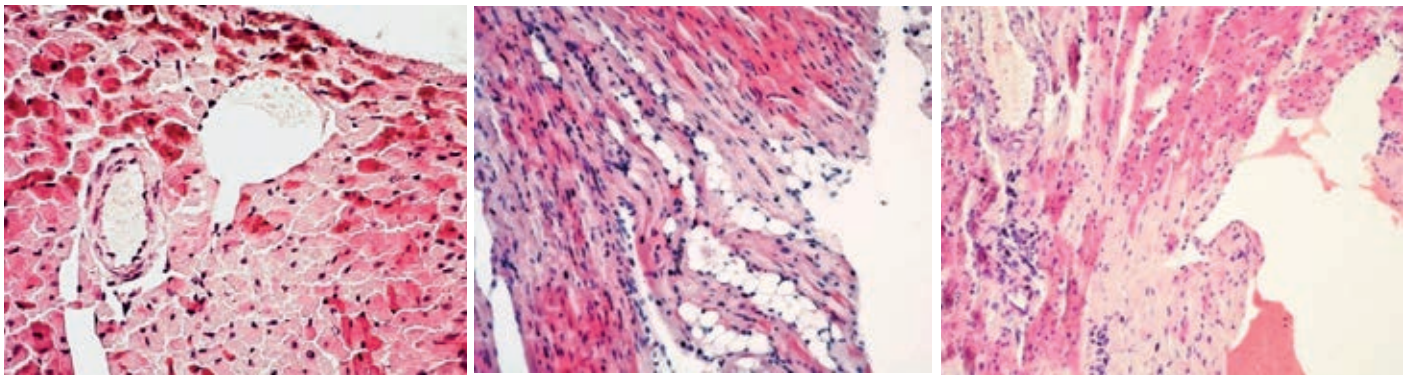


Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

- **Роль вихідних порушень коагуляції в розвитку кровотеч після ЧКВ із застосуванням механічної підтримки кровообігу**
The role of baseline coagulation disorders in the development of bleeding in patients after PCI with mechanical circulatory support
- **Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки в чоловіків з гіпертензією - носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофін-1**
Intracardiac hemodynamic parameters in male patients with hypertension carrying polymorphic variants of the cardiotrophin-1 gene
- **Морфологічна характеристика міокарда при змодельованому паркінсонізмі в мишей різних ліній**
Morphological characteristics of the myocardium in mice of different strains with an experimental model of parkinsonism



Структурні зміни міокарда в мишей різного генотипу з індукованою токсичною моделлю паркінсонізму



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»

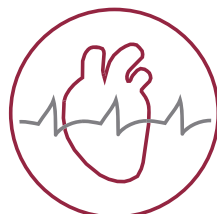
Том
Volume

32

Номер
Number

4

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: Я. М. Лутай

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)

Л. А. Міщенко (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. Ташук (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.: +380 (68) 866 88 44

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: 4hvyliа@gmail.com

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підготовлено до публікації 25.08.2025 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: Ya. M. Lutai

Editorial board:

K. M. Amosova (Kyiv)

I. P. Vakaliuk (Ivano-Frankivsk)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia)

M. M. Dolzhenko (Kyiv)

V. Ye. Dosenko (Kyiv)

I. M. Yemets (Kyiv)

O. J. Zharinov (Kyiv)

V. M. Zhebel (Vinnytsia)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

V. M. Kovalenko (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

M. I. Lutai (Kyiv)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

L.A. Mishchenko (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. Tselyuk (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: +380 (68) 866 88 44

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 August 25, 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

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки в чоловіків з есенціальною гіпертензією – носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофін-1

**В.М. Жебель, М.О. Матохнюк,
С.Є. Лозинський, Ю.П. Пашкова,
Л.М. Сурсаєва, О.К. Шевчук,
С.В. Франчук**

7 Intracardiac hemodynamic parameters in male patients with essential hypertension carrying polymorphic variants of the cardiotrophin-1 gene

**V.M. Zhebel, M.O. Matokhniuk,
S.E. Lozinsky, I.P. Pashkova, L.M. Sursaieva,
O.K. Shevchuk, S.V. Franchuk**

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Антизапальний ефект аторвастатину в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський

14 Anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease
M.I. Lutai, O.M. Lomakovsky

Роль вихідних порушень коагуляції в розвитку кровотеч у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після проведення черезшкірного коронарного втручання високого ризику із застосуванням механічної підтримки кровообігу

**Б.М. Тодуров, М.Б. Тодуров, Ю.С. Зубаха,
С.М. Судакевич, О.В. Зеленчук,
С.Р. Маруняк**

22 The role of baseline coagulation disorders in the development of bleeding in patients with coronary artery disease after high-risk percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support

**B.M. Todurov, M.B. Todurov, Y.S. Zubakha,
S.M. Sudakevych, O.V. Zelenchuk,
S.R. Maruniak**

Оцінювання якості життя та віддалених результатів після реваскуляризації основного стовбура лівої коронарної артерії в пацієнтів похилого віку

А.О. Максаков, С.М. Фуркало

29 Evaluation of quality of life and long-term outcomes following revascularization of the left main coronary artery in older adults

A.O. Maksakov, S.M. Furkalo

Серцева недостатність / Heart failure

Порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією

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

42 Comparison of the clinical and metabolic effects of hydrochlorothiazide and xipamide in resistance edematous syndrome in hospitalized patients with heart failure and concomitant renal dysfunction

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

Експериментальна кардіологія / Experimental cardiology

Морфологічна характеристика міокарда на фоні зміни вмісту імунних клітин у головному мозку при змодельованому паркінсонізмі в мишей різних ліній

І.Ф. Лабунець, П.П. Клименко, В.М. Кирик, Т.В. Довбинчук, Т.М. Пантелеймонова

50 Morphological characteristics of the myocardium against the background of the altered content of the immune cells in the brain in mice of different strains with experimental parkinsonism

I.F. Labunets, P.P. Klymenko, V.M. Kyryk, T.V. Dovbynchuk, T.M. Panteleymonova

Огляди / Reviews

Кліматичні зміни, забруднення повітря й артеріальна гіпертензія: шляхи профілактики

О.Б. Волошина, В.В. Бугерук, О.О. Абрагамович, О.Р. Дукова, І.С. Лисий

59 Climate change, air pollution and arterial hypertension: prevention strategies

O.B. Voloshyna, V.V. Buheruk, O.O. Abrahamovych, O.R. Dukova, I.S. Lysi

Інформація / Information

Інформація для авторів

67 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 **4hvyliа@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 авторові 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 авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

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

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

10. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

UDC 616.12-008.331.1-055.1:575.174

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.713>

Intracardiac hemodynamic parameters in male patients with essential hypertension carrying polymorphic variants of the cardiotrophin-1 gene

V.M. Zhebel, M.O. Matokhnyuk, S.E. Lozinsky, I.P. Pashkova,
L.M. Sursaieva, O.K. Shevchuk, S.V. Franchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The aim – improvement of diagnosing the intracardiac and systemic hemodynamic changes in male left ventricular hypertrophy (LVH) patients with underlying essential hypertension (EH) being carriers of polymorphic variants of the corresponding coding gene (rs8046707) using the cardiotrophin-1 (CT-1) biomarker.

