;27(3):75-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.7588>
- Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *J Hematol*. 2024 May;119(5):495-504. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03735-x>
- Peskeski AM, Kapoor S, Kuchibhatla M, Adamski A, Abe K, Beckman MG, Reyes NL, Richardson LC, Saber I, Schulteis R, Singh BP, Sitlinger A, Thames EH, Ortel TL. An epidemiologic study comparing cancer- and noncancer-associated venous thromboembolism in a racially diverse Southeastern United States county. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Apr 26;8(4):102420. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102420>
- Peskeski AM, Kapoor S, Kuchibhatla M, Adamski A, Abe K. Occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a nested case-control study. *Am J Clin Pathol*. 2024 Feb;161(2). <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaqad178>
- Sánchez-Lopez V, Rodríguez-Arias J, Martín-Lopez A, et al. Differential biomarker profiles between unprovoked venous thromboembolism and cancer. *Ann Med*. 2020 Jul;52(6):1-26. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1779956>
- Sánchez-Lopez V, Rodríguez-Arias J, Martín-Lopez A, et al. Differential expression of plasma microRNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary embolism related to occult cancer. *Eur Respir J*. 2021 Sep. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA593>
- Strang P, Schultz T. High Rate of Thromboembolic Events in

the Last Year of Life of Cancer Patients: A Registry Study. *Cancers* (Basel). 2024 Dec 1;16(23):4031. <https://doi.org/10.3390/cancers16234031>.

21. Xu Y, Wu T, Ren X, Liu J, Zhang H, Yang D, et al. Prevalence

and clinical characteristics of venous thromboembolism in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024 Aug 14;14:1405147. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1405147>.

Pulmonary embolism in patients with cancer

V.I. Tseluyko, N.H. Shilo

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

The aim – to study the structure of cancer, its age and gender characteristics among patients with pulmonary embolism (PE) in the context of an oncological process.

Materials and methods. A total of 647 patients with PE were examined, among whom 105 patients (16 %) had acute pulmonary artery thrombosis associated with malignant disease. Since some patients were diagnosed with an advanced metastatic stage during the examination, making it impossible to determine the primary tumor site, they were excluded from further analysis (3 patients, 2.8 %).

Results. Analysis of cancer structure among patients with PE showed that solid tumors significantly prevailed over hematologic malignancies. The three most common cancer localizations were breast cancer (21.9 %), prostate cancer (17.1 %), kidney cancer (14.3 %), and colorectal cancer (12.4 %).

Conclusions. The most common cancer localizations among patients with PE are breast and prostate cancer. Gender differences and cancer localization influence the clinical manifestations and course of PE.

Key words: pulmonary embolism, cancer, thrombosis, oncology, cancer structure, malignant neoplasms.

УДК 616.12-008.46-002.5-085

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.5970>

Гіпонатріємія при серцевій недостатності: частота виявлення, клінічне значення та методи корекції

О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Я.М. Лутай, А.О. Степура,
Д.О. Білий, А.К. Кордун

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

Гіпонатріємія – це електролітне порушення, яке визначається як зниження концентрації натрію в сироватці крові менше ніж 135 ммоль/л, це найбільш поширена електролітна аномалія в госпіталізованих пацієнтів. Частота виявлення гіпонатріємії варіюється залежно від закладу охорони здоров'я, клінічних обставин і використовуюваного визначення гіпонатріємії, але може сягати 30 % пацієнтів у деяких дослідженнях. Поширеність гіпонатріємії, за даними досліджень, зростає. За тривалістю гіпонатріємія класифікується як гостра (до 48 годин) та хронічна (понад 48 годин). Ступінь тяжкості гіпонатріємії класифікується за рівнем іонів натрію: тяжка – рівень натрію сироватки становить < 125 ммоль/л; середня – 125–129 ммоль/л; легка – 130–134 ммоль/л. Гостра серцева недостатність є поширеним станом, який часто призводить до госпіталізації. Лікування має бути спрямоване на основну причину серцевої недостатності та адекватне усунення застійних явищ. З цією метою перевагу надають петльовим діуретикам, які мають потенційні побічні ефекти, зокрема і гіпонатріємію. Лікувальні підходи до корекції гіпонатріємії можуть бути різними: з використанням специфічних та неспецифічних препаратів, з додаванням або сечогінних препаратів, або додаткової рідини, але головне – це своєчасно діагностувати цей електролітний розлад та досить швидко нормалізувати показники натрію в крові хворих. Швидкість нормалізації рівня натрію знов-таки має бути не дуже повільною, але й не дуже швидкою, бо це призводить до ускладнень. Гіпонатріємія у хворих на серцеву недостатність – це дуже тяжке ускладнення, але своєчасна корекція дефіциту натрію запобігає несприятливим наслідкам.

Ключові слова: гіпонатріємія, невідкладні стани, серцева недостатність, порушення електролітного балансу, інтенсивна терапія.

Гіпонатріємія – це електролітне порушення, що визначається як зниження концентрації натрію в сироватці крові менше ніж 135 ммоль/л, це найбільш поширена електролітна аномалія в госпіталізованих пацієнтів [1]. Частота гіпонатріємії варіюється залежно від закладу охорони здоров'я, клінічних обставин і використовуюваного визначення гіпонатріємії, але може сягати 30 % пацієнтів у деяких дослідженнях [1–3].

Причини гіпонатріємії дуже різноманітні, зокрема до них відносять такі:

- SIADH (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону);
- серцева недостатність;
- ниркова недостатність;
- цироз печінки;
- нефротичний синдром;
- неврологічні захворювання, такі як пухлини мозку;

Кордун Анатолій Костянтинович, лікар-кардіолог спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю
ORCID: 0009-0002-6218-4610
Email: t.kordun@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 14 квітня 2025 року

Kordun Anatolii, Cardiologist at the Specialized Cardiac Intensive Care Unit

ORCID: 0009-0002-6218-4610

Email: t.kordun@yahoo.com

Received on 14.04.2025

- надмірна спрага (полідипсія);
- гіпотиреоз;
- вживання занадто багато пива або іншого алкоголю (пивна потоманія);
- діарея або блювота;
- певні ліки, наприклад діуретики (water pills) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну;
- немедичні або рекреаційні наркотики, як-от метилендіоксиметамфетамін (відомий як «Моллі», «Е» або «екстазі») [4–7].

Поширеність гіпонатріємії

Поширеність гіпонатріємії, за даними досліджень, зростає. Так, у швейцарському ретроспективному когортному дослідженні за участю 6539

пацієнтів аналізували частоту госпіталізації у відділенні внутрішньої медицини швейцарської лікарні з наданням вищої медичної допомоги в період з 1 січня 2012 року до 31 грудня 2018 року. Було виявлено, що поширеність гіпонатріємії зростає щороку. Більшість випадків гіпонатріємії (69,1 %) були легкими, 20,2 % – помірними і 10,7 % – важкими. Найбільш поширеними нозологіями були захворювання легень, серцева недостатність (СН) та онкопатологія, а тяжку гіпонатріємію мали пацієнти із СН (рис. 1) [8].

За тривалістю гіпонатріємія класифікується як гостра та хронічна:

– Гостра – гіпонатріємія розвинулася за період до 48 годин. Наприклад, після парентеральних інфузій рідин у постопераційних пацієнтів, або ж при інтоксикації водою (марафонці, пацієнти з

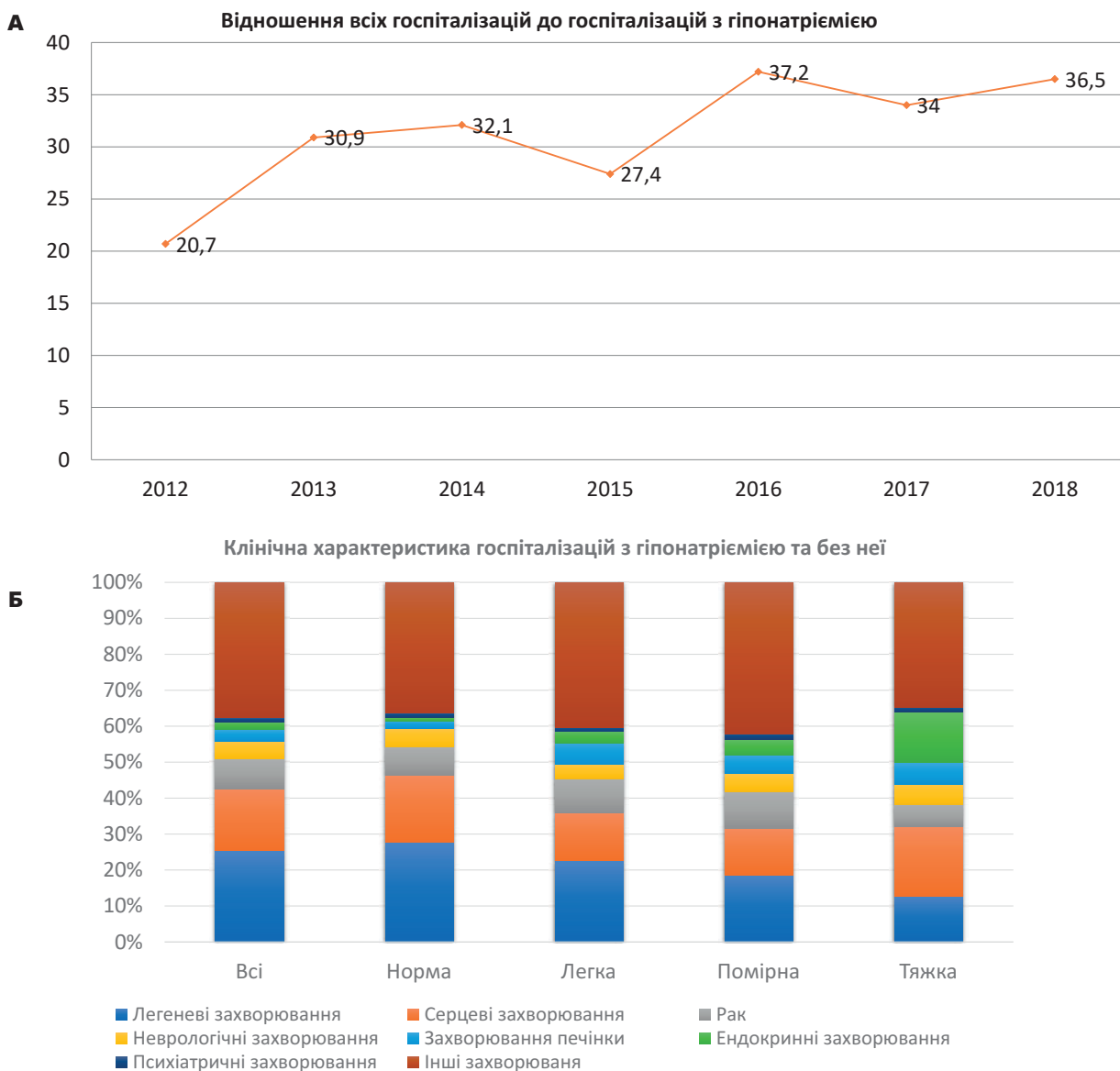


Рис. 1. Поширеність гіпонатріємії в госпіталізованих хворих. Модифіковано за Н. Lu та співавт. (2020).

гострим психозом і полідипсією, або ж ті, які вживають «екстази»).

– Хронічна – гіпонатріємія, що задокументовано розвинулася за період ≥ 48 год, або ж якщо тривалість невідома (пацієнти доставлені з дому).

Чим гостріше виникнення гіпонатріємії, тим вищий шанс розвитку ускладнень. При хронічній – вищий шанс розвитку ускладнень від занадто швидкої корекції рівня натрію в крові.

За ступенем тяжкості, визначеним за рівнем іонів натрію, гіпонатріємія класифікується як:

- тяжка – рівень натрію сироватки становить < 125 ммоль/л;
- середня – рівень натрію сироватки становить 125–129 ммоль/л;
- легка – рівень натрію сироватки становить 130–134 ммоль/л.

Тяжкість симптомів гіпонатріємії корелює зі ступенем набряку мозку. Тяжкі симптоми частіше виникають при гострій гіпонатріємії (тривалістю < 48 годин), коли повна адаптація мозку до гіпонатріємії ще не відбулася, і рідше – при хронічній гіпонатріємії (тривалістю ≥ 48 годин), коли повна адаптація мозку вже відбулася [9] (рис. 2).

Також адаптація до хронічної гіпонатріємії також була запропонована як можливий механізм легкого нейрокогнітивного дефіциту, порушень ходи та падінь, пов'язаних із хронічною гіпонатріє-

мією. Швидка корекція тяжкої хронічної гіпонатріємії може призвести до тяжкого, часом незворотного, неврологічного захворювання, такого як осмотичний демієлінізувальний синдром.

Класифікувати гіпонатріємію, окрім причини, рекомендують ще й на основі осмоляльності плазми та об'ємного статусу:

1. Гіпотонічна гіпонатріємія: іони натрію є ключовим позаклітинним осмолітом. Низький рівень $[Na^+]$ у сироватці крові найчастіше асоціюється з гіпотонічною позаклітинною рідиною (extracellular fluid – ECF) і переміщенням води з ECF у внутрішньоклітинну рідину (intracellular fluid – ICF), що призводить до клітинного набряку. Найчастіше причиною гіпотонічної гіпонатріємії є затримка води внаслідок синдрому неадекватного антидіурезу (syndrome of inappropriate antidiuresis – SIAD) (раніше синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH)).