Materials and methods. The study involved 70 male individuals without signs of cardiovascular pathology and LVH of other etiology, aged 48.81 ± 0.78 years, and 50 male LVH patients with underlying EH without signs of chronic heart failure, aged 50.62 ± 0.73 years. All study participants underwent a standard echocardiographic examination, blood serum CT-1 concentration enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and CT-1 gene polymorphism (rs8046707) test of venous blood samples by polymerase chain reaction.

Results. The CT-1 blood serum concentration in GG-genotype individuals without signs of cardiovascular pathology ($n=31$) was found to be lower than that in carriers of GA + AA genotypes ($n=39$), being equaled to 55.77 ± 2.53 pg/ml and 92.46 ± 1.54 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). The CT-1 blood plasma concentration in LVH subjects was significantly higher than in the control group patients, equaling 188.22 ± 7.95 pg/ml and 282.33 ± 11.52 pg/ml in GG males ($n=22$) and in GA + AA genotype carriers ($n=28$), respectively ($p < 0.001$). The Spearman rank correlation method was used to establish a correlation between blood plasma CT-1 concentration and echocardiography readings.

Conclusions. Stage II EH patients being carriers of CT-1 gene GA + AA genotypes demonstrated higher blood plasma CT-1 concentrations and correlation with echocardiography indicators. This fact suggests that changes in wall thickness and myocardial mass of EH II patients can be diagnosed using the above-mentioned marker as an additional ascertaining indicator.

Key words: left ventricular hypertrophy, essential hypertension, cardiotrophin-1.

Cardiovascular diseases are the number one cause of death worldwide. According to WHO estimates, 17.9 million people die annually of cardiovascular diseases, which accounts to 31 % of all lethal cases in the world [1–3]. According to the European Association of Cardiology, the worldwide EH prevalence among adults is about 30–45 %; the disease prevalence aggravates progressively with age and makes

about 60 % among people over 60 years old [5]. Left ventricular (LV) hypertrophy is the earliest cardiac EH complication and is known to be a major risk factor for the development of a number of the disease complications. A buildup of LV wall tension, caused, inter alia, by EH-driven cardiac load, stimulates myocyte hypertrophy, collagen and fibroblast formation, and, therefore, a myocardial remodeling with a disproportionate

Матохнюк Марина Олександрівна, асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
ORCID ID: 0000-0001-5968-0512
E-mail: marina.s.a8604@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 25 червня 2025 року

Matokhnyuk Maryna, Ph.D., Teaching Assistant of Internal Medicine, Faculty of Medicine №2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5968-0512
E-mail: marina.s.a8604@gmail.com

Received on 25.06.2025

growth of fibrous tissue [1, 3–5]. Since LVH development is associated with degenerative changes in cardiac myocytes and abnormal accumulation of collagen in the interstitium, new biomarkers of such processes are urgently needed. For example, the research community has paid much attention to cardiotrophin-1 (CT-1), a member of the interleukin-6 (IL-6) cytokine superfamily, in recent years. The latter is considered one of the key regulators of cardiomyocyte hypertrophy and hyperplasia. CT-1 also influences the intensity of apoptosis and myocardium sensitivity to ischemia [6–8]. Therefore, CT-1 peptide, which is produced by cardiomyocytes and fibroblasts of the heart under conditions of biomechanical stress, can be considered a possible biomarker for early LVH diagnosis under the conditions of impossible instrumental tests and during screening of such pathological conditions even prior to the development of clinical changes.

MATERIALS AND METHODS

The study included 120 men from the Podillia region (Ukraine). The control group consisted of 70 men without clinical signs of cardiovascular disease at the time of the study. The main group included 50 men diagnosed with LVH secondary to EH.

At the time of screening, EH patient groups included LVH subjects without clinical signs of chronic heart failure. For example, the criteria for exclusion from the study included the confirmed secondary nature of arterial hypertension, endocrine diseases, blood system diseases, chronic obstructive pulmonary disease, significant impairment of kidney function (CKD – EPI glomerular filtration rate less than 60 ml/min), liver dysfunction, data from anamnesis and documents about a history of EH complications (myocardial infarction, acute cerebrovascular accident(s)), clinically significant symptoms (stable cardiac angina of

II–IV functional classes) or unstable forms of coronary heart disease, anamnestic indications of coronary heart disease, the development of which preceded the EH onset. All patients were observed from December 2017 to July 2018 and hospitalized in the Vinnytsia Regional Specialized Clinical Dispensary of Radiation Protection of the Ministry of Health of Ukraine and the Military Medical Clinical Center of the Central Region of the Air Force of Ukraine.

The study protocol was approved by the local ethics committee. Each participant of the study gave the informed consent to participate in the study. All study subjects underwent the Doppler echocardiography examination under the standard protocol. Hypertrophy of the left ventricle was diagnosed according to echocardiography results, including left ventricular myocardial mass index (LVMI) reduced to a height^{2.7}, if the index was higher than 50 g/m^{2.7}. Left ventricular remodeling classification was based on the criteria recommended by the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, as well as on national Ukrainian clinical protocols for hypertension diagnosis and treatment (Ministry of Health of Ukraine, 2024). The ECG was performed according to the generally accepted method in 12 standard leads. Blood pressure was measured in accordance with the recommendations of WHO, ESC/ESH, ACC/AHA experts, and Guidelines for Management of Arterial Hypertension (2018–2024). Body mass index (BMI) was calculated using the Quetelet formula (BMI = body weight (kg) / height (m)²) and obesity was classified according to WHO recommendations (Table 1). All patients received standard antihypertensive therapy in accordance with the Unified Clinical Protocol of Medical Care for Arterial Hypertension approved by the Ministry of Health of Ukraine, as well as the clinical guidelines of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC).

Table 1
Clinical and anthropometric characteristics of the study participants

| Parameter | Control Group Men (n=70) | Men with Grade II EH (n=50) |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Age, years | 48.81±0.78 | 50.62±0.73 |
| Body weight, kg | 78.16±1.32 | 81.12±1.51 |
| BMI, kg/m ² | 25.23±0.31 | 25.94±0.29 |
| GFR, ml/min/1.73 ² | 110.60±2.47 | 104.80±2.59 |
| SAP, mm Hg | 120.9±1.0 | 160.00±1.67 |
| DAP, mm Hg | 78.86±0.90 | 97.80±0.90 |
| Duration of EH, years | — | 8.70±0.60 |

EH – essential hypertension; BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate (estimated by CKD-EPI); SAP – systolic arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure.

Table 2

Indicators of the structure and function of the myocardium and systemic hemodynamics in Stage II EH male patients, carriers of polymorphic variants of the CT-1 gene ($M \pm m$)

| Description | Control group males (n=70) | | Stage II EH males (n=50) | | R |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|---|
| | Genotype GG (n=31) | Genotypes GA+AA (n=39) | Genotype GG (n=22) | Genotypes GA+AA (n=28) | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| PWT, cm | 0.92±0.01 | 0.95±0.01 | 1.16±0.02 | 1.29±0.02 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* , P_{4-3}^* |
| SWT, cm | 0.93±0.01 | 0.94±0.01 | 1.19±0.02 | 1.25±0.02 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* , P_{4-3}^* |
| RWT, RU | 0.40±0.01 | 0.41±0.01 | 0.480±0.008 | 0.500±0.007 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* , P_{4-3}^* |
| LVMI, g/m ^{2.7} | 36.76±2.75 | 38.68±2.43 | 62.0±0.9 | 64.25±0.70 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* , P_{4-3}^* |
| EF, % | 64.68±1.16 | 63.21±1.11 | 61.25±1.55 | 58.53±0.97 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{4-2}^* |
| LA, cm | 3.24±0.09 | 3.38±0.07 | 3.78±0.09 | 4.19±0.07 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{4-2}^* , P_{4-3}^* |
| SAP, Hg mm | 121.42±1.54 | 120.7±1.3 | 161.42±2.12 | 163.91±1.33 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* |
| DAP, Hg mm | 75.80±1.27 | 77.84±1.28 | 98.77±1.46 | 101.1±0.9 | P_{3-1}^* , P_{4-1}^* , P_{3-2}^* , P_{4-2}^* |
| HR, bpm | 67.00±1.22 | 69.03±1.25 | 76.31±1.91 | 77.88±1.48 | P_{4-1}^* , P_{4-2}^* , P_{3-1}^* , P_{3-2}^* |

Note: the difference is considered statistically reliable * if $p < 0.05$; PWT – posterior wall thickness; SWT – septal wall thickness; RWT – relative wall thickness; LVMI – left ventricular mass index (g/m^{2.7}); EF – ejection fraction; LA – left atrial size; SAP – systolic arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure; HR – heart rate.

To establish the cardiotrophin-1 gene polymorphism (rs8046707), we took DNA samples from the peripheral blood using a set of reagents for isolating genomic DNA from whole blood by polymerase chain reaction. Genotyping of the CT-1 gene was carried out jointly with specialists of the Research Institute of Genetic and Immunological Pathology Studies and Pharmacogenetics of the Ukrainian Medical and Stomatological Academy (Poltava, Head – O. Shlykova). CT-1 blood serum concentration was measured using an enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) method.

All obtained data were subjected to mathematical processing on a personal computer using the standard statistical package Statistica 17.0. Microsoft Excel was used for initial preparation of tables and intermediate calculations. Values are reported as mean \pm standard deviation or as a percentage. Appropriate statistical methods were used to assess differences between groups of patients: Student's t-test, Spearman's correlation, Mann – Whitney U-test. If normality was not confirmed, the Mann – Whitney U test was used. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Previously, we published the frequency variant of gene CT-1 genotypes distribution (rs8046707) [10]. It

was established that males without signs of cardiovascular pathology had the frequency of GG genotype of CT-1 gene (n=31) and a pool of GA + AA genotypes (n=39) equal to 44.29 and 55.71 %, respectively. The frequency distribution of CT-1 gene genotypes in LVH male patients with underlying EH for GG (n=22) and GA + AA genotype carriers (n=28) was 44.00 % and 56.00 %, respectively.

We found that structural and functional myocardium indicators in subjects of the control group were within the generally accepted normative readings for this age group [6]. The ECG data of Stage II EH patients suggested higher structural and functional myocardium indicators, such as end diastolic dimension (EDD), end systolic dimension (ESD), end diastolic volume index (EDV), end systolic volume index (ESV), cardiac index (CI), thickness of the back wall of the left ventricle (PWT), thickness of the interventricular septum (SWT), and LVMI, compared to that in the control group subjects ($p < 0.05$) (Table 2).

The analysis of the LV systolic function established that the value of the LV ejection fraction (EF) was statistically significantly higher in the subjects of the control group ($p < 0.001$). EH II patients had statistically significantly higher readings of both systolic and diastolic blood pressure and heart rate compared to the control group subjects ($p < 0.001$).

Statistical analysis of the LV geometric pattern distribution in Stage II EH male patients showed that

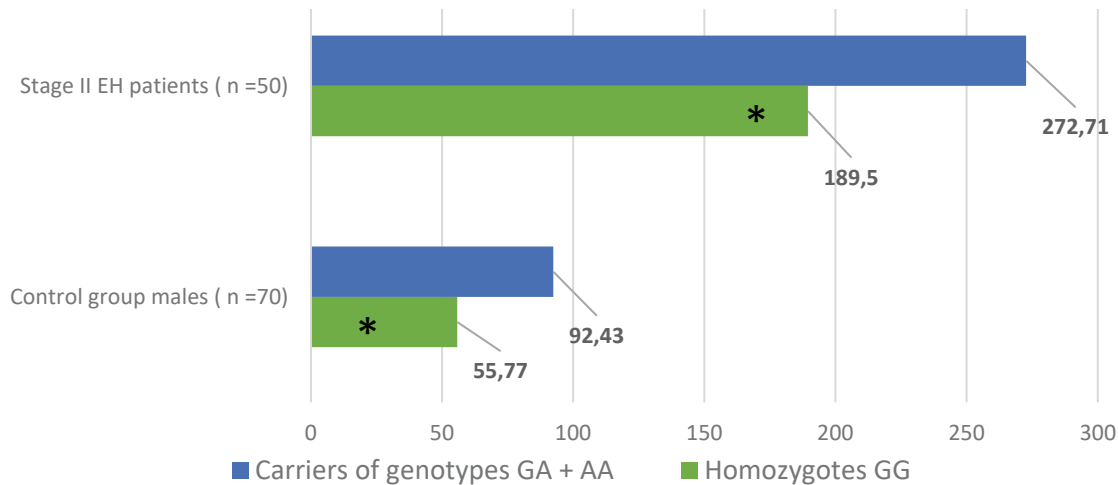


Figure. Blood plasma cardiostrophin-1 concentration in the control group males, Stage II EH patients and carriers of various variants of the CT-1 gene, pg/ml. Note: the difference is considered statistically reliable ($p < 0.001$) when compared with: * – GG genotype of the CT-1 gene within the group.

concentric and eccentric LVH occurred in 38 (76 %) and 12 (24 %) individuals, respectively ($p < 0.05$).

The next stage of the study involved the analysis of intracardiac and systemic hemodynamics in carriers of various variants of CT-1 gene. Stage II EH genotype GA + AA carriers had statistically significantly higher LV wall parameters, such as PWT, SWT, relative wall thickness (RWT) and left atrial size (LA), than those of genotype GG males ($p < 0.05$) (Table 1). According to the obtained data, Stage II EH patients had CT-1 blood serum concentration significantly higher than this in the control group males ($p < 0.05$). The highest peptide concentration was determined in Stage II EH carriers of CT-1 genotypes GA + AA ($p < 0.05$) (Figure).

We used the Spearman's rank correlation, which indicates a possible statistically significant relationship between two variables, to measure a correlation between blood plasma CT-1 concentration and parameters of intracardiac and systemic hemodynamics in male subjects. Stage II CT-1 blood serum concentration in EH males demonstrated a statistically significant correlation with parameters of wall thickness and myocardial mass, such as PWT, SWT, RWT, LVMI, and DT (Table 3).

While analyzing the correlation between hemodynamic indicators and CT-1 concentration in Stage II EH patients, carriers of polymorphic variants of the CT-1 gene, a weak positive correlation with such indicators as PWT, SWT, RWT, and LVMI in GA + AA genotype carriers was determined (Table 4).