а) Гіпотонічна гіпонатріємія з гіповолемією, спричинена втратою натрію та води, яка частково заміщується рідинами, що не містять електролітів. Вода та натрій можуть втрачатися шкірою (надмірне потовиділення), шлунково-кишковим трактом (блювання, діарея, шлунково-кишкові нориці), нирками (переважно втрата натрію через

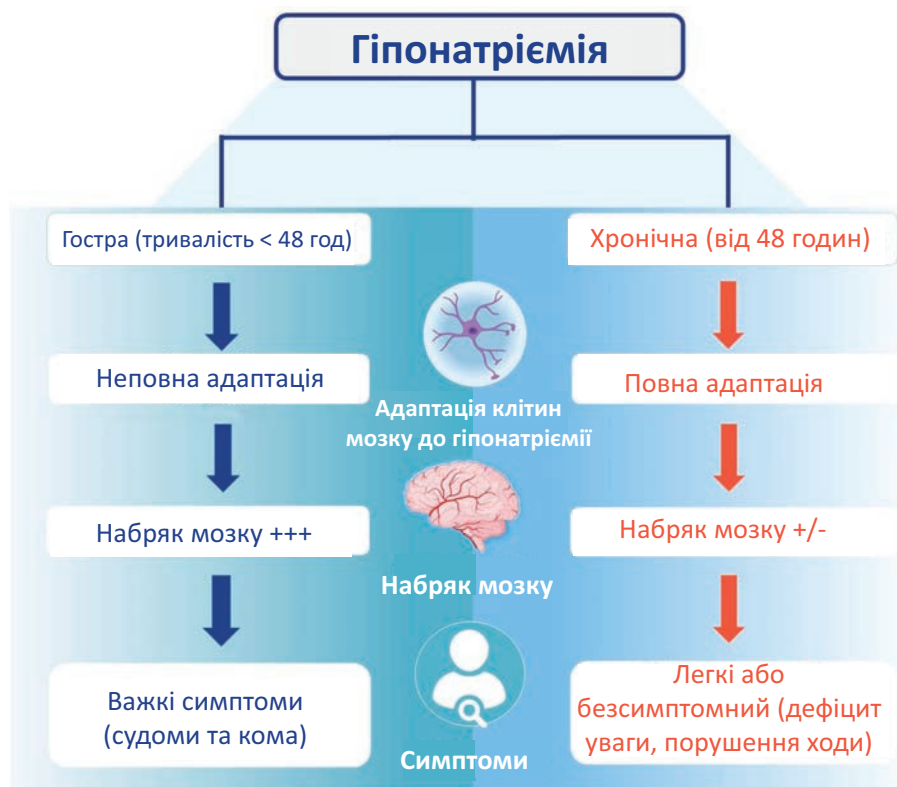


Рис. 2. Клінічна картина при гіпонатріємії залежно від тривалості. Адаптовано за Т. Biruh (2023).

застосування діуретиків; дефіцит мінералокортикоїдів; осмотичний діурез, спричинений гіперглікемією, сечовиною, або манітолом; вроджена або набута тубулопатія; втрати рідини в «третьій простір»).

б) Гіпотонічна гіпонатріємія з еуволемією, найчастіший тип гіпонатріємії, спричинена SIAD, дефіцитом глюкокортикоїдів, застосуванням тіазидних діуретиків, тривалим інтенсивним фізичним навантаженням, первинною полідипсією, тривалою дієтою з низьким вмістом натрію, гіпотиреозом, підвищеною чутливістю до аргініну-вазопресину (arginine vasopressin – AVP) або мутації генів, що кодують рецептори вазопресину 2 (vasopressin – V2) або рецептори аквапорину 2.

в) Гіпотонічна гіпонатріємія з гіперволемією спричинена підвищеною секрецією AVP у пацієнтів із відносним зменшенням ефективного внутрішньосудинного об'єму (хронічна серцева недостатність [ХСН], цироз печінки з асцитом, нефротичний синдром з набряками) або надмірним споживанням рідини, що не містить електролітів; з порушенням виділення вільної води (гостре ураження нирок, тяжке хронічне захворювання нирок).

2. Негіпотонічна (ізотонічна або гіпертонічна) гіпонатріємія, яка також називається транслокаційною гіпонатріємією, спричинена підвищенням концентрації ефективних осмолітів у плазмі крові, що призводить до переміщення води з ICF до ECF і подальшої гіпонатріємії через розведення. Залежно від концентрації осмолітів у плазмі осмоляльність плазми може бути нормальною або підвищеною. Найчастіше причиною є важка гіперглікемія (це означає додавання 2,4 ммоль/л до вимірної концентрації натрію в сироватці крові на кожні 5,5 ммоль/л (100 мг/дл) приросту концентрації глюкози в сироватці крові вище ніж стандартна концентрація глюкози в сироватці крові 5,5 ммоль/л (100 мг/дл)).

Скоригований натрій (Na^+) = Вимірний (Na^+) + $2,4 \cdot [(Глюкоза (мг/дл)) - 5,5 (ммоль/л)] / 5,5 (ммоль/л)$.

Менш частими причинами гіпонатріємії є внутрішньовенні інфузії манітолу; введення високих доз гіперосмолярних контрастних речовин; або витік ізотонічного манітолу, сорбіту або гліцину в кров під час трансуретральної резекції простати.

Псевдогіпонатріємія – це помилково низький рівень $[Na^+]$ у сироватці крові, спричинений високим рівнем ліпідів або парапротеїнів у плазмі. Осмоляльність плазми при цій патології нормальна (рис. 3) [6].

Гіпонатріємія у хворих із гострою серцевою недостатністю

Гостра серцева недостатність (ГСН) є поширеним станом, який часто призводить до госпіталізації. Фенотип «волого-теплий», який характеризується застійними симптомами, переважає в більшості пацієнтів із ГСН. Лікування застійних явищ за допомогою діуретичної терапії є основним напрямком лікування пацієнтів [10, 11].

Подальше лікування має бути спрямоване на основну причину СН та адекватне усунення застійних явищ. З цією метою перевагу надають діуретикам проксимальної дії, зокрема інгібіторам натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, ацетазоламід та петльовим діуретикам, а тіазидоподібні діуретики призначають лише при тяжкій діуретичній резистентності [12].

Петльові діуретики рекомендують як препарати першого ряду для лікування ГСН. Фуросемід є одним із найбільш призначуваних препаратів, але попри визнані переваги він має потенційні побічні ефекти, в тому числі і гіпонатріємію [13].

При СН, хронічній ішемії, вживанні наркотиків тощо порушується робота мембранних насосів, що призводить до порушення виводу натрію з клітини і до накопичення натрію в клітині. Також з підвищенням внутрішньоклітинної концентрації натрію буде збільшуватися і внутрішньоклітинний об'єм рідини. Один з основних насосів, що відповідають за стабільність клітинного та позаклітинного натрію, є натрій-калієвий насос, який має важливе значення для стабілізації об'єму клітин додатково до його критичної ролі в генерації мембранного потенціалу спокою. Натрій-калієвий насос ($Na^+ - K^+ATP$ Фаза) в клітинній мембрані разом з низькою проникністю мембрани до натрію ефективно запобігає потраплянню натрію в клітину. Натрій стає позаклітинним катіоном, до якого мембрана ефективно непроникна. Це створює ще одну рівновагу Гіббса – Доннана (ефект Гіббса – Доннана – додаткове збільшення осмотичного тиску у фізіологічному розчині внаслідок дифузії іонів неорганічних солей через проникні для них мембрани) з Na^+ (рис. 4). При порушенні осмотичного тиску та мембранних насосів відбувається затримка натрію та рідини, яку він утримує, в клітині, що призводить до її набряку на тлі гіпотонічної гіпонатріємії. Цей стан без корекції натрію в крові ускладнює лікування пацієнтів із СН і потребує швидкого реагування від лікаря для стабілізації водно-електролітного балансу [12, 14, 15].

Гіпонатріємія при СН зазвичай є станом переважання водою, а не виснаженням Na^+ , отже, це

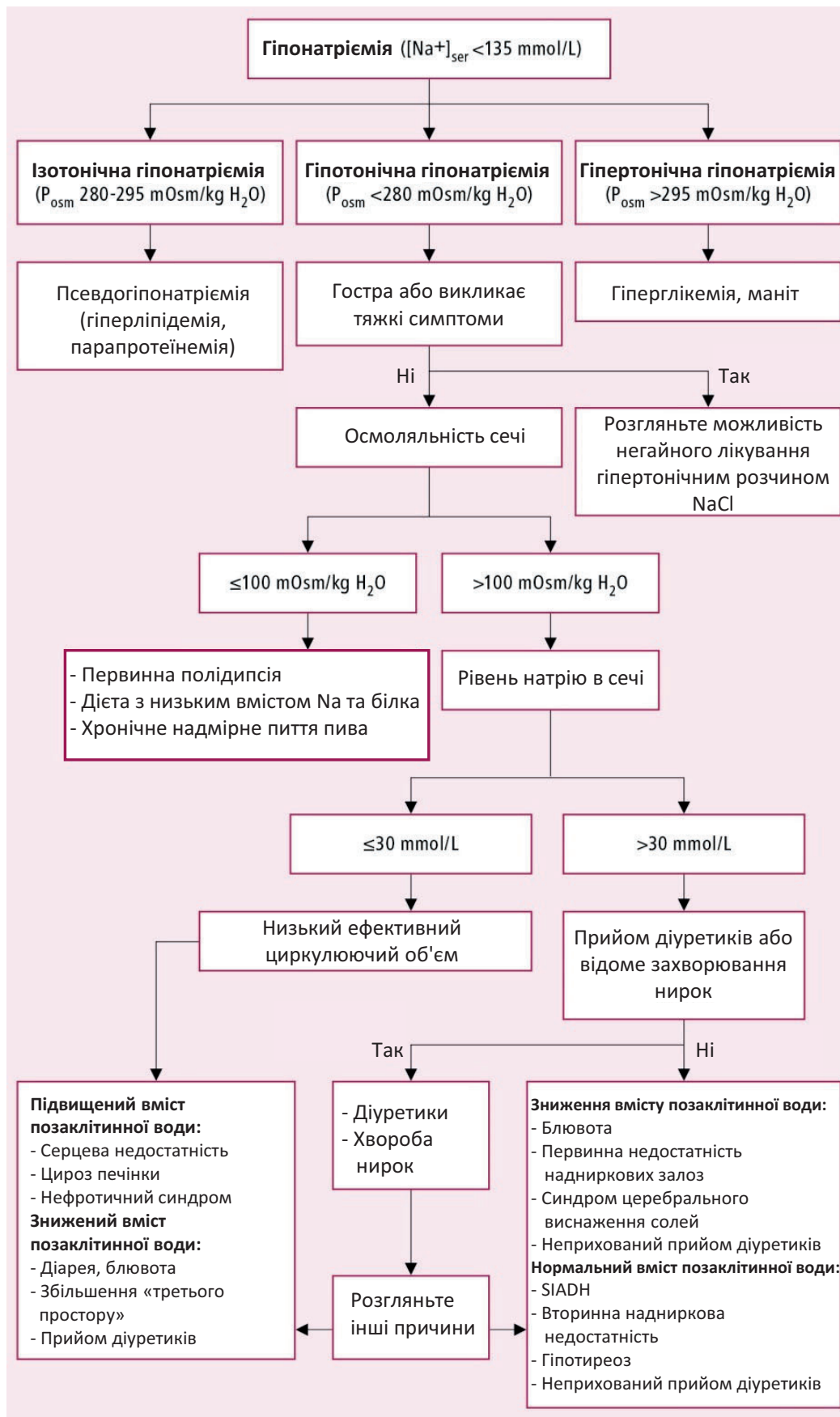
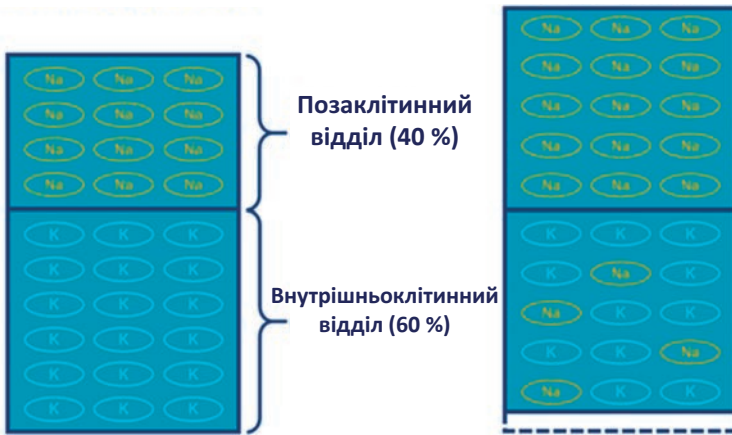


Рис. 3. Алгоритм діагностики гіпонатріємії. Адаптовано за G. Spasovski (2014).