Study of the frequency of LV hypertrophy type distribution in EH patients, carriers of different CT-1 gene genotypes, showed concentric and eccentric LVH in 16 (72.73 %) and 6 (27.27 %) GG genotype male carriers, respectively ($p < 0.05$), while male genotype GA + AA carriers had concentric and eccentric LVH in

Table 3

Correlative indices of blood plasma CT-1 and indicators of intracardiac and systemic hemodynamics in EH male patients (Spearman's rank correlation)

| Description | CT-1 concentration | |
|--------------------------|--|--------|
| | Male patients with uncomplicated EH (n=50) | |
| | R | P |
| PWT, cm | +0.42 | <0.05 |
| SWT, cm | +0.30 | <0.05 |
| RWT, RU | +0.33 | <0.05 |
| LVMI, g/m ^{2.7} | +0.36 | <0.001 |
| EF, % | -0.27 | >0.05 |
| DT, ms | +0.38 | <0.05 |
| E/A, RU | -0.028 | >0.05 |
| E/E', RU | +0.017 | >0.05 |
| IVRT, ms | +0.11 | >0.05 |
| LA, cm | +0.15 | >0.05 |
| SAP, Hg mm | +0.20 | >0.05 |
| DAP, Hg mm | +0.20 | >0.05 |
| HR, bpm | -0.025 | >0.05 |

R – Spearman correlation coefficient; PWT – posterior wall thickness (cm); SWT – septal wall thickness (cm); RWT – relative wall thickness (relative units); LVMI – left ventricular mass index (g/m^{2.7}); EF – ejection fraction (%); DT – deceleration time of early diastolic filling (ms); E/A – ratio of early (E) to late (A) diastolic transmitral flow velocities (relative units); E/E' – ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (relative units); IVRT – isovolumic relaxation time (ms); LA – left atrial size (cm); SAP – systolic arterial pressure (mmHg); DAP – diastolic arterial pressure (mmHg); HR – heart rate (beats per minute, bpm).

Table 4

Correlation between blood plasma CT-1 concentration and indicators of intracardiac and systemic hemodynamics in male EH patients, carriers of polymorphic variants of the CT-1 gene (Spearman's rank correlation)

| Description | CT-1 concentration | | | |
|--------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-------|
| | Homozygotes GG (n=22) | | Genotype GA + AA carriers (n=28) | |
| | R | p | R | p |
| PWT, cm | +0.02 | <0.05 | +0.42 | <0.05 |
| SWT, cm | +0.18 | >0.05 | +0.30 | <0.05 |
| RWT, RU | +0.23 | >0.05 | +0.33 | <0.05 |
| LVMI, g/m ^{2.7} | +0.16 | <0.05 | +0.36 | <0.05 |
| EF, % | -0.31 | >0.05 | -0.23 | >0.05 |
| DT, ms | +0, 31 | >0.05 | +0.26 | >0.05 |
| E/A, RU | -0.0 1 | >0.05 | -0.0 4 | >0.05 |
| E/E', RU | +0.0 5 | >0.05 | +0.0 7 | >0.05 |
| IVRT, ms | +0.21 | >0.05 | +0, 12 | >0.05 |
| LA, cm | +0.35 | >0.05 | +0.15 | >0.05 |
| SAP, Hg mm | +0.40 | >0.05 | +0.13 | >0.05 |
| DAP, Hg mm | +0.10 | >0.05 | +0.21 | >0.05 |
| HR, bpm | -0.032 | >0.05 | -0.13 | >0.05 |

R – Spearman correlation coefficient; PWT – posterior wall thickness (cm); SWT – septal wall thickness (cm); RWT – relative wall thickness (relative units); LVMI – left ventricular mass index (g/m^{2.7}); EF – ejection fraction (%); DT – deceleration time of early diastolic filling (ms); E/A – ratio of early (E) to late (A) diastolic transmitral flow velocities (relative units); E/E' – ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (relative units); IVRT – isovolumic relaxation time (ms); LA – left atrial size (cm); SAP – systolic arterial pressure (mmHg); DAP – diastolic arterial pressure (mmHg); HR – heart rate (beats per minute, bpm).

22 (78.57 %) and 6 (21.43 %), respectively ($p < 0.05$). This is an important finding because, according to a number of studies, concentric LVH coronary complications occur more often than systolic dysfunction, which means an unfavorable prognosis for patients [2].

DISCUSSION

It is known, that not only demographic, neuroendocrine, but also genetic factors play a significant role in LVH development and progression. It was established that Stage II EH patients had higher registration frequency of CT-1 genotype GA + AA carriers (rs8046707) than GG homozygotes ($p < 0.05$) [8]. Such regularity was discovered by scientists S.Z. Lutz, O. Franck et al. in the German population, as GA genotype turned out to be the most common among Germans [9, 10]. In both German and Ukrainian populations, the AA genotype is rare one. Although CT-1 protein is normally found in liver, adipose tissue, and the respiratory system, it mainly influences the heart as it is synthesized by the myocar-

dium. As mentioned above, CT-1 peptide is produced by cardiomyocytes and cardiac fibroblasts under the conditions of biomechanical stress and under the influence of humoral factors. Moreover, this peptide has pronounced hypertrophic, hyperplastic and antiapoptotic effects. It is produced to protect the myocardium by triggering cell proliferation and survival, exerts its hemodynamic effects and endocrine properties, and finally makes the heart prepared for pathological conditions. In fact, it induces myocyte hypertrophy and collagen synthesis [11–13]. According to data received from male patients with uncomplicated EH, the highest peptide concentration was found in Stage II EH subjects being genotype GA + AA carriers ($p < 0.05$). This finding became the basis for the analysis of structural and functional indicators of the myocardium in male 40–60 – year old Podillia inhabitants.

The Spearman's rank correlation revealed a relationship between blood plasma CT-1 concentration and parameters of intracardiac and systemic hemodynamics in male subjects. We established a positive correlation of blood plasma CT-1 concentration with LV

parameters (end-systolic size, PWT, end-diastolic and end-systolic volume index, left ventricular myocardial mass index). Also, a correlation with LV indicators was found in genotype GA + AA male carriers. That means that even minor changes in the structure of the heart are reflected to some extent in the blood plasma CT-1 concentration. According to the literature, CT-1 blood plasma concentration is positively correlated with an increase in the mass of the myocardium of the left ventricle and elevates in LVH-diagnosed essential hypertension patients [14–16]. Considering the fact that CT-1 blood serum concentration reflects a number of different processes in cardiomyocytes and connective tissue of the heart during the development of LVH of multiple etiology [9], we believe that this biomarker can become an additional diagnostic indicator of hypertrophic changes in the myocardium.

There is no conflict of interest.

Author contributions: research concept and design – V.Z., S.L., S.F.; collection and/or assembly of data – I.P., L.S., O.S.; data analysis and interpretation – S.L., M.M., I.P., S.F.; writing the article, final approval of the article – V.Z., M.M.

References

- Abdul-Ghani M, Suen C, Jiang B, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. *Cell Res.* 2017 Oct;27(10):1195-1215. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.87>
- Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32491466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491466/>
- Jekell A, Nilsson PM, Kahan T. Treatment of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Pharm Des.* 2018;24(37):4391-6. <https://doi.org/10.2174/1381612825666181203092918>
- Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittala V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv.* 2020 Jan-Feb;38:107343. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.010>
- Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2023;29(10):1412-51. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.07.006>
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Watanabe T, Konii H, Sato K. Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J.* 2018;1(1):94-105. <https://doi.org/10.3390/j1010010>
- Matokhniuk MO, Limanskiy OV, Maiko OV, Zhebel V, Shevchuk OK, Palii IK. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy – cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension. *Wiad Lek.* 2021;74(2):273-7. <https://doi.org/10.36740/WLek202102126>
- Lutz SZ, Franck O, Böhm A, Machann J, Schick F, Machicao F, et al. Common genetic variation in the human CTF1 locus, encoding cardiotrophin-1, determines insulin sensitivity. *PLoS One.* 2014 Jul 15;9(7):e100391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100391>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Monserrat L, Lypez B, González A, Hermida M, Fernández X, Ortiz M, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(2):177-83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq400>
- Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014 Sep;16(9):686-92. <https://doi.org/10.1111/jch.12376>
- Matokhnyuk MO, Palagniuk HO, Franchuk SV, Zhebel VM. Cardiotrophin-1 as a possible marker of myocardial remodeling in patients with essential hypertension, carrying polymorphic variants of the coding gene. *UJC [Internet].* 2022 Sep 19 [cited 2024 May 27];29(3-4):30-5. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.3035>
- Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, Lypez B, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension.* 2019 Mar;73(3):602-11. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874>

CONCLUSIONS

1. Left ventricular hypertrophy patients with underlying essential hypertension without clinical signs of chronic heart failure have statistically higher cardiotrophin-1 blood serum concentration compared to individuals without any cardiovascular pathology.