Нормальна фізіологія

Серцева недостатність



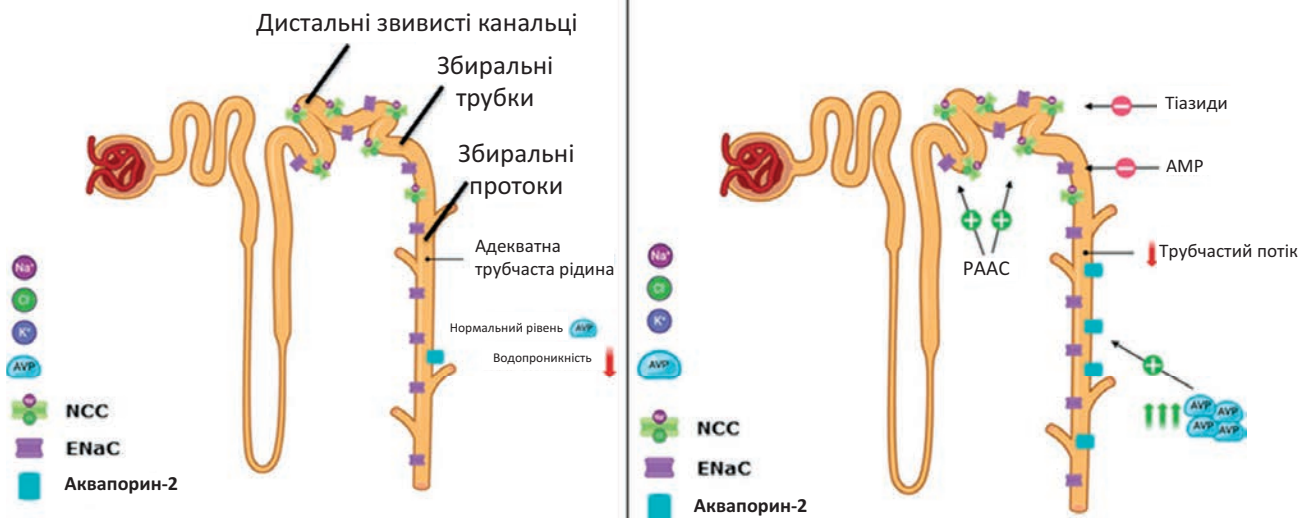
- Порушення виведення води
- Збільшення позаклітинного об'єму
- Виснаження внутрішньоклітинного об'єму
- Внутрішньоклітинний зсув натрію
- Виснаження калію (і магнію)
- Рідко: істинне виснаження натрію з підвищеним діурезом

Current Heart Failure Reports. 2024. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00651-3>

Рис. 4. Порушення водно-електролітного балансу при серцевій недостатності. Адаптовано за М. Gullo (2024).

Нормальна фізіологія

Серцева недостатність



Розведення сечі досягається в дистальному відділі нефрону шляхом реабсорбції натрію за допомогою натрій-хлоридного котранспортера (NCC) та епітеліальних натрієвих каналів (ENaCs) у водонепроникній частині нефрону

- Здатність сечі до розведення знижується при СН, оскільки:
- (1) дистальний відділ нефрону є більш проникним для води. Аргінін-вазопресин (AVP) сприяє переміщенню каналів аквапорину-2 до світлової мембрани збірних проток і є підвищеним при серцевій недостатності;
 - (2) каналцевий потік зменшується через зниження клубочкової фільтрації та збільшення проксимальної реабсорбції, чому сприяє активація PAAC;
 - (3) тіазидоподібні діуретики та антагоністи AMP інгібують дистальну реабсорбцію натрію

Рис. 5. Зміни, що відбуваються при серцевій недостатності (СН) у нефроні. Адаптовано за М. Gullo (2024). NCC – натрій-хлоридний котранспортер; ENaC – епітеліальний натрієвий канал; AVP – аргінін-вазопресин; PAAC – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; AMP – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

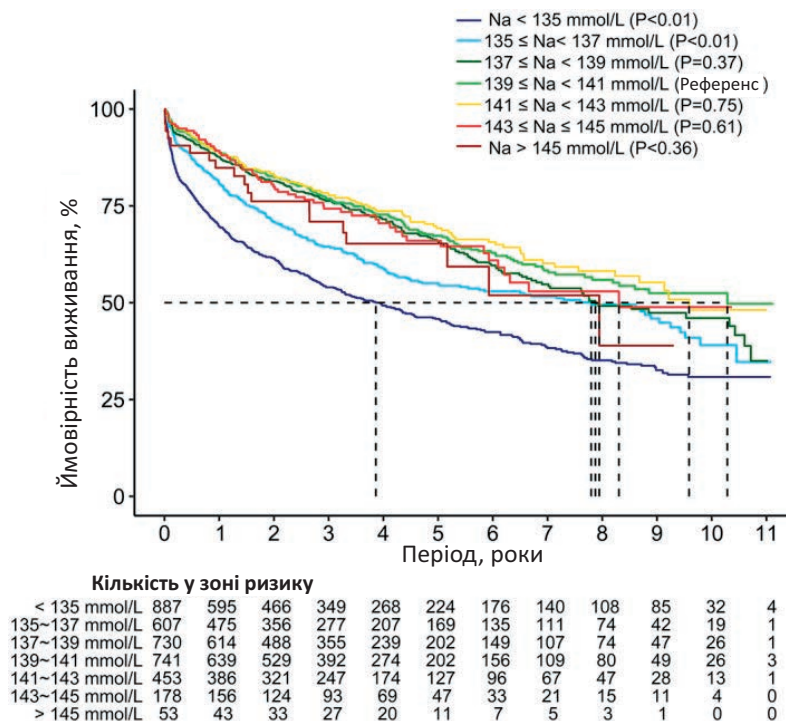
дилюційна гіпонатріємія. Причиною дилюційної гіпонатріємії є зниження здатності сечі до розведення та порушення виведення вільної води нирками. Розведення сечі відбувається в дистальному відділі нефрона (тобто в дистальних звивистих каналцях, збірних каналцях і збірних протоках) шляхом реабсорбції Na^+ за допомогою Na^+ -хлоридного котранспортера ($\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter – NCC) та епітеліальних Na^+ -каналів (epithelial sodium channel – ENaCs) у водонепроникній частині нефрона [17]. Як NCC, так і ENaCs стимулюються нейрогуморальною активацією, зокрема через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Як наслідок, вони майже завжди активні або гіперактивні при СН (рис. 5). Однак, як це з'ясовано, тіазидоподібні діуретики та АРА специфічно інгібують ці рецептори, тим самим зменшуючи екскрецію вільної рідини та сприяючи натрійурезу, що може спричинити або погіршити гіпонатріємію у пацієнтів із ГСН [16].

Гіпотонічна гіпонатріємія, яка найчастіше трапляється при СН, – це, як правило, стан з нормальним або підвищеним загальним вмістом Na^+ в організмі, що є наслідком порушення виведення води, а не істинного виснаження Na^+ . Однак через погане харчування і часте застосування діуретиків виснаження калію і магнію є дуже поширеним явищем і сприяє зниженню рівня Na^+ в сироватці крові [12].

Наявність гіпонатріємії асоціюється з функціональними порушеннями, наприклад, погіршенням когнітивного статусу [17, 18].

Зменшення «ефективного» об'єму циркулюючої крові, незважаючи на збільшення об'єму циркулюючої крові, тісно пов'язане з надмірним вивільненням ендогенних гормонів і розвитком гіпонатріємії. Виявили, що гіпонатріємія (рівень сироваткового натрію менше ніж 135 ммоль/л [19]) була у 19,7 % із 48 612 пацієнтів із ХСН із 259 лікарень у всіх регіонах Сполучених Штатів у період 2003–2004 рр. Суб'єкти були людьми віком у середньому 73 роки, з-поміж них було 52 % жінок і 74 % учасників європеоїдної раси. Середній рівень сироваткового натрію при надходженні становив (138 ± 5) ммоль/л. Не спостерігали відмінностей у віці, статі, етіології, діабеті, фракції викиду або симптомах застійних явищ між пацієнтами з гіпонатріємією та пацієнтами з нормальним рівнем натрію в сироватці [20]. У пацієнтів із СН поширеність гіпонатріємії коливається від 11 до 27 %, що вдвічі підвищує ризик смертності [21]. Подібні результати були отримані і в пацієнтів з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST [22].

Пацієнти із систолічною дисфункцією лівого шлуночка із сироватковим вмістом натрію менше ніж 135 ммоль/л були пов'язані з несприятливими короткостроковими та довгостроковими прогноза-



Nursing Open, Volume: 10, Issue: 6, Pages: 3799-3809, First published: 16 March 2023, DOI: (10.1002/nop2.1638)

Рис. 6. Зв'язок гіпонатріємії та нижчого за норму рівня натрію в сироватці крові з підвищенням ризику смерті від усіх причин у пацієнтів із серцевою недостатністю. Адаптовано за Lang Zhao (2023).

Лісова діаграма результатів

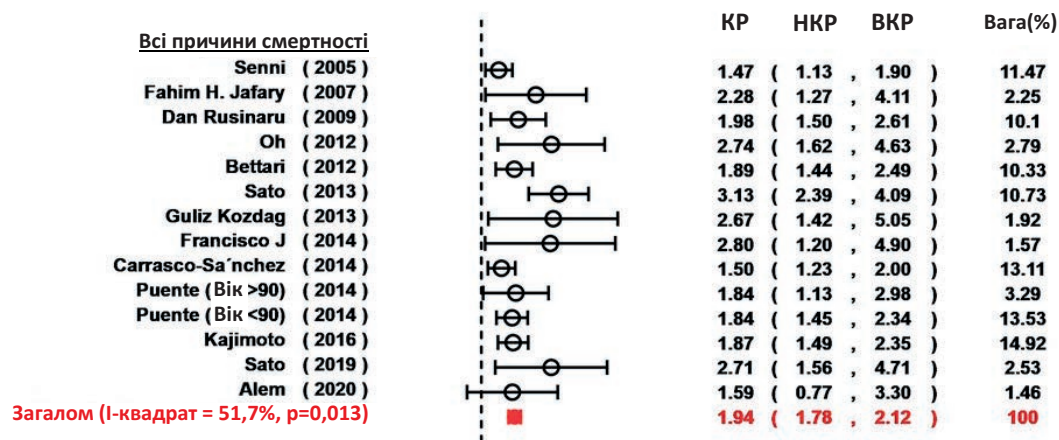


Рис. 7. Метааналіз щодо зв'язку між гіпонатріємією та загальною смертністю. Адаптовано за Wanling Zhao (2023).

ми щодо тривалості перебування в стаціонарі та внутрішньолікарняної смертності порівняно з пацієнтами без гіпонатріємії. Також спостерігалось збільшення тривалої повторної госпіталізації та серцевої смертності в пацієнтів з гіпонатріємією з рецидивною ХСН (рис. 7) [20, 23, 24]. Щорічно реєструється приблизно 37,7 мільйона випадків, що призводить до 4,2 мільйона років погіршення здоров'я [25, 26].

У метааналізі за 2024 рік, в який увійшли 43 316 пацієнтів із СН із 25 відібраних досліджень, виявили помітний зв'язок між гіпонатріємією та підвищеним ризиком короткострокової та довгострокової смертності. Загалом гіпонатріємія продемонструвала значний зв'язок із підвищеним ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів із СН (відношення ризиків HR (hazard ratio) 1,94; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,78–2,12; $I^2=51,7$ %) (див. рис. 7). Крім того, помітне збільшення 1-річної смертності було очевидним серед пацієнтів із СН та гіпонатріємією (HR 1,67; 95 % ДІ 1,46–1,90; $I^2=69,2$ %). Шанси 30-денної смертності були вдвічі вищими (HR 2,03; 95 % ДІ 1,73–2,25; $I^2=83,8$ %). Також спостерігалось збільшення ризику серцевої смертності майже удвічі (HR 2,11; 95 % ДІ 1,81–2,46; $I^2=78,6$ %). Існував також підвищений ризик внутрішньолікарняної смертності у пацієнтів із СН, пов'язаної з гіпонатріємією, порівняно з негіпонатріємією (HR 1,64; 95 % ДІ 1,15–2,34; $I^2=91,3$ %) [27].

Крім того, дослідження OPIMIZE-HF продемонструвало, що ризики внутрішньолікарняної та подальшої смертності в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка збільшувалися на 19,5 та 10,9 % відповідно на кожні 3 ммоль/л зниження сироваткового натрію нижче ніж 140

ммоль/л після поправки на інші прогностичні змінні [20].

Таким чином, рівні сироваткового натрію при госпіталізації є незалежними предикторами внутрішньолікарняної та позагоспітальної смертності та частоти повторних госпіталізацій.

Підхід до лікування залежить від тривалості гіпонатріємії, її ступеня тяжкості, наявності та вираженості симптомів [12, 28].

Чим гостріше виникнення гіпонатріємії, тим вищий шанс розвитку ускладнень. При хронічній – вищий шанс розвитку ускладнень від занадто швидкої корекції рівня натрію в крові.

До групи високого ризику розвитку цього стану належать пацієнти з гіпокаліємією, хворобами печінки, гіпофосфатемією, алкоголізмом, недоїданням. Тому максимальна швидкість корекції має бути 8 ммоль/л за 24 години. Така ж швидкість корекції має бути в наступні дні, поки концентрація натрію не досягне нормальних значень.