2. Left ventricular hypertrophy male patients, cardiotrophin-1 genotype GA + AA carriers, have statistically higher cardiotrophin-1 concentration.

3. Correlations between blood plasma cardiotrophin-1 concentration and indicators of intracardiac hemodynamics suggest changes in wall thickness and myocardial mass of stage II essential hypertension patients, which are signs of cardiac remodeling in the early stages of the disease.

15. Vlahodimitris I, Karangelis D, Moschaki M, Moysakis I, Christodoulou KC, Perrea DN, et al. Cardiotrophin-1 in Asymptomatic Hypertensive Patients With Mild Diastolic Dysfunction: Potential Prognostic Value in Early Stages of Hypertensive Heart Disease. *Cureus*. 2023 Oct 5;15(10):e46516. <https://doi.org/10.7759/cureus.46516>
16. Sharif S, Saleem A, Naz S, Rashid F, Iqtedar M, Kaleem A, et al. Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. *Balkan J Med Genet*. 2021 Jul 27;24(1):21-6. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0008>

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки в чоловіків з есенціальною гіпертензією – носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофін-1

В.М. Жебель, М.О. Матохнюк, С.Є. Лозинський, Ю.П. Пашкова, Л.М. Сурсаєва, О.К. Шевчук, С.В. Франчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета роботи – поліпшити діагностику особливостей параметрів внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки при розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у чоловіків з есенціальною гіпертензією (ЕГ) за допомогою біомаркера кардіотрофін-1 (СТ-1) при носійстві поліморфних варіантів відповідного кодувального гена (rs8046707).

Матеріали і методи. Обстежено 70 чоловіків без ознак серцево-судинної патології та ГЛШ іншої етіології віком (48,81±0,78) року та 50 чоловіків із ГЛШ унаслідок ЕГ без ознак хронічної серцевої недостатності віком (50,62±0,73) року. Усім учасникам дослідження проводили стандартне ехокардіографічне обстеження, визначали концентрацію СТ-1 у плазмі крові методом імуноферментного аналізу та визначали поліморфізм (rs8046707) гена СТ-1 у зразках венозної крові методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Концентрація СТ-1 у плазмі крові в осіб без ознак серцево-судинної патології гомозигот GG нижча, ніж у носіїв генотипів GA + AA: (55,77±2,53) пг/мл (n=31) проти (92,46±1,54) пг/мл (n=39) (p<0,001). Рівень СТ-1 у плазмі крові у представників із ГЛШ значущо вищий, ніж у контрольній групі: у чоловіків із генотипом GG – (188,22±7,95) пг/мл (n=22); у носіїв генотипів GA + AA – (282,33±11,52) пг/мл (n=28) (p<0,001). Методом рангової кореляції за Спірменом виявлено кореляцію між концентрацією СТ-1 у плазмі крові та показниками ехокардіографії.

Висновки. У хворих з ЕГ II стадії – носіїв генотипів GA AA гена СТ-1 виявлено вищі рівні концентрації СТ-1 у плазмі крові та кореляційні зв'язки з показниками ехокардіографії. Це свідчить про те, що зміни товщини стінки та маси міокарда у пацієнтів з ЕГ II можуть бути діагностовані із застосуванням зазначеного маркера як додаткового показника.

Ключові слова: гіпертрофія лівого шлуночка, есенціальна гіпертензія, кардіотрофін-1.

УДК 616-085+615.276.3:616-05.4-002

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.1421>

Антизапальний ефект аторвастатину в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський

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

Мета роботи – оцінити вплив аторвастатину на медіатори системного запалення порівняно з його ліпідознижувальним ефектом у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали і методи. Обстежено 54 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас) до та після лікування аторвастатином протягом 2 місяців у дозі 20 мг на добу. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, без дисліпідемії та ознак системного запалення. Імунологічні та біохімічні показники досліджували в периферійній крові, взятій натще.

Результати. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу за 2 місяці лікування зменшує системне запалення та дисліпідемію в пацієнтів зі стабільною ІХС. При помірному зниженні рівня холестерину (менше ніж 1,85 ммоль/л) порівняно з його значним зниженням (більше ніж 1,85 ммоль/л) різниця рівнів медіаторів системного запалення в супернатанті мононуклеарів крові становила: ФНП- α – -60 ($p < 0,05$) та -18 %, ІЛ-6 – -48 та $+38$ %, ІЛ-8 – -36 ($p < 0,05$) та $+4$ %, ІЛ-10 – -88 ($p < 0,05$) та -65 %, С-РБ у сироватці крові – -26 та $+5$ %. При помірно та значно підвищеному початковому рівні прозапальних факторів їх різниця під впливом аторвастатину становила відповідно: ФНП- α – -9 та -74 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 – -18 та $+6$ %, ІЛ-8 $+5$ та -12 % ($p < 0,05$), ІЛ-10 – $+10$ та -88 % ($p < 0,05$), С-РБ – $+46$ ($p < 0,05$) та -41 % ($p < 0,05$).

Висновки. Прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу впродовж 2 місяців зменшував системне запалення у хворих на стабільну ІХС. Вплив аторвастатину на фактори імунного запалення (С-РБ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8) прямо залежав від вихідного рівня фактора. Чим більше порушений рівень показника відносно контролю, тим більш вираженим був ефект аторвастатину ($R=0,32-0,77$; $p=0,04-0,00001$). Лікування аторвастатином асоціювалося зі зниженням підвищеного рівня протизапального ІЛ-10, але не впливало на його нормальний рівень у крові. Протизапальний ефект аторвастатину не був пов'язаний зі ступенем зниження загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів крові.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, системне запалення, дисліпідемія, статини.

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) залишаються основною причиною захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Існують переконливі докази того, що високі концентрації в крові холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) сприяють виникненню і прогресуванню атеросклерозу. Зниження

рівня цього ліпопротеїну, навпаки, зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [2]. Незважаючи на рутинне використання ліпідознижувальної терапії, пацієнти з АССЗ мають значний ризик повторних серцево-судинних подій. Так, у 30 % людей протягом десятиліття виникає серйозна несприятлива серцево-судинна подія [3]. Крім

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 червня 2025 року

© М.І. Лутай, О.М. Ломаковський, 2025

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 04.06.2025

традиційних факторів ризику, в нинішній час рушійною силою прогресування атеросклеротичного захворювання та дестабілізації атеросклеротичних бляшок визнано системне низькоінтенсивне запалення. Системне запалення низького ступеня може частково пояснювати невирішений залишковий ризик атеротромботичних подій у хворих з АССЗ [4]. Цілеспрямоване протизапальне фармакологічне лікування знижує частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда або хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) [5]. Хворі, які приймали ліпідознижувальну терапію, мали нижчі рівні С-реактивного білка (С-РБ), що відповідає продемонстрованим ефектам цієї терапії у зниженні запалення [6].