Традиційна терапія гіпонатріємії містить введення гіпертонічного 3 % фізіологічного розчину, демеклоцикліну, літію та сечовини. Застосування демеклоцикліну та сечовини при гіпонатріємії ХСН є складним і може спричинити токсичне ураження печінки, тому не рекомендується. Патогенетичний підхід до лікування гіпонатріємії при СН – це вплив на зменшення затримки рідини в організмі, спричиненої підвищеною секрецією вазопресину. Лікування базується на обмеженні води або призначенні антагоністів вазопресину. Рідина може бути обмежена до 800–1000 мл/добу, досягнення негативного водного балансу та лікування гіпонатріємії методом внутрішньовенного ведення гіпертонічного розчину (табл. 1) [29].

Таблиця 1

Дослідження щодо лікування гіпонатріємії

Джерело	n	Лікування	Результат
Paterna et al.	60	В/в фуросемід 500–1000 мг зі 150 мл 1,4–4,6 % гіпертонічного розчину або без нього	Збільшення діурезу, натрійурезу та рівня натрію в сироватці крові; зниження рівня креатиніну в сироватці крові; скорочення часу перебування в стаціонарі при застосуванні гіпертонічного сольового розчину
Licata et al.	107	В/в фуросемід 500–1000 мг зі 150 мл 1,4–4,6 % гіпертонічного розчину або без нього	Збільшення діурезу, натрійурезу та рівня натрію в сироватці крові; зниження рівня креатиніну в сироватці крові; покращання виживання при гіпертонічному сольовому розчині
Paterna et al.	94	В/в фуросемід 500–1000 мг зі 150 мл 1,4–4,6 % гіпертонічного розчину або без нього	Збільшення діурезу та натрійурезу; зниження рівня BNP; коротший час госпіталізації та нижча 30-денна частота повторних госпіталізацій при застосуванні гіпертонічного сольового розчину
Parrinello et al.	133	Фуросемід 250 мг в/в + 150 мл 3 % гіпертонічного розчину в/в порівняно з фуросемідом 250 мг в/в + дієта з низьким вмістом натрію (< 80 ммоль)	Збільшення діурезу, натрійурезу та рівня натрію в сироватці крові; покращання функції нирок та швидше зниження PCWP при застосуванні гіпертонічного розчину
Paterna et al.	1771	Фуросемід 250 мг в/в + 150 мл 3 % гіпертонічного розчину в/в порівняно з фуросемідом 250 мг в/в + дієта з низьким вмістом натрію (< 80 ммоль)	Збільшення діурезу, натрійурезу та рівня натрію в сироватці крові; зниження рівня креатиніну в сироватці крові; скорочення часу госпіталізації; зниження частоти повторних госпіталізацій та покращання виживання при застосуванні гіпертонічного сольового розчину
Issa et al.	34	100 мл 7,5 % гіпертонічного сольового розчину проти плацебо протягом 3 днів	Покращання гломерулярних та канальцевих біомаркерів при гіпертонічному сольовому розчині
Okuhara et al.	44	500 мл 1,7 % гіпертонічного розчину проти глюкози 5 % з 40 мг фуросеміду	Покращання швидкості клубочкової фільтрації та діурезу при гіпертонічній хворобі

В/в – внутрішньовенний; BNP – натрійуретичний гормон; PCWP – тиск заклинювання в легеневих капілярах.

Таблиця 2

Кількість введення гіпертонічного розчину NaCl, потрібна для відновлення рівня Na⁺

Дуже швидко	> 12 ммоль/л за 24 години	Більше ніж 374 мл 9 % NaCl
Швидко	> 8 до 10 ммоль/л за 24 години	249–312 мл 9 % NaCl
Повільно	6–10 ммоль/л за 24 години	187–312 мл 9 % NaCl
Дуже повільно	< 4–6 ммоль/л за 24 години	124–187 мл 9 % NaCl

Виправлення тяжкої гіпонатріємії повинно йти не надто повільно, але і не дуже швидко, бо швидке збільшення концентрації натрію в крові може мати погані наслідки та багато ускладнень.

Дослідники провели метааналіз 16 досліджень (12 000 пацієнтів; середній вік 68 років) із залученням пацієнтів із тяжкою гіпонатріємією (рівень натрію в сироватці крові < 120 ммоль/л або < 125 ммоль/л із важкими симптомами). Метааналіз показав, що швидші темпи корекції пов'язані з нижчою смертністю та відсутністю

надмірного ризику синдрому осмотичної демієлінізації (табл. 2).

Клінічні рекомендації США та Європи щодо корекції гіпонатріємії рекомендують обмежити корекцію натрію в сироватці до < 10–12 ммоль/л протягом будь-якого 24-годинного періоду та < 18 ммоль/л протягом будь-якого 48-годинного періоду. При порівнянні було виявлено, що швидка корекція тяжкої гіпонатріємії була пов'язана з 32 на 1000 пацієнтів внутрішньолікарняних смертей порівняно з 221 на 1000 пацієнтів в когорті з

повільною та дуже повільною корекцією гіпонатріємії ($p < 0,01$).

Клініцистів завжди навчали уникати швидкої надмірної корекції рівнів натрію в сироватці крові, але ці дані свідчать про те, що більшою проблемою має бути надто повільне лікування пацієнтів з гіпонатріємією. Вища смертність пов'язана з більш повільними темпами корекції [30].

Також антагоністи рецепторів вазопресину є новим класом препаратів, розроблених для лікування гіпонатріємії, які вибірково збільшують виділення води нирками, що не містить розчинених речовин. Для лікування гіпонатріємії розроблено кілька антагоністів вазопресину. Коніваптан був першим антагоністом рецепторів вазопресину, схваленим Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) для лікування еуволемічної гіпонатріємії. У подвійному сліпому дослідженні було виявлено, що коніваптан добре переноситься та є гемодинамічно безпечним у пацієнтів із ГСН [31].

Пероральний коніваптан порівнювали з плацебо в п'ятиденному дослідженні. Автори дійшли висновку, що пероральний коніваптан забезпечує цілеспрямований метод блокування рецепторів вазопресину і збільшення виділення сечі без електrolітів, дозволяючи концентрації натрію підвищуватися швидко та безпечно [32].

Новим пероральним непептидним антагоністом, який блокує зв'язування AVP з рецепторами V2, щоб індукувати виведення води, що не містить електrolітів, є толваптан [33].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: редактування – О.П., О.І., Я.Л., А.С., Д.Б., А.К.; написання статті – О.І., А.С.; збір матеріалу – О.І., Д.Б., А.К.

Література

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol.* (2009) 29:227-38. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.004
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119:30-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005>
- Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TCG, Jansen PAF. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013;12:165-73. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.006>
- Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010;40:574-80. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02217.x>
- Rittenhouse KJ, To T, Rogers A, Wu D, Horst M, Edavettal M, et al. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury.* 2015;46:119-23. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.06.013>
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014 Feb 25;170(3):G1-47. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>
- Lu H, Vollenweider P, Kissling S and Marques-Vidal P (2020) Prevalence and Description of Hyponatremia in a Swiss Tertiary Care Hospital: An Observational Retrospective Study. *Front. Med.* 7:512. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00512>
- Workeneh BT, Meena P, Christ-Crain M, Rondon-Berrios H.

- Hyponatremia Demystified: Integrating Physiology to Shape Clinical Practice. *Adv Kidney Dis Health*. 2023 Mar;30(2):85-101. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2022.11.004>
10. Javaloyes P, Miry T, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1353-65. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1502>
 11. Simonavicius J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca H-P. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Failure Rev*. 2019;24:17-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9735-7>
 12. Mondellini GM, Verbrugge FH. Evaluation and Management of Hyponatremia in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2024;21:252-61. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00651-3>
 13. Simonavičius J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca H-P. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):17-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9735-7>
 14. Nguyen MK, Kurtz I. Quantitative interrelationship between Gibbs-Donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentration. *J Applied Physiology*. 2006;100(4):1293-1300. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01274.2005>
 15. Rice WJ, et al. Structure of Na⁺, K⁺-ATPase at 11-E Resolution: Comparison with Ca²⁺-ATPase in E1 and E2 States. *Biophysical J*. 2001;80(5):2187-2197. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)76191-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)76191-7)
 16. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang W, Mullens W. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?' *Eur J Heart Fail*. 2014;16:133-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.35>
 17. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119:71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
 18. Albabtain M, Brenner MJ, Nicklas JM, Hummel SL, McCormick MP, Pawlowski JL, Remington TL, Gure TR, Dorsch MP, Bleske BE. Hyponatremia, cognitive function, and mobility in an outpatient heart failure population. *Med Sci Monit*. 2016;22:4978-85. <https://doi.org/10.12659/msm.898538>
 19. Lang Zhao, Xuemei Zhao, Xiaofeng Zhuang et al., Hyponatremia and lower normal serum sodium levels are associated with an increased risk of all-cause death in heart failure patients. *Nursing Open*. 2023;10(l-6):3437-4154. <https://doi.org/10.1002/nop2.1638>
 20. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Greenberg BH, O'Connor CM, Lilin She, Yancy CW, Young J, Fonarow GC, on behalf of the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators, Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. April 2007;28(8):980-988. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl542>
 21. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, et al. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(4):252-61. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190306111812>
 22. Tada Y, Nakamura T, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Ishikawa S, Momomura S. Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ J*. 2011;75:1927-1933. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0945>
 23. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghide M. Low serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. *Circulation*. 2005;111:2454-2460. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000165065.82609.3D>
 24. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Pica IL, Fonarow GC, DeMarco T, Pauly DF, Rogers J. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ES-CAPE Trial. *Arch. Intern. Med*. 2007;167;(18):1998-2005. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.18.1998>
 25. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. https://doi.org/10.1007/164_2016_7
 26. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
 27. Zhao W, Qin J, Lu G, Wang Y, Qiao L, Li Y. Association between hyponatremia and adverse clinical outcomes of heart failure: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Dec 22;10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1339203>
 28. Singh P, Arora S, Singh D, Kalra S, Singh A, Arora U, Mittal N, Goyal MK, Kaur S, Kalra E. Hyponatremia and Outcome: Is Severity More Important Than Etiology? *Cureus*. 2023 Aug 1;15(8):e42808. <https://doi.org/10.7759/cureus.42808>
 29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group; 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 Sep 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 30. Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, et al., *JAMA Intern Med*. 2025 Jan 1;185(1):38-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5981>
 31. Goldsmith SR. Efficacy and safety of conivaptan in acute decompensated heart failure: A dose-ranging pilot study. *J Card Fail*. 2006;12(Supp. 6):S72. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.06.244>
 32. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and Safety of Oral Conivaptan: A V1A/V2 Vasopressin Receptor Antagonist, Assessed in a Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients with Euvolemic or Hypervolemic Hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2145-52. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2287>
 33. Droggell SA. Tolvaptan (Otsuka). *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5:977-83.
 34. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of

oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA*. 2007;297:1319-31. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1319>

35. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term

clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: The EVEREST clinical status trials. *JAMA*. 2007;297:1332-43. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1332>

Hyponatremia in heart failure: how common is it, clinical significance and methods of correction

О.М. Parkhomenko, О.І. Irkin, Ya.M. Lutai, A.O. Stepura, D.O. Bilyi, A.K. Kordun

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

Hyponatremia is an electrolyte disturbance defined as a decrease in serum sodium concentration of less than 135 mmol/L and is the most common electrolyte abnormality in hospitalized patients. The reported incidence of hyponatremia varies by healthcare facility, clinical setting, and the definition of hyponatremia used, but can be as high as 30% of patients in some studies. The prevalence of hyponatremia is increasing, according to studies. According to the duration, hyponatremia is classified as acute (up to 48 hours) and chronic (more than 48 hours). The severity of the sodium ion level is classified as: severe – serum sodium level is < 125 mmol/L; moderate – serum sodium level is 125–129 mmol/L; mild – the serum sodium level is 130–134 mmol/L. Acute heart failure (AHF) is a common condition that often leads to hospitalization. Treatment should be aimed at the underlying cause of HF and adequate elimination of congestion. For this purpose, loop diuretics are preferred, which have potential side effects, including hyponatremia. Therapeutic approaches to correcting hyponatremia can be different, using specific and non-specific drugs, with the addition of either diuretics or additional fluids, but the main thing is to diagnose this electrolyte disorder in a timely manner and to normalize the sodium levels in the blood of patients quickly enough. The rate of normalization of sodium levels should not be too slow, but not too fast either, as this leads to complications. Hyponatremia in patients with heart failure is a very serious complication, but timely correction of sodium deficiency prevents adverse effects.

Key words: hyponatremia, emergency conditions, heart failure, electrolyte imbalance, intensive care.

УДК 616.12-008.315+612.172

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.7182>

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом

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

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

Антидіабетичні засоби, що мають модулювальний ефект щодо жиру, такі як метформін, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1R) та інгібітори SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2), можуть зменшувати об'єм епікардіального жиру, а отже, бути особливо ефективними в лікуванні серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням. Прямі ефекти агоністів GLP-1R та SGLT2 щодо серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду наразі перебувають у стадії клінічних досліджень. Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) давно визнано потужним стимулятором секреції інсуліну та ключовим регулятором енергетичного гомеостазу. З часом перелік фізіологічних функцій, опосередкованих GLP-1, значно розширився. Дія GLP-1 щодо потенціювання глюкозозалежної секреції інсуліну та пригнічення секреції глюкагону в острівцевих клітинах, що мінімізує гіпоглікемію, стимулювала розробку агоністів рецепторів GLP-1 для лікування ЦД 2-го типу. Агоністи GLP-1R – це препарати на основі пептидів, які використовуються для зниження рівня глюкози в крові та маси тіла в осіб з ЦД 2-го типу та ожирінням. Демонстрація того, що деякі агоністи GLP-1R знижують частоту основних несприятливих серцево-судинних подій, збільшила інтерес до розуміння GLP-1R-залежних механізмів дії в серцево-судинній системі. У численних масштабних дослідженнях було переконливо доведено позитивний вплив агоністів GLP-1R на серцево-судинну систему. Дослідження безпечності використання агоністів GLP-1R для серцево-судинних захворювань продемонстрували зниження смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності, а також нижчі показники серйозних серцево-судинних подій, зокрема інсульту та інфаркту міокарда. Профіль безпечності агоністів GLP-1R є сприятливим.

Отже, агоністи GLP-1R сприяють зниженню маси тіла та покращують симптоми, пов'язані із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, якість життя та фізичну здатність пацієнтів.

Ключові слова: серцева недостатність, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, ожиріння, цукровий діабет, запальні процеси.

Зростання поширеності серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), зокрема розвитком серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), відновили інтерес до патофізіології коморбідних захворювань [1, 2].

Ожиріння та ЦД є основними факторами формування СНзбФВ внаслідок збільшення об'єму епікардіального жиру (ЕАТ). Немедикаментозні заходи щодо зміни способу життя, ліпідознижувальна терапія та антидіабетичні засоби, які мають модулювальний вплив на жир, такі як метформін,

Соколова Анастасія Максимівна, ст. лаборантка,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;
аспірантка кафедри ендокринології, Національний
університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
ORCID ID: 0009-0006-5334-7333
E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 квітня 2025 року

Sokolova Anastasiia Maksymivna, Senior Laboratory Assistant
of the Endocrinology Department, Bogomolets National
Medical University; PhD Student of the Endocrinology
Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine
ORCID ID: 0009-0006-5334-7333
E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com

Received on 29.04.2025

агоністи GLP-1R (glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor), інгібітори SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2), можуть зменшувати об'єм епікардіального жиру, а отже, бути особливо ефективними в лікуванні серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД і ожирінням. Дані клінічних випробувань показують, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії СНзбФВ є погано вивчена патофізіологія СНзбФВ [2–4]. Основною причиною СНзбФВ є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі, зокрема, підвищення рівнів цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (IL-1, IL-6) і фактора некрозу пухлини α (TNF- α), молекул клітинної адгезії та інших медіаторів, які можуть призводити до пошкодження міокарда. Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (TGF- β , IL-11, AngII). Іншим добре відомим фактором є оксид азоту (NO), який є потенційною новою мішенню, оскільки при СНзбФВ рівні cGMP знижуються, що пов'язано з окиснювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією та запаленням [4].

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) є потужним стимулятором секреції інсуліну та важливим регулятором енергетичного гомеостазу. Вперше описаний як інкретин GLP-1 захищає від гіперглікемії шляхом посилення секреції інсуліну та інгібування секреції глюкагону. У кишківнику він також гальмує моторику та секрецію шлунка. У мозку GLP-1 залучений до низки нейронних ланцюгів для регулювання апетиту та поведінки. Ця широко виражена рецепторна система може брати участь у різноманітному асортименті функцій, частково завдяки своїй архітектурі [5]. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA) – це препарати, які використовуються для зниження рівня глюкози в крові та маси тіла в осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням [6].

GLP-1RA також зменшують серйозні несприятливі серцево-судинні події в осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням [7] і досліджуються на останніх стадіях клінічних випробувань для лікування пов'язаної з метаболізмом жирової хвороби печінки [8] та нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона та Альцгеймера [9]. Хоча протизапальна ефективність агоністів GLP-1, ймовірно, відображає зниження рівня глюкози та маси тіла [10], пряма чи непряма взаємодія GLP-1R з імунною системою також може сприяти цьому. Агоністи GLP-1 зменшують запалення, викликане міелоїдними клітинами, у мишачих моделях з ожирінням, стеатогепатитом, експериментальним атеросклерозом або нефритом, інфарктом міокарда та кардіоміопатією. Хоча деякі протизапальні ефекти агоністів GLP-1 були приписані T-клітинам, що експресують GLP-1R, цього було недостатньо, щоб пояснити протизапальну дію GLP-1RA на міелоїдні клітини [11, 12].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

GLP-1 і GLP-2 безперервно виділяються ентероендокринними клітинами (ЕЕС) тонкої і товстої кишок на низьких базальних рівнях між прийомами їжі і рівні цих пептидів у циркуляції швидко зростають після споживання їжі.

GLP-1 утворюється шляхом протеолітичного розщеплення проглюкагону – білка, який експресується в ентероендокринних клітинах, α -клітинах підшлункової залози, а також у ядрі солітарного тракту в стовбурі мозку. Білок містить три окремі гормональні послідовності, розділені двома проміжними пептидами (IP) – IP-1 і IP-2. Протеолітичний процесинг проглюкагону здійснюється низкою ферментів – прогормонів конвертази [5].

Показано, що GLP-2 має кишково-трофічну та проабсорбційну активність. Був розроблений агоніст рецепторів GLP-2 (GLP-2R) – тедуглутид – для лікування синдрому короткої кишки. GLP-1 має інкретиноподібну активність, що потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну в здорових і хворих на ЦД тварин і людей. Ці дані, а також демонстрація того, що GLP-1 пригнічує секрецію глюкагону, споживання їжі та спорожнення шлунка, підтвердили необхідність розробки агоністів GLP-1R для лікування ЦД 2-го типу і ожиріння [13].

GLP-1 має короткий період напіврозпаду після вивільнення в плазму, що коливається від 2 до 11 хвилин. Основним ферментом, відповідальним за метаболізм GLP-1, є дипептидилпептидаза-4 (DPP4), яка може існувати як у мембранозв'язаній, так і в розчинній формі. Вона інактивує GLP-1 шляхом розщеплення дипептиду X-Pro або X-Ala, утворюючи переважно GLP-1 (9–36) NH₂ [5].

Дія GLP-1 трансдукується GLP-1R, що демонструють структуру та сигнальні властивості, подібні до споріднених рецепторів для глюкагону (GCG), GLP-2 та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP). GLP-1R були вперше ідентифіковані в острівцевих β -клітинах і центральній нервовій системі (ЦНС). Згодом було виявлено експресію канонічних GLP-1R в екзокринних клітинах острівців підшлункової залози, вегетативній і ентєральній нервовій системах, кровоносних судинах, залозах Бруннера і синоатріальному вузлі [13]. Показано, що GLP-1 діє в β -клітинах через

рецептори Gas, стимулюючи аденілатциклазу, підвищення рівнів циклічного AMP, активацію PKA та EPAC, інгібуючи АТР-регульовані K^+ -канали, підвищуючи активність потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів L-типу (VGCC) та ініціюючи відкриття неспецифічних катіонних каналів. Разом ці дії приводять до збільшення надходження Ca^{2+} , посилюючи індуковану іоном секрецію інсуліну. Примітно, що інгібування АТР-регульованих калієвих каналів приводить до посилення індукованої глюкозою деполяризації мембрани, підвищуючи чутливість клітин до глюкози. Є також докази того, що GLP-1 ініціює опосередковану фосфоліпазою C (PLC) мобілізацію внутрішньоклітинного Ca^{2+} , ймовірно, через Gαq. Крім того, деякі дані свідчать, що сигналінг GLP-1R може ініціювати активацію CaMKII через надходження Ca^{2+} через VGCC L-типу, відкриваючи надалі низхідні шляхи. GLP-1 сприяє синтезу ДНК і додатково пригнічує K^+ -канали через трансактивацію рецептора епідермального фактора росту, що призводить до активації фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Активація PI3K також інгібує фактори транскрипції, пов'язаних з апоптозом. Ці дії також можуть бути результатом сигналінгу через Gβγ [5].

Інактивація мишачого гена *Glp1r* викликає помірну гіперглікемію натщесерце, непереносимість глюкози та недостатню стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, окреслюючи істотну роль *Glp1r* у контролі функції β-клітин. Нещодавні аналізи пов'язали варіації в межах гена *Glp1r* з контролем рівня глюкози та функції β-клітин. Низькочастотний місенс-варіант Ala316Thr; rs10305492 у гені *Glp1r* асоціювався з нижчим ризиком ЦД 2-го типу. Аallel *Glp1r*, що знижує рівень глюкози натщесерце, був пов'язаний із захистом від ішемічної хвороби серця [14, 15]. Генетичний аналіз підгруп пацієнтів визначив два маркери (rs57922 і rs9299870), які були пов'язані зі смертністю від серцево-судинних захворювань в осіб, котрі становили групу інтенсивного контролю глікемії. У людей із мутаціями втрати функції в *hERG* (human Ether-à-go-go-Related Gene, *Kcnh2*, що кодує потенціалзалежний калієвий канал Kv11.1) розвивається синдром подовженого інтервалу QT типу 2 (LQT2) і спостерігається симптоматична гіперінсулінемічна гіпоглікемія після перорального введення глюкози, пов'язана з порушеною реакцією глюкагону та посиленням рівнів GIP і GLP-1 у плазмі крові [16]. Більше того, нокдаун *Kcnh2* в ентероендокринній клітинній лінії GLUTag збільшував магнітуду стимульованого глюкозою вивільнення GLP-1, вказуючи на пряму роль *hERG* у контролі секреції GLP-1.

Дія GLP-1 щодо потенціювання глюкозозалежної секреції інсуліну та пригнічення секреції глю-

кагону в острівцевих клітинах, що мінімізує гіпоглікемію, стимулювали розробку кількох агоністів GLP-1R для лікування ЦД 2-го типу [13]. Механізми, за допомогою яких сигналінг GLP-1R відновлює чутливість до глюкози β-клітин у хворих на ЦД, вивчені не повністю і, ймовірно, охоплюють перехресну взаємодію між мембранними іонними каналами, cAMP-залежним сигналінгом і внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози. GLP-1 також регулює глікемію шляхом пригнічення секреції глюкагону з α-клітин. Багато сполук, що виділяються з β-клітин, пригнічують секрецію глюкагону, включаючи інсулін, цинк і γ-аміномасляну кислоту, і можуть сприяти GLP-1R-залежному інгібуванню секреторної активності α-клітин. GLP-1 стимулює секрецію соматостатину через GLP-1R, локалізованих в δ-клітинах острівців людини. Соматостатин пригнічує клітинну секрецію глюкагону через рецептор соматостатину-2. GLP-1 зменшує загибель β-клітин, індукує їхню проліферацію і сприяє збільшенню маси в експериментальних моделях ЦД [17]. Активація сигналінгу GLP-1R посилює біосинтез і секрецію інсуліну, одночасно послаблюючи розвиток стресу ендоплазматичного ретикулуму в β-клітинах через cAMP-залежне посилення трансляції ATF4. Ці дані свідчать, що тривалий агонізм GLP-1R може покращити функцію підшлункової залози в осіб із ЦД 2-го типу шляхом збереження або збільшення функціональної маси β-клітин. Мітогенна дія агоністів GLP-1R на ювенільних острівцях людини була пов'язана із сигналінгом кальциневрину / ядерного фактора активованих T-клітин (NFAT) [18]. Агоністи GLP-1R також зменшують запалення острівців і затримують розвиток недостатності β-клітин на моделі автоімунного діабету в мишей NOD (діабет без ожиріння), що свідчить про терапевтичний потенціал агоністів GLP-1R для лікування ЦД 1-го типу. Інтенсивне лікування пацієнтів із тривалим ЦД 1-го типу ексенатидом та даклізумабом протягом 6 місяців привело до втрати маси тіла, зниження дози інсуліну та покращання чутливості до інсуліну [6]. Агоністи GLP-1R покращують виживання острівців людини *ex vivo* або після трансплантації тваринам [17].

Втрата маси тіла, пов'язана зі стійким агонізмом GLP-1R, посилює чутливість до інсуліну у тварин і людей. Проте агонізм GLP-1R не впливає безпосередньо на сигналінг інсуліну та поглинання глюкози в печінці, м'язах або жировій тканині. Агоністи GLP-1R зменшують споживання їжі та сприяють втраті маси тіла [17], а ліраглутид був схвалений для лікування ожиріння. Агоністи GLP-1R активують бурий жир і збільшують витрати енергії незалежно від рухової активності через симпатичну нервову систему (СНС). Центральна

інфузія GLP-1 також зменшує периферійне депонування ліпідів у білих адипоцитах мишей за допомогою механізмів, що залежать від активації СНС, яка гальмується у мишей на дієті з високим вмістом жиру (HFD). Наявні дані свідчать про те, що втрата маси тіла внаслідок агонізму GLP-1R у людей значною мірою відображає зменшення споживання їжі [6].