Дослідження показали, що статини ефективні щодо профілактики серцево-судинних подій не лише завдяки ліпідознижувальному ефекту, а й також завдяки їхнім протизапальним властивостям [7]. Дослідження з візуалізацією продемонстрували, що статини зменшують запалення в атеросклеротичних бляшках, що виражається у зменшенні некротичного ядра та об'єму бляшки, незалежно від змін рівнів ХС ЛПНЩ [8]. Водночас терапія аторвастатином не виявляла холестерин-незалежного впливу на запалення при атеросклеротичних ураженнях у мишей [9]. Показано також, що терапія статинами зменшує прогресування коронарного атеросклерозу у хворих на ІХС незалежно від вихідних рівнів С-РБ [10]. Встановлено зниження рівня С-РБ при лікуванні статинами, але не виявлено жодного впливу статинів на рівні інтерлейкіну(ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [11]. Розуміння перехресних взаємодій запалення, атерогенезу та ІХС вкрай необхідне для поліпшення прогнозування ризику, розроблення цільових протизапальних методів лікування та покращення клінічних результатів у пацієнтів з ІХС.

Мета роботи – оцінити вплив аторвастатину на медіатори системного запалення порівняно з його ліпідознижувальним ефектом у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні обстежено 54 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас), середній вік – 56 (49–62) років, до та після 2 місяців лікування аторвастатином (Аторис, КРКА) 20 мг на добу. Діагноз стабільної стенокардії напруження визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів за даними незмінних клінічних проявів типової стенокардії впродовж останніх двох місяців, позитивного

результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Контрольну групу становили 30 пацієнтів, середній вік – 49 (45–53) років, з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, відсутністю синдрому стенокардії, негативним результатом навантажувальних проб, без дисліпідемії й ознак системного запалення.

Середньоінтенсивну дозу аторвастатину 20 мг на добу використовували в дослідженні Ch. Wanner та співавторів [12], у дослідженні INSPIRATION-S [13]. Аторвастатин у дозі 10 мг на добу застосовували в дослідженнях ASCOT-LLA [14], CARDS [15]. Дозу аторвастатину 20 мг на добу вважали достатньою для зіставлення протизапального та ліпідознижувального ефектів.

Критеріями вилучення з дослідження були наявність запальних процесів, інфекційних, онкологічних та ревматичних захворювань, хронічної серцевої недостатності ІБ–ІІІ стадії, ниркової або печінкової недостатності, алергійних захворювань, хвороб крові, нещодавніх травм, операцій та інвазивних втручань.

Імунологічні показники досліджували в периферійній крові, взятій натще. Рівні високочутливого С-РБ (вч С-РБ) у сироватці крові, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин (змішана культивування моноцитів та лімфоцитів) (с/н МН) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному фотоелектричному аналізаторі iEMS (LabSystems, Фінляндія).

Вміст ХС, тригліцеридів (ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів – методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором виробництва Cormey (Польща). Вміст ХС ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за відповідними формулами.

Результати обробляли на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу Statistica. Порівняння груп за досліджуваними показниками проводили з використанням непараметричних методів статистики. Дані представлені як медіана (Me) та інтерквартильний інтервал (значення 25-го та 75-го процентиля). 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 порівнянні двох пов'язаних між собою груп за кількісною ознакою використо-

Таблиця 1

Вплив аторвастатину на фактори імунного запалення при незначному та значному зниженні рівня загального холестерину крові у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (Me)

| Показник | С-РБ, мг/л | | ФНП-α, пг/мл | | ІЛ-6, пг/мл | | ІЛ-8, пг/мл | | ІЛ-10, пг/мл | | |
|---------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | |
| Контроль | 1,5 | | 56 | | 935 | | 885 | | 129 | | |
| Δ ХС < 1,85 ммоль/л | 1 | 4,6 | 3,4 -26 % | 215 | 85* -60 % | 2200 | 1140 -48 % | 3240 | 2080* -36 % | 1320 | 155* -88 % |
| Δ ХС > 1,85 ммоль/л | 2 | 3,9 | 4,1 +5 % | 180 | 147 -18 % | 3160 | 4345 +38 % | 2680 | 2777 +4 % | 290 | 100 -65 % |
| P ₁₋₂ | | 0,42 | | 0,54 | | 0,24 | | 0,05 | | 0,01 | |

* – різниця статистично значуща після лікування (p<0,05). С-РБ – С-реактивний білок; ФНП-α – фактор некрозу пухлин α; ІЛ – інтерлейкін; ХС – холестерин.

ували критерій Вілкоксона для парних порівнянь. 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі ІХС, сприяючи запаленню [16]. Оцінка дії аторвастатину на фактори запалення в загальній групі виявила значуще зниження в с/н МН прозапальних ІЛ-8 з 2940 (1840–3420) до 2315 (1720–3250) пг/мл (на 21 %; p=0,005), ФНП-α – з 200 (98–460) до 92 (64–214) пг/мл (на 54 %; p=0,046), протизапального ІЛ-10 – з 741 (60–1350) до 152 (22–740) пг/мл (на 79 %; p=0,001). Незмінними залишилися рівні ІЛ-6 – 2717 (1400–4630) та 2900 (563–4908) пг/мл (p=0,90), С-РБ – 4,2 (2,7–7,0) та 4,0 (2,3–7,0) мг/л (p=0,33).

Зміни прозапального стану під впливом аторвастатину поєднувалися зі змінами в ліпідному спектрі крові. Так, при прийомі статину протягом 2 місяців рівень загального ХС крові зменшився з 6,6 (5,7–7,6) до 5,0 (4,5–5,5) ммоль/л (на 24 %; p=0,0001), рівень ТГ – з 2,2 (1,7–2,9) до 1,5 (1,2–2,1) ммоль/л (на 32 %; p=0,0001), ХС ЛПНЩ – з 5,0 (4,3–5,9) до 3,5 (2,7–3,9) ммоль/л (на 30 %; p=0,0001), ХС ЛПДНЩ – з 0,42 (0,33–0,58) до 0,29 (0,22–0,40) ммоль/л (на 31 %; p=0,0001), коефіцієнт атерогенності (Ка) – з 5,2 (4,0–6,3) до 3,1 (2,2–4,6) ум. од. (на 40 %; p=0,0001). Зміни ХС ЛПВЩ були не значущими – з 1,1 (0,9–1,2) до 1,2 (1,0–1,4) ммоль/л (на 9 %; p=0,22). Отже, зміни в прозапальному імунному статусі під впливом аторвастатину поєднуються зі значущою нормалізацією ліпідного обміну.

Щоб дослідити, наскільки нормалізаційна дія статинів на рівень загального ХС крові впливає на показники імунного запалення, пацієнти були розподілені на підгрупи з незначною динамікою ХС у процесі лікування аторвастатином (менше ніж медіана 1,85 ммоль/л) (n=27) та зі значним зменшенням ХС крові при вживанні аторвастатину (більше ніж медіана 1,85 ммоль/л) (n=27). Динаміка загального ХС крові в першій підгрупі становила 0,95 (0,60–1,30) (14 %), а в другій – 2,50 (2,00–3,60) (34 %) ммоль/л.