Оптогенетична та хемогенетична маніпуляція контурами GLP-1R+ окреслила шляхи, що передають сигнали, які надходять від нейронів Gcg+ або GLP-1R+. У дванадцятипалій кишці вагусні нейрони GLP-1R+ були переважно локалізовані в м'язовому шарі, а не у ворсинках. GLP-1R+ також були у більшості інтрагангліонарних ламінарних закінчень у м'язах шлунка. Згідно з анатомічними даними оптогенетична активація GLP-1R+ вагусних нейронів підвищувала шлунковий тиск, викликала незначне зниження частоти серцевих скорочень і збільшення частоти дихання [19].

Дослідження із застосуванням антагоністів GLP-1R або генетичного зниження експресії Gpr1r підтверджують роль GLP-1R гіпоталамуса та заднього мозку у фізіологічному контролі споживання їжі. Множинні кластери ядер GLP-1R+ у ЦНС контролюють споживання їжі, однак інформації про фізіологічне значення ендogenous GLP-1 для контролю маси тіла в людей недостатньо, а генетичні варіанти GLP1R, які асоціюються з нижчим рівнем глюкози, не пов'язані зі зниженням індексу маси тіла [14].

Рівні циркулюючого GLP-1 швидко зростають у людей після шлункового шунтування (RYGB – Roux-en-Y gastric bypass) і меншою мірою після вертикальної рукавної гастректомії (VSG). З огляду на швидке покращання чутливості до інсуліну після RYGB та VSG, а також плейотропні зміни в жовчних кислотах, мікробній популяції кишківника та численних кишкових пептидах і метаболітах, здається ймовірним, що підвищені рівні GLP-1 сприяють покращанню функції β -клітин, але не опосередковують більшість множинних метаболічних переваг, очевидних після бариатричної хірургії [6].

Введення агоністів GLP-1 тваринам і людям із ЦД 2-го типу або ожирінням часто асоціюється зі зменшенням місцевого або системного запалення [7]. GLP-1 може опосередковувати підмножину своїх метаболічних дій через імунні клітини, збільшуючи кількість і активність інваріантних природних Т-клітин-кілерів (iNKT), тим самим ініціюючи продукцію фактора росту фібробластів і викликаючи втрату маси тіла у мишей [20]. Передбачувана фізіологічна важливість ендogenous GLP-1 для зменшення запалення, незалежно

від контролю рівня глюкози та втрати маси тіла, підкреслюється демонстрацією того, що ЕЕС, що секретують GLP-1, не лише реагують на поживні речовини, а й діють як датчики запалення [7]. Секреція GLP-1 швидко зростає у відповідь на цитокіни, особливо інтерлейкін-6, бактеріальні метаболіти, ліпідні амідні та білки, ліпополісахариди (LPS) та ішемічне ураження кишківника [21]. GLP-1 діє локально, модулюючи кишкові запальні реакції через канонічні GLP-1R, які експресуються на інтестинальних внутрішньоепітеліальних лімфоцитах (IEL) у тонкій і товстій кишці [7]. Агоністи GLP-1R пригнічують моторику шлунка та тонкої кишки, а також постпрандіальну секрецію хіломікронів і знижують рівень циркулюючих тригліцеридів, однак ані ентероцити, ані гепатоцити не експресують канонічні GLP-1R [7]. Це свідчить про те, що такі дії є опосередкованими, ймовірно, через нейронні ланцюги. Дії агоністів GLP-1R щодо зменшення стеатозу печінки, запалення печінки та пошкодження гепатоцитів у доклінічних моделях неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) можуть бути вторинними щодо втрати маси тіла або відображати інші непрямі механізми, що регулюють синтез ліпідів у гепатоцитах та окиснення, запалення чи фіброз [8, 17, 22]. Примітно, що ліраглутид покращував гістологію печінки, знижував запалення і швидкість прогресування до фіброзу в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням із підтвердженим біопсією НАСГ.

Демонстрація того, що деякі агоністи GLP-1R знижують частоту основних несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events – MACE) у дослідженнях серцево-судинних результатів (cardiovascular outcome trials – CVOT), збільшила інтерес до розуміння GLP-1R-залежних механізмів дії в серцево-судинній системі [7, 12]. Виникнення MACE, загальна смертність і серцево-судинна смертність були знижені в пацієнтів, які отримували лікування ліраглутидом, у них також спостерігалося зниження частоти інфаркту міокарда. Частота мікросудинних захворювань, зокрема мікроальбумінурії, також була нижчою в групі ліраглутиду. Хоча терапія агоністами GLP-1R сприятливо змінює такі фактори ризику, як маса тіла, артеріальний тиск і ліпіди, помірні зміни цих параметрів не повністю пояснюють зниження MACE [23]. Терапія агоністами GLP-1R збільшує частоту серцевих скорочень в осіб без ЦД і з ЦД 2-го типу та ожирінням без будь-яких явних несприятливих наслідків, пов'язаних з ритмом, у кількох великих CVOT, які вивчають безпечність агоністів GLP-1R при ЦД 2-го типу [6].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 і захворювання серцево-судинної системи

Ожиріння має багатоплановий вплив на серце, зокрема на гемодинамічні, метаболічні, запальні та гормональні порушення, які призводять до змін у структурі та функції міокарда, а також до можливих несерцевих ефектів, пов'язаних з ожирінням, які беруть участь у розвитку СНЗбФВ. Крім того, був запропонований додатковий механізм, що пов'язує ожиріння із СНЗбФВ: надмірне розширення епікардіальної жирової тканини може спричинити обмеження перикарда, що перешкоджає запобігаючи правильному розслабленню правого шлуночка, а отже, індукує підвищену взаємозалежність шлуночків, що підвищує тиск у легеневих капілярах. Однак у пацієнтів без ожиріння, особливо з іншими метаболічними порушеннями, такими як ЦД 2-го типу, також розвивається СНЗбФВ, навіть за відсутності ішемічної хвороби серця в основі [24].

Ожиріння є основним стимулом розвитку та прогресування концентричного ремоделювання лівого шлуночка при СНЗбФВ. Однак баріатрична хірургія – єдине втручання, яке послідовно сповільнює концентричне ремоделювання лівого шлуночка, має суворі показання. Втручання у спосіб життя навряд чи призведуть до значної втрати маси тіла та зворотного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ожирінням та СНЗбФВ, які не можуть підтримувати фізичну активність. До появи аналогів GLP-1 фармакотерапія ожиріння приводила лише до помірної втрати маси тіла та мала значні побічні ефекти. Результати останніх рандомізованих контрольованих досліджень аналогів GLP-1 є багатонадійливими. Терапія аналогом GLP-1 є перспективним підходом до лікування пацієнтів з ожирінням і СНЗбФВ [25]. За відсутності втручань, які можуть зменшити концентричне ремоделювання лівого шлуночка, прогресують супутні захворювання, такі як гіпертонія, ожиріння, ЦД, передсердні аритмії та ниркова недостатність, які відіграють головну роль у симптоматичному погіршенні здоров'я пацієнтів із СНЗбФВ. Сучасні терапевтичні зусилля щодо лікування СНЗбФВ зосереджуються на профілактиці або суворому контролі супутніх захворювань [26].

Запалення дуже поширене при СНЗбФВ, пов'язаний з ожирінням. GLP-1RA суттєво покращували симптоми, пов'язані із СН, фізичними обмеженнями та фізичною функцією, а також зменшували масу тіла за категоріями базового С-реактивного білка (CRP). Під час випробувань запалення також зменшувалося, незалежно від

базового CRP або величини втрати маси тіла [27]. GLP-1RA мають протизапальну дію, пов'язану з хронічними ускладненнями ЦД 2-го типу. Хоча вони послаблюють опосередковане Т-клітинами кишкове та системне запалення безпосередньо через кишкові інтраепітеліальні лімфоцитарні GLP-1R, залишається неясним, як GLP-1RA пригнічують системне запалення за відсутності поширеної експресії GLP-1R в імунних клітинах. Агоністи GLP-1R можуть впливати на кардіометаболічні ускладнення через зменшення запалення. Було показано, що протизапальна дія GLP-1RA щодо TLR-опосередкованого запалення потребує сигналізу GLP-1R в ЦНС. Активація GLP-1R послаблює індукцію TNF- α агоністами Toll-подібних рецепторів. Ці дії не опосередковуються гемопоетичними або ендотеліальними GLP-1R, але потребують активності нейронних GLP-1R в ЦНС. Механістично активація GLP-1R приводить до зниження TNF- α через сигналінг α 1-адренергічного, δ -опіоїдного та κ -опіоїдного рецепторів (GPCR) в ЦНС. Ці дані розширюють нові концепції мозково-імунних мереж і встановлюють нову кишково-мозкову вісь GLP-1R щодо пригнічення периферійного запалення [11].

Аналіз сердець мавп виявив GLP-1R-імунопозитивні клітини в міоцитах синоатріального вузла (SA). GLP-1R-імунопозитивні клітини візуалізували в зрізах вузла SA з нормального серця людини. Також повідомляли про експресію GLP-1R у тканині правого передсердя (RA) і тканині правого шлуночка (RV) із 7 зразків серця людини. Відносна експресія GLP-1R була значно вищою в RA, ніж у RV. мРНК GLP-1R також була виділена з RA і RV та з 3 зразків ізольованих кардіоміоцитів лівого шлуночка (LV). Повідомлялося про виражену імунопозитивність щодо GLP-1R у кардіоміоцитах передсердь і шлуночків, але не в ендотеліальних клітинах (EC) та гладеньком'язових клітинах судин (VSMC) [28]. Нерівномірною імунореактивністю GLP-1R спостерігалася в серцевих міоцитах RV і LV. Експресію GLP-1R досліджували в зразках РНК з 4 камер 15 здорових і хворих людських сердець. Транскрипти мРНК GLP-1R були виявлені в усіх досліджених серцях, з однаковими рівнями в RA і RV, але нижчими рівнями в LV і LA [10].

У численних масштабних дослідженнях з чисельними учасниками було переконливо доведено позитивний вплив GLP-1RA на серцево-судинну систему.

Семаглутид, ліраглутид і дулаглутид є агоністами GLP-1, показаними для лікування ЦД 2-го типу. Кілька досліджень продемонстрували, що використання GLP-1 пов'язане зі зниженим серцево-судинним ризиком. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю пацієн-

тів із ЦД 2-го типу ліраглутид продемонстрував позитивні серцево-судинні результати, зокрема зниження тиску наповнення лівого шлуночка та покращання діастолічної функції. Обидва параметри мають значення для діабетичної кардіоміопатії та СНзбФВ [29]. Крім того, систематичний огляд, у якому порівнювали вплив агоністів GLP-1 та різних антидіабетичних засобів на діастолічну функцію лівого шлуночка, показав, що монотерапія ліраглутидом забезпечує значно сприятливіший результат [30]. Було виявлено, що EAT експресує рецептори GLP-1, на відміну від підшкірного жиру. У когорті пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням щотижневе введення GLP-1RA викликало швидке, суттєве та дозозалежне зменшення товщини EAT, що сягає 20 % за 12 тижнів [31]. Подібним чином, лікування ліраглутидом додатково до метформіну привело до зниження EAT на 29 і 36 % через 3 і 6 місяців відповідно, одночасно зі зниженням індексу маси тіла і глікованого гемоглобіну. Вважається, що агоністи GLP-1 регулюють утворення та метаболізм адипоцитів EAT в результаті сприяння диференціації преадипоцитів, підвищення чутливості до інсуліну та стимулювання термогенезу і побуріння адипоцитів через складну сигнальну систему [32].

У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, погіршення функціонального класу за NYHA (New York Heart Association) спостерігали в меншій кількості пацієнтів, які отримували GLP-1RA, ніж у тих, хто отримував плацебо. Семаглутид покращував симптоми, пов'язані із СН, фізичними обмеженнями та фізичною функцією, а також зменшував масу тіла, кількість біомаркерів запалення та застійні явища у всіх категоріях функціонального класу за NYHA. Покращання стану здоров'я, опосередковане GLP-1RA, було особливо значимим у пацієнтів із III/IV функціональними класами за NYHA [33].

Дослідження STEP HFpEF (ефект лікування семаглутидом осіб з ожирінням і СНзбФВ) і SELECT (вплив семаглутиду на серцево-судинні наслідки в осіб із надлишковою масою тіла або ожирінням) нещодавно продемонстрували, що аналог агоністів рецепторів GLP-1 покращує різні аспекти клінічних результатів у пацієнтів з ожирінням та СНзбФВ і значно знижує випадки серцево-судинної та СН у пацієнтів з ожирінням без ЦД разом зі значною втратою маси тіла [34].

Дослідження безпечності використання GLP-1RA для серцево-судинних захворювань продемонстрували зниження смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності, а також нижчі показники серйозних серцево-судинних подій, зокрема інсульту та інфаркту міокарда [35]. GLP-1RA збільшують частоту серцевих скорочень у людей і тва-

рин, дані частково пов'язані з активацією СНС, пригніченням парасимпатичної нервової системи та активацією GLP-1R міоцитів SA. Сигналінг GLP-1R також послаблює ступінь експериментального інсульту в доклінічних дослідженнях, а GLP-1RA знижує частоту інсульту в осіб з факторами ризику серцево-судинних захворювань або з уже встановленими захворюваннями [36]. Крім того, GLP-1RA також зменшують виведення альбуміну, і тривають випробування, щоб визначити, чи можуть ці агенти зменшити частоту діалізу і зниження eGFR в осіб з діабетичною нефропатією. У сукупності ці спостереження викликали великий інтерес до вивчення механізмів дії GLP-1RA в серцево-нирковій системі [10].

Агоністи GLP-1R продемонстрували значні кардіопротекторні ефекти, такі як покращання функції ендотелію судин, зменшення запалення та запобігання атеросклерозу. Клінічні дослідження показали позитивні результати щодо зменшення симптомів і фізичних обмежень у пацієнтів із СНзбФВ. Отже, агоністи GLP-1R є перспективним терапевтичним варіантом для СНзбФВ, спрямованим на ендотеліальну дисфункцію та інші патофізіологічні механізми [37].

Так, у клінічному дослідженні за участю 1145 пацієнтів (серед них було 570 жінок, які мали вищі показники індексу маси тіла, фракції викиду лівого шлуночка, C-реактивного білка і тяжчі симптоми СН, але рідше мали фібриляцію передсердь або ішемічну хворобу серця порівняно з чоловіками) семаглутид покращував індекс KCCQ-CSS (Clinical Summary Score (CSS) of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) незалежно від статі, але більше знижував масу тіла в жінок. Він покращував тест 6MWD (6-minute walk distance test) та ієрархічну композитну кінцеву точку в обох статей. При застосуванні семаглутиду було зареєстровано менше серйозних побічних ефектів порівняно з плацебо. У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, семаглутид у дозі 2,4 мг більшою мірою знижував масу тіла в жінок і сприяв зменшенню вираженості симптомів СН, фізичних обмежень і покращанню переносимості фізичної активності [38].

В іншому ретроспективному дослідженні проаналізовано 318 пацієнтів із СНзбФВ, з яких 104 отримували семаглутид, а 214 – плацебо. Основні кінцеві точки містили оцінку змін у здатності до фізичних навантажень та контроль маси тіла. Лікування GLP-1RA привело до значного покращання первинних кінцевих точок. Пацієнти в групі терапії продемонстрували значне підвищення фізичної здатності, виміряної за 6-хвилинною дистанцією ходьби, порівняно з групою плацебо. Крім того, семаглутид сприяв значній втраті маси тіла

порівняно з плацебо. Кілька вторинних кінцевих точок, зокрема зниження рівня С-реактивного білка та покращання інших клінічних параметрів, підтвердили ще більшу ефективність семаглутиду. Побічні явища, як правило, добре переносилися. Семаглутид продемонстрував значні клінічні переваги у пацієнтів із СНзбФВ з ожирінням, про що свідчить зменшення симптомів, покращання фізичної функції та зменшення маси тіла [39].

У пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, семаглутид зменшував симптоми, пов'язані із СН, і фізичні обмеження в підгрупах, які застосовували діуретики, з більш вираженими перевагами серед пацієнтів, які отримували петльові (loop) діуретики на початковому етапі. Зменшення маси тіла та покращання щодо фізичних навантажень при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо були постійними у всіх категоріях застосування діуретиків. Семаглутид також привів до зменшення використання петльового діуретика та його дози [40].

У чотирьох дослідженнях із 22 282 учасників 3743 мали в анамнезі СНзбФВ (1914 учасникам призначено терапію, 1829 – плацебо). У пацієнтів із СНзбФВ семаглутид знижував ризик комбінованої кінцевої точки серцево-судинної смерті та погіршення СН, тоді як його вплив на серцево-судинну смерть був незначним. Ці дані підтверджують перспективу використання семаглутиду як ефективного засобу терапії для зниження ризику клінічних випадків СН у пацієнтів із СНзбФВ, для яких наразі доступно небагато варіантів лікування [41].

Ще в одному дослідженні 17 604 пацієнти були випадковим чином розподілені на групи прийому семаглутиду (n=8803) або плацебо (n=8801). У пацієнтів з атеросклеротичною серцево-судинною хворобою та надлишковою масою тіла або ожирінням лікування семаглутидом знижувало MACE та комбіновану кінцеву точку СН порівняно з плацебо в пацієнтів із клінічною СН та без неї, незалежно від підтипу СН [42].

Дослідження показують перспективні переваги, зокрема покращання симптомів, контроль маси тіла та потенціал для підвищення фізичної здатності. Проте докази впливу семаглутиду на фізичну активність і роботу серця залишаються непереконливими, а його протизапальні ефекти потребують подальшого дослідження. Профіль безпечності виглядає сприятливим, причому побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими. Важливо підкреслити, що для підтвердження ролі семаглутиду в лікуванні СНзбФВ необхідні додаткові дослідження з більш тривалим спостереженням, прямим порівнянням та вивченням оптимального дозування та механізмів дії [43].

GLP-1RA сприяють зниженню маси тіла та покращують симптоми, пов'язані із СН, якість життя та функціональну здатність пацієнтів з ожирінням і СНзбФВ. Однак їх клінічна ефективність у пацієнтів без ожиріння з ЦД і СНзбФВ недостатньо вивчена.

Незважаючи на те, що надані рекомендації щодо використання GLP-1RA та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2i) як додаткової терапії для пацієнтів із ЦД і високим тягарем атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD), специфічність для використання GLP-1RA не визначена. Хоча було показано, що GLP-1RA зменшують події ASCVD, їх вплив на профілактику СН залишається незрозумілим. У більшості досліджень серцево-судинних результатів GLP-1RA не вивчали госпіталізацію, пов'язану із СН, як основний результат, залучали багато пацієнтів без СН на базовому рівні та не повідомляли про початкову фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [44]. Нещодавнє дослідження застосування семаглутиду для пацієнтів із СНзбФВ та ожирінням (STEP-HFrEF) вивчало роль семаглутиду, що приймається один раз на тиждень, у пацієнтів з ожирінням та СНзбФВ і продемонструвало значну втрату маси тіла з покращанням симптомів СН та функціонального стану [41]. Оскільки всі пацієнти в дослідженні STEP-HFrEF мали ожиріння і було відзначено значне зниження маси тіла під час випробувального періоду в групі семаглутиду, важко визначити, чи були спостережувані переваги в основному зумовлені втратою маси тіла чи багатовимірним метаболічним впливом GLP-1RA.

В іншому дослідженні залучено 84 990 пацієнтів (по 42 495 в групі). Пацієнти, які отримували GLP-1RA, мали меншу частоту випадків загострення СН, відвідування невідкладної допомоги та госпіталізацію з усіх причин порівняно з тими, хто не отримував GLP-1RA. Інші наслідки, зокрема гострий інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, ішемічний інсульт, легенева гіпертензія, високий рівень С-реактивного білка, гостре ураження нирок і потреба в замісній нирковій терапії, також виявляли значно рідше в групі GLP-1RA. Ці переваги зберігалися навіть серед пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2. Отже, застосування GLP-1RA пов'язане з покращанням серцево-судинних результатів у пацієнтів без ожиріння з ЦД 2-го типу та СНзбФВ і має додаткову користь навіть серед пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2i [24].

Агоністи GLP-1R знижують масу тіла, глікемію, артеріальний тиск, постпрандіальну ліпемію та запалення – ефекти, які можуть сприяти зменшенню серцево-судинних подій. Окремі CVOT

фази III агоністів GLP-1R наразі проводяться у людей із СНзбФВ та ожирінням. Механістично GLP-1R експресується на низьких рівнях у серці та судинній системі, що підвищує ймовірність того, що GLP-1 може мати пряму та непряму дію на серцево-судинну систему [10]. Дослідження серцево-судинних наслідків у осіб із ЦД 2-го типу демонструють, що агоністи GLP-1R знижують частоту нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту та серцево-судинної смерті. Канонічні GLP-1R, що експресуються на низьких рівнях у серці та кровоносних судинах, опосередковують основні серцево-судинні дії агоністів GLP-1R. Активація GLP-1R може опосередковано зменшити серцево-судинну захворюваність через зниження глікемії, артеріального тиску, запалення, постпрандіальної ліпемії та маси тіла. Агоністи GLP-1R підвищують частоту серцевих скорочень і можуть бути неефективними для осіб із тяжкою дисфункцією лівого шлуночка, зниженою фракцією викиду та/або в анамнезі повторної госпіталізації з приводу СН. Нові мультиагоністичні засоби на основі GLP-1 значно ефективніші, ніж старі агоністи GLP-1R щодо зниження маси тіла, але їхня безпечність потребує постійного контролю в осіб з ожирінням. Розуміння того, як сигналінг GLP-1R захищає серце та кровоносні судини, оптимізує терапевтичне використання та розробку терапії на основі GLP-1 наступного покоління з покращеною серцево-судинною безпечністю [45].

Лікування семаглутидом послаблювало порушення метаболізму глюкози та покращувало серцеву функцію у діабетичних мишей. Крім того, семаглутид зменшував окисний стрес та апоптоз в діабетичному серці. Після лікування GLP-1RA активувався шлях Sirt1/AMPK. Крім того, миші з діабетом показали знижену експресію Sx43 (GJA1, або конексин 43) в міокарді, що супроводжувалося змінами на електрокардіограмі, зокрема значно подовженими інтервалами RR, QRS, QT і QTc. Результати досліджень показали, що семаглутид захищає від окиснювального стресу й апоптозу в діабетичному серці, тим самим покращуючи серцеву функцію та електрофізіологічне ремоделювання в мишей з діабетичною кардіоміопатією, що може бути пов'язано з активацією шляху Sirt1/AMPK і відновленням експресії Sx43 [46].

Ожиріння є ключовим фактором у розвитку та прогресуванні як СНзбФВ, так і фібриляції передсердь (ФП). У програмі STEP-HEPHEF ФП спостерігалася майже в половині пацієнтів із СНзбФВ, пов'язаною з ожирінням, і асоціювалася з кількома ознаками більш вираженої СН. Лікування семаглутидом привело до значного зменшення симптомів, пов'язаних із СН, фізичних обмежень і збільшення фізичних навантажень, а також до зниження маси

тіла, рівнів С-реактивного білка і NT-proBNP в осіб із ФП та без неї, а також з різними типами ФП. Магнітуда опосередкованого семаглутидом зменшення симптомів і фізичних обмежень, пов'язаних із СН, була більш вираженою в пацієнтів із ФП порівняно з пацієнтами без ФП на початку дослідження [47].

Оскільки була потреба в нових варіантах лікування, то було розроблено і схвалено FDA тирзепатид, подвійний агоніст GLP-1/GIP для ЦД та ожиріння, що має значний потенціал. Однак його вплив на серце залишається недостатньо вивченим. У дослідженні використали мишачу модель із СНзбФВ, діету з високим вмістом жиру (HFD) і L-NAME (метиловий ефір N-нітро-1-аргініну), інгібітор синтази оксиду азоту, який викликає гіпертензію та діастолічну дисфункцію. Дані ехокардіографії показують, що тирзепатид поліпшує в мишей діастолічну функцію при СНзбФВ, індукованій HFD/L-NAME. Крім того, були проведені експерименти *in vitro* для визначення механістичних основ, зокрема маркерів запалення, маркерів кардіоміоцитів, таких як тропонін, і загальної мітохондріальної функції кардіоміоцитів. Це дослідження має на меті вивчити тирзепатид як новий терапевтичний варіант для СНзбФВ, усунувши значну прогалину в чинних стратегіях лікування СН [48].

Роль агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 при інших патологіях

Активація GLP-1R опосередковано посилює сенсibilізацію до інсуліну в печінці шляхом стимуляції PDK-1, Akt, протеїнкінази C і рецептора γ , активованого проліфератором пероксисом, які разом сприяють зменшенню стеатозу. Цей ефект доповнюється інгібуванням природних T-клітинкілерів і стимулюванням експресії протизапальних генів у поєднанні з пригніченням експресії профіброзних генів [49].

Значні доклінічні дані, підтверджені результатами клінічних випробувань, пов'язують терапію GLP-1RA зі зменшенням запалення печінки, стеатозу та фіброзу. Механістично дії GLP-1 на печінку переважно непрямі, оскільки гепатоцити, клітини Купфера та зірчасті клітини не експресують канонічні GLP-1R. GLP-1RA знижує апетит і масу тіла, зменшує постпрандіальну секрецію ліпопротеїнів, послаблює системне та тканинне запалення, дії, які можуть сприяти ослабленню метаболічної жирової хвороби печінки (MAFLD). Висуваються нові концепції дії GLP-1, які покращують здоров'я печінки, і надано докази того, що стійка активація GLP-1R у різних типах клітин пов'язана з контролем печінкового метаболізму глюкози та ліпідів, а також

зниженням експериментального та клінічного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Необхідно визначити терапевтичний потенціал GLP-1RA окремо, в комбінації з пептидними агоністами, або новими терапевтичними засобами на основі малих молекул у контексті потенційної ефективності та безпечності. Випробування, що тривають за участю людей з ожирінням, доповнять дані про безпечність GLP-1RA, а ключові дослідження, що проводяться за участю людей з НАСГ, визначать, чи є ліки на основі GLP-1 ефективними та безпечними методами лікування для людей з MAFLD [8].