Саме в пацієнтів з незначним зменшенням загального ХС крові при лікуванні аторвастатином, на відміну від пацієнтів зі значним його зниженням, спостерігалось значуще зменшення факторів імунного запалення (табл. 1). Так, рівень у с/н МН крові ФНП-α зменшився з 215 (102–380) до 85 (51–179) пг/мл (p=0,006), ІЛ-8 – з 3240 (1890–3420) до 2080 (1610–2680) пг/мл (p=0,01), ІЛ-10 – з 1320 (503–1528) до 155 (87–545) пг/мл (p=0,002). Кореляційний зв'язок між змінами атерогенних ліпідів крові та зміною факторів запалення під впливом аторвастатину показано в табл. 2.

Отже, зменшення прозапальних факторів під впливом аторвастатину не залежало від ступеня зменшення рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ крові.

Було оцінено зв'язок змін рівня тригліцеридів крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів крові (табл. 3).

Не виявлено зв'язку змін рівня ТГ крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів, що свідчить про слабкий вплив ТГ на фактори імунного запалення у хворих на стабільну ІХС.

За даними літератури, підвищений рівень циркуляції біомаркерів системного запалення, зокрема

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок змін рівня (Δ) загального ХС та ХС ЛПНЩ крові при лікуванні статинами зі змінами рівнів прозапальних факторів у хворих на стабільну ІХС (R Спірмена)

| Показник | Δ С-РБ мг/л | | Δ ФНП- α пг/мл | | Δ ІЛ-6 пг/мл | | Δ ІЛ-8 пг/мл | | Δ ІЛ-10 пг/мл | | Δ γ -ІФ пг/мл | |
|---------------------------|--------------------|------|------------------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|-----------------------------|------|
| | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p |
| Δ ХС, ммоль/л | 0,07 | 0,72 | -0,01 | 1,0 | 0,21 | 0,32 | -0,09 | 0,72 | -0,01 | 0,76 | 0,06 | 0,79 |
| Δ ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 0,06 | 0,78 | -0,01 | 0,96 | 0,25 | 0,33 | -0,09 | 0,75 | -0,29 | 0,34 | 0,03 | 0,94 |

С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін; γ -ІФ – інтерферон γ ; ХС – холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок змін рівня (Δ) тригліцеридів крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (R Спірмена)

| Показник | Δ С-РБ, мг/л | | Δ ФНП- α , пг/мл | | Δ ІЛ-6, пг/мл | | Δ ІЛ-8, пг/мл | | Δ ІЛ-10, пг/мл | | Δ γ -ІФ, пг/мл | |
|----------------------|---------------------|------|--------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|-----------------------|------|------------------------------|------|
| | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p |
| Δ ТГ, ммоль/л | 0,24 | 0,09 | 0,08 | 0,61 | 0,02 | 0,88 | -0,06 | 0,69 | -0,22 | 0,21 | -0,06 | 0,73 |

С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін; γ -ІФ – інтерферон γ ; ТГ – тригліцериди.

Таблиця 4

Вплив аторвастатину на цитокиновий спектр крові та С-реактивний білок при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (Me)

| Показник | С-РБ, мг/л | | ФНП- α , пг/мл | | ІЛ-6, пг/мл | | ІЛ-8, пг/мл | | ІЛ-10, пг/мл | | |
|------------------------------------|--------------|---------|-----------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|------|
| | До лікування | % зміни | До лікування | % зміни | До лікування | % зміни | До лікування | % зміни | До лікування | % зміни | |
| Контроль | | | | | | | | | | | |
| Помірно підвищений вихідний рівень | 1 | 2,4 | +46* | 98 | -9 | 1400 | -18 | 1840 | +5 | 60 | +10 |
| Значно підвищений вихідний рівень | 2 | 6,9 | -41* | 460 | -74* | 4280 | +6 | 3410 | -12* | 1350 | -88* |
| P_{1-2} | | 0,0001 | | 0,0001 | | 0,0001 | | 0,0001 | | 0,0001 | |

* – різниця статистично значуща після лікування ($p < 0,05$). С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін.

високочутливий С-РБ, корелює з вищим серцево-судинним ризиком [17]. Один із останніх метааналізів показав, що підвищений рівень С-РБ асоціюється зі стенокардією, особливо нестабільною стенокардією, і є фактором ризику основних несприятливих серцевих подій [18]. Нами було оцінено вплив аторвастатину на цитокиновий профіль та вч С-РБ залежно від їх вихідного рівня (табл. 4). У хворих на стабільну ІХС з помірно підвищеним вихідним рівнем вч С-РБ у крові аторвастатин при застосуванні протягом 2 місяців змінював його рівень з 2,4 (1,8–3,2) до 3,5 (1,6–5,7) мг/л ($p=0,007$)

(+46 %), а при високому вихідному рівні – з 6,9 (5,3–10,2) до 4,1 (2,7–8,2) мг/л ($p=0,005$) (-41 %). Ступінь зміни вч С-РБ у крові під впливом аторвастатину у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно -1,38 [- (3,03–0,38)] та 3,00 (0,55–4,09) ум. од. ($p=0,00001$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем вч С-РБ та ступенем його зміни в процесі лікування аторвастатином становив 0,61 ($p=0,00001$).

Продукція клітинами адаптивної імунної системи ФНП- α прямо пов'язана із серцево-судинними захворюваннями [19]. Було також показано, що

рівні ФНП- α у плазмі крові відображають рівень запалення в тканинах атеросклеротичної бляшки і можуть бути використані як сурогатні маркери ідентифікації пацієнтів із високим ризиком нестабільності бляшок [20]. У нашому дослідженні у хворих на стабільну ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ФНП- α в с/н МН крові аторвастатин змінював їх рівні відповідно з 98 (80–130) до 90 (64–202) пг/мл ($p=0,25$) (–9 %) та з 460 (280–1076) до 118 (85–296) пг/мл ($p=0,003$) (–74 %). Ступінь зміни ФНП- α під впливом статину у хворих з нормальним та високим його вихідним рівнем дорівнював відповідно –14 [–(90–29)] та 239 (104–857) ум. од. ($p=0,00003$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ФНП- α та ступенем його зміни в процесі лікування становив 0,69 ($p=0,00001$).

ІЛ-6 також відіграє важливу роль у патофізіології атеросклерозу і є точнішим предиктором серцево-судинної смертності, ніж вч С-РБ [21]. Повідомлялося про зв'язок між ангиографічною тяжкістю ІХС та рівнем ІЛ-6 [22]. У групі хворих з помірно підвищеним вихідним спонтанним рівнем ІЛ-6 у с/н МН крові аторвастатин змінював його рівень з 1400 (940–880) до 1232 (450–3850) пг/мл ($p=0,20$) (–18 %), а при високому вихідному рівні – з 4280 (3160–5000) до 4543 (1250–5856) пг/мл ($p=0,18$) (+6 %). Ступінь зміни ІЛ-6 у крові під впливом статинів у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно 0 (–2800–810) та 94 (–914–2710) ум. од. ($p=0,08$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-6 та ступенем його зміни при лікуванні аторвастатином становив 0,36 ($p=0,019$).

Хемокін ІЛ-8 виробляється в основному макрофагами, ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами. Вищі рівні ІЛ-8 пов'язані з більшим ризиком розвитку ІХС [23], вищим ризиком довгострокової смерті [24]. Його центральна роль у залученні й активації імунних клітин робить його перспективною терапевтичною мішенню для лікування ІХС. При помірно підвищеному вихідному спонтанному рівні ІЛ-8 у с/н МН крові лікування статином змінювало його рівень з 1840 (920–2410) до 1935 (1010–2420) пг/мл ($p=0,74$) (+5 %), а при високому вихідному рівні – з 3410 (3290–3640) до 2998 (2200–3397) пг/мл ($p=0,008$) (–12 %). Ступінь зміни ІЛ-8 у крові під впливом статину у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно 38 (–460–340) та 490 (240–1160) ум. од. ($p=0,008$). Коефіцієнт Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-8 та ступенем його зміни при лікуванні аторвастатином становив 0,32 ($p=0,04$).

Одним із значущих цитокинів з протизапальними властивостями, крім TGF- β та ІЛ-35, є ІЛ-10,

що продукується Tregs, клітинами Th1, а також моноцитами/макрофагами. ІЛ-10 бере важливу участь у функціонуванні імунних Т- та В-клітин [25]. Класифікація цитокинів на про- або протизапальні не зовсім прийнятна щодо активності ІЛ-10. Так, 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 [26]. Тобто у ІЛ-10 є властивості чинити антиатеросклеротичну дію [27]. З іншого боку, виявлено прямий зв'язок концентрації ІЛ-10 у сироватці крові з прогресуванням ступеня стенозу сонної артерії та несприятливою зміною морфології атеросклеротичної бляшки [28]. Пацієнти з високим вмістом у крові ІЛ-10 мали значущо вищий ризик смерті [29]. Подвійна роль ІЛ-10 як прозапального та протизапального цитокину обумовлена його контекстно-залежними ефектами та різноманітними клітинними реакціями, на які він впливає. За нашими даними, у хворих на ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ІЛ-10 у с/н МН крові аторвастатин змінював їх рівні відповідно з 60 (22–503) до 66 (10–428) пг/мл ($p=0,87$) (+10 %) та з 1350 (1084–1676) до 160 (130–1084) пг/мл ($p=0,0005$) (–88 %). Ступінь зміни ІЛ-10 під впливом статину у хворих з нормальним та високим його вихідним рівнем дорівнював відповідно 4 (–99–250) та 876 (512–1336) ум. од. ($p=0,0002$). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем ІЛ-10 та ступенем його зміни в процесі лікування статином становив 0,77 ($p=0,00001$).

Поняття атеросклерозу як хронічного запального захворювання активувало дослідження ролі імунних медіаторів в ініціюванні та підтримці запалення в атеросклеротичній бляшці. Статини діють як імуномодулятори, що гальмують атерогенез та прогресування серцево-судинних захворювань [30]. Хоча важливо оцінити потенційні протизапальні ефекти статинів, ключовим механізмом, за допомогою якого статини знижують ризик АССЗ, є зниження рівня атерогенних ліпідів [31], і незалежно від рівня запалення статини продовжують бути першою лінією ліпідознижувальної терапії для всіх пацієнтів з АССЗ або з ризиком їх розвитку [32]. У пацієнтів, які отримували статинову терапію з оптимальним ліпідознижувальним ефектом, залишковий запальний ризик є таким само сильним предиктором майбутніх серцево-судинних подій, як і залишковий ризик, оцінений за ХС ЛПНЩ [33].

Новими даними роботи порівняно з попередніми є визначення різної протизапальної ефективності аторвастатину залежно від ступеня вираження запалення. Складна взаємодія між імуно-

посередкованим запаленням, дисліпідемією та серцево-судинним ризиком має вирішальне значення, що наголошує на гострій необхідності раннього виявлення і лікування гіперхолестеринемії та запалення [34]. Впровадження нових методів лікування, що знижують рівень ліпідів та запалення, сприятиме більш персоналізованим та ефективним стратегіям лікування.

ВИСНОВКИ

1. Прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу впродовж двох місяців зменшував системне запалення у хворих на стабільну ІХС.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001052>
2. Lu H, Daugherty A. Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:3 485-491. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.305380>
3. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation*. 2016;134:1419-29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021314>
4. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation*. 2018;138:141-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>
5. Fiolet ATL, Optal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42:2765-75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>
6. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)
7. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:209-216. <https://doi.org/10.2174/1573403x13666170426104611>
8. Kwon O, Kang S-J, Kang SH, Lee PH, Yun S-C, et al. Relationship Between Serum Inflammatory Marker Levels and the Dynamic Changes in Coronary Plaque Characteristics After Statin Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005934. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005934>
9. Hellberga S, Sippola S, Liljenbдckab H, et al. Effects of atorvastatin and diet interventions on atherosclerotic plaque inflammation and [18F]FDG uptake in Ldlr-/-Apob100/100 mice. *Atherosclerosis*. 2017;263:369-376. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.004>
10. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Impact of Baseline Lipoprotein and C-Reactive Protein Levels on Coronary Atheroma Regression Following High-Intensity Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1465-1472. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.009>
11. Lyngdoh T, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Association of statins with inflammatory cytokines: A population-based Colaus study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):253-258. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.117>
12. Wanner Ch, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, et al. Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes on Hemodialysis (4D Study): Demographic and Baseline Characteristics. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(4):259-266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
13. INSPIRATION-S Investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e068407. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407>
14. Sever PS, Poulter NR, Dahluф B, Wedel H, Collins R, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28(5):1151-7. <https://doi.org/10.2337/di-care.28.5.1151>
15. Colhoun HM, D Betteridge J, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre ran-

- domised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
16. Razaqat S, Azam A, Hafeez R, Faseeh H, Tariq M, et al. Role of interleukins in the pathogenesis of coronary heart disease: A literature review. *World J Cardiol*. 2025;17(3):103947. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i3.103947>
 17. Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018;276:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.007>
 18. Ruo-fei J, Long L, Hong L, Xiao-Jing C, et al. Meta-analysis of C-Reactive Protein and Risk of Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2020;125(7):1039-104. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.005>
 19. Jefferis BJ, Whincup PH, Welsh P, et al. Prospective study of circulating soluble CD40 ligand concentrations and the incidence of cardiovascular disease in a nested prospective case-control study of older men and women. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1452-1459. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.018>
 20. Edsfeldt A, Grufman H, Ascitto 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>
 21. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, Eyileten C, Postula M, Lang IM, Siller-Matula JM. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106806>
 22. Bouzidi N, Gamra H. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:586. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03570-8>
 23. Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, Reitsma PH, Khaw KT. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1503-1508. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000134294.54422.2e>
 24. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, Chopra V, Hegde S, Nazli A, Singh KP, Zhang M, Eng C. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242:589-594. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.022>
 25. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:331-344. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.09.002>
 26. 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>
 27. Pérez Fernández R, Kaski JC. [Interleukin-10 and coronary disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:738-750. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(02\)76693-1](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76693-1)
 28. 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>
 29. Siegbahn A, Mfgalarstig A, Eriksson P, et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94:724-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119271>
 30. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1723-1732. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv75922>
 31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
 32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
 33. Ridker PM, Lei L, Haddad T, Nicholls SJ. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024;149(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>
 34. Wilkinson MJ, Shapiro MD. Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2024;44(12). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.31998336194>

Anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease**M.I. Lutai, O.M. Lomakovsky**

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

The aim – to assess the effect of atorvastatin on mediators of systemic inflammation in comparison with its hypolipidemic effect.

Materials and methods. 54 patients with coronary artery disease (stable angina pectoris, functional class II-IV) were examined before and after two months of treatment with atorvastatin 20 mg per day. The control group consisted of 30 practically healthy individuals with intact