Із ЦД 2-го типу та інсулінорезистентністю пов'язаний підвищений ризик запалення та нейродегенеративних захворювань, а отже, лікування, яке пом'якшує патологію ЦД 2-го типу, може також бути успішним у лікуванні нейрозапальної та нейродегенеративної патології. Препарати, що стимулюють GLP-1R, були пов'язані з протизапальними, нейротрофічними та нейропротекторними властивостями в доклінічних моделях нейродегенеративних розладів, є перспективними для лікування нейродегенеративних захворювань [9].

Також було показано, що Exendin-4 послаблює як психомоторну стимулювальну дію амфетаміну, так і корисні та звикальні властивості кокаїну. Агонізм GLP-1 здатний послабити вживання алкоголю, що вказує на можливість опосередкування цих ефектів за тією самою схемою, що контролює відповідь на психостимулятори [5].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я з обмеженими терапевтичними можливостями для зупинки або уповільнення її прогресування. В останні роки поширюється лікування на основі інкретинів як нових засобів для зниження рівня глюкози та маси тіла в контексті ЦД 2-го типу та ожиріння. Незважаючи на складний патогенез ХХН, нові дані свідчать про те, що терапія на основі GLP-1 може запропонувати додаткові переваги у збереженні функції нирок і покращанні артеріального тиску. Введення нативних GLP-1 і GLP-1RA на доклінічних моделях гризунів викликає збільшення натрійурезу, діурезу, ниркового кровотоку (RBF) і ШКФ. Ймовірно, GLP-1 і GLP-1RA викликають натрійурез опосередковано через передсердний натрійуретичний пептид (ANP). Доклінічні дані свідчать, що лікування GLP-1RA підвищує циркулюючі рівні ANP, що сприяє натрійурезу. Примітно, що подоцити в нирках експресують білки, що беруть участь у сигналіngu інсуліну, і гіперглікемія є основним фактором пошкодження подоцитів. Однак, незважаючи на відсутність GLP-1R у подоцитах, аналог GLP-1 покращують гломерулярну чутливість до інсуліну, знижують проникність гломерулярного

альбуміну та покращують поглинання альбуміну в проксимальних канальцях. Разом ці ефекти діють узгоджено, знижуючи альбумінурію [49].

У кількох масштабних дослідженнях з великою кількістю учасників (ELIXA, REWIND, AWARD-7, LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER-6 тощо) було продемонстровано зниження uACR (urine albumin-creatinine ratio) в учасників із ЦД 2-го типу з нещодавньою коронарною подією та мікро- або макроальбумінурією, зниження ризику складних наслідків хвороби нирок та термінальної стадії ниркової недостатності, стійке, понад 30 %, зниження eGFR, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та інші позитивні зміни [49, 50].

Сигнал GLP-1 є меседжем, що поширюється в багатьох тканинах, модулюючи широкий спектр процесів. Його системна дія та еволюційний консерватизм підкреслює критичну роль GLP-1 у нормальному фізіологічному функціонуванні організму. GLP-1 здатний потужно регулювати системи в діапазоні від гомеостазу глюкози до мотивованої поведінки [5].

У численних масштабних дослідженнях з великою кількістю учасників було переконливо доведено позитивний вплив агоністів GLP-1R на серцево-судинну систему. Хоча всі GLP-1RA стимулюють інсулін і пригнічують секрецію глюкагону залежно від глюкози, вони відрізняються за своєю структурою, що зумовлює відмінності у їх тривалості дії, дозуванні, рецептурі, побічних ефектах, зниженні рівня глюкози, втраті маси тіла та комплаєнсі. Засоби короткої дії мають більші коливання концентрації в плазмі, тоді як засоби більш тривалої дії мають більш постійний ефект. Період напіврозпаду молекули GLP-1 становить 2 хвилини. Ліксисенатид і ексенатид синтезуються за допомогою модифікації, яка подовжує їх період напіврозпаду до 2-4 годин. GLP-1RA короткої дії, як правило, мають більш виражений вплив на постпрандіальну гіперглікемію і спорожнення шлунка, але менший вплив на рівень глюкози натще, ніж GLP-1RA більш тривалої дії. Препарати тривалішої дії ліраглутид і пероральний семаглутид застосовують один раз на день, тоді як дулаглутид, ексенатид пролонгованого вивільнення та підшкірний семаглутид застосовують один раз на тиждень. Цукрознижувальна ефективність може бути найвищою для підшкірного семаглутиду, за яким слідують дулаглутид, ліраглутид і ексенатид. Точний механізм, за допомогою якого деякі з цих агентів знижують серцево-судинні результати, залишається неясним. Жодне пряме випробування не порівнювало вплив різних GLP-1RA на клінічні результати [24, 44].

Механізми впливу GLP-1RA на фізичну здатність і роботу серця не до кінця з'ясовані і потре-

бують вивчення надалі. Їх профіль безпечності виглядає сприятливим, а побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими. Важливо підкреслити, що для підтвердження ролі

GLP-1RA в лікуванні СНЗбФВ необхідні додаткові дослідження з більш тривалим спостереженням, прямим порівнянням та вивченням оптимального дозування та механізмів дії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір і аналіз літератури, написання статті, оформлення статті – А.С., Л.С., В.П.; редагування тексту – М.Т.

Література

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA*. 2023 Mar 14;329(10):827-38. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
2. Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat *Endokrynologia*. 2024;29(1):463-478. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-1.42>
3. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1810-1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>
4. Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(1):90-102. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102>
5. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:94-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
6. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
7. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016 Jul 12;24(1):15-30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>
8. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 Receptor-based Therapeutics for Metabolic Liver Disease. *Endocr Rev*. 2023 Jan 12;44(1):14-32. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac018>
9. Kopp KO, Gloffely EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res*. 2022 Dec;186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>
10. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev*. 2021 Mar 15;42(2):101-132. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa032>
11. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, Yabut JM, Seeley RJ, Brown TJ, Drucker DJ. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024 Jan 2;36(1):130-143.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.009>
12. McLean BA, Wong CK, Kabir MG, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 receptor Tie2+ cells are essential for the cardioprotective actions of liraglutide in mice with experimental myocardial infarction. *Mol Metab*. 2022;66:101641. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101641>
13. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127:4217-4227. <https://doi.org/10.1172/JCI94477>
14. Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med*. 2016;8:341ra76. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad3744>
15. Shah HS, Morieri ML, Marcovina SM, Sigal RJ, Gerstein HC, Wagner MJ, et al. Modulation of GLP-1 levels by a genetic variant that regulates the cardiovascular effects of intensive glycemic control in ACCORD. *Diabetes Care*. 2018;41:348-355. <https://doi.org/10.2337/dc17-1315>
16. Hylten-Cavallius L, Iepsen EW, Wewer Albrechtsen NJ, Svendstrup M, Lubberding AF, Hartmann B, Jespersen T, Linneberg A, Christiansen M, Vestergaard H, et al. Patients with long-QT syndrome caused by impaired hERG-encoded Kv11.1 potassium channel have exaggerated endocrine pancreatic and incretin function associated with reactive hypoglycemia. *Circulation*. 2017;135:1705-1719. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026264>
17. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819-837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
18. Dai C, Hang Y, Shostak A, Poffenberger G, Hart N, Prasad N, et al. Age-dependent human beta cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling. *J Clin Invest*. 2017;127:3835-3844. <https://doi.org/10.1172/JCI92074>
19. Williams EK, Chang RB, Strohlic DE, Umans BD, Lowell BB, Liberles SD. Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell*. 2016;166:209-221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.011>
20. Lynch L, Hogan AE, Duquette D, Lester C, Banks A, LeClair K, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy. *Cell Metab*. 2016;24:510-519. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
21. Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep*. 2017;21:1160-1168. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.011>
22. Somm E, Montandon SA, Loizides-Mangold U, Gaia N, Lazarevic V, De Vito C, et al. The GLP-1R agonist liraglutide limits hepatic lipotoxicity and inflammatory response in mice

- fed a methionine-choline deficient diet. *Transl Res.* 2021;227:75-88. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 24. Khadke S, Kumar A, Bhatti A, Dani SS, Al-Kindi S, Nasir K, et al. GLP-1 Receptor Agonist in Nonobese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2024 Dec 10;S1071-9164(24)00962-X. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.10.448>
 25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 26. Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic Stalemate in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e021120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021120>
 27. Verma S, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Inflammation in Obesity-Related HFpEF: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol.* 2024a Oct 22;84(17):1646-1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.028>
 28. Giblett JP, Axell RG, White PA, et al. Glucagon-like peptide-1-mediated cardioprotection does not reduce right ventricular stunning and cumulative ischemic dysfunction after coronary balloon occlusion. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(2):222-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.12.002>
 29. Bizino MB, Jazet IM, Westenberg JJM, van Eyk HJ, Paiman EHM, Smit JWA, et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* (2019) 18:55. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0905-2>
 30. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, et al. Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev.* (2020). 26:1151-8. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09936-w>
 31. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc.* (2020) 4:bvz042. <https://doi.org/10.1210/endo/bvz042>
 32. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial Fat Expansion in Diabetic and Obese Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction-A Specific HFpEF Phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 17;8:720690. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720690>
 33. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jul 16;84(3):247-257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.038>
 34. Sato R, von Haehling S. Targeting obesity for therapeutic intervention in heart failure patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2024 Jun;22(6):217-230. <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2363395>
 35. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
 36. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and prevention of stroke systematic review of cardiovascular outcome trials with meta-analysis. *Stroke.* 2020;51(2):666-669. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557>
 37. Hullon D, Subeh GK, Volkova Y, Janiec K, Trach A, Mnevets R. The role of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists in enhancing endothelial function: a potential avenue for improving heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Feb 7;24(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02607-w>
 38. Verma S, Butler J, Borlaug BA, Davies M, Kitzman DW, Shah SJ, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Efficacy of Semaglutide by Sex in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2024b Aug 27;84(9):773-785. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.001>
 39. Rehman A, Saidullah S, Asad M, Gondal UR, Ashraf A, Khan MF, et al. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *Clin Cardiol.* 2024 May;47(5):e24283. <https://doi.org/10.1002/clc.24283>
 40. Shah SJ, Sharma K, Borlaug BA, Butler J, Davies M, Kitzman DW, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. *Eur Heart J.* 2024 Sep 14;45(35):3254-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae322>
 41. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet.* 2024 Sep 7;404(10456):949-961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01643-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01643-X)
 42. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, Lingvay I, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2024 Aug 24;404(10454):773-786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01498-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01498-3)
 43. Olatunji G, Aderinto N, Kokori E, Ogieuhi IJ, Abraham IC, Olanisa O, et al. Can Semaglutide offer hope for patients with obesity-related heart failure? *Curr Probl Cardiol.* 2024 Sep;49(9):102697. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102697>
 44. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1205-1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
 45. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jul;20(7):463-474. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>
 46. Yan M, Lin K, Huang D, Li J, Qu X, Chen K. Semaglutide

- attenuates pathological electrophysiological remodeling in diabetic cardiomyopathy via restoring Cx43 expression. *Endocrine*. 2024 Jun;84(3):969-979. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03823-2>
47. Verma S, Butler J, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM Investigators. Atrial Fibrillation and Semaglutide Effects in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*. 2024c Oct 22;84(17):1603-1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.023>
48. Park JE, Thai PN, Ren L, Sarode G, Dilorenzo DA, Ferdous ZI, et al. BPS2025 - The first GIP/GLP-1 dual agonist, tirzepatide, in high-fat diet- and L-NAME-induced heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in a mouse model. *Biophys J*. 2025;124(3 Suppl):1620A. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2024.11.3196>
49. McFarlin BE, Duffin KL, Konkar A. Incretin and glucagon receptor polypharmacology in chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024 Jun 1;326(6):E747-E766. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00374.2023>
50. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZ, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103:772-781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus

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

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine

Antidiabetic agents with lipid-modulating effects, such as metformin, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonists, and SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors, which are able to induce EAT regression, may be particularly effective in treating cardiovascular disease in patients with diabetes and obesity. The direct effects of GLP-1 agonists and SGLT2i on HFpEF are currently in clinical trials. GLP-1 has long been recognized as a potent stimulator of insulin secretion and a key regulator of energy homeostasis. Over time, the list of physiological functions mediated by GLP-1 has expanded dramatically. The actions of GLP-1 to potentiate glucose-dependent insulin secretion and inhibit glucagon secretion in islet cells, minimizing hypoglycemia, have stimulated the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of T2DM. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) are peptide-based drugs used to lower blood glucose and body weight in people with T2DM and obesity. The demonstration that some GLP-1RAs reduce the incidence of major adverse cardiovascular events has increased interest in understanding GLP-1R-dependent mechanisms of action in the cardiovascular system. The beneficial effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the cardiovascular system have been convincingly demonstrated in numerous large-scale studies. Safety studies of GLP-1RAs for cardiovascular disease have demonstrated reductions in all-cause and cardiovascular mortality, as well as lower rates of major cardiovascular events, including stroke and myocardial infarction. The safety profile appears favorable.

Thus, GLP-1RAs promote weight loss and improve symptoms associated with HFpEF, quality of life, and exercise capacity in patients.

Key words: heart failure, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, diabetes, inflammation.

До відома авторів

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

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема 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: 4hvylia@gmail.com

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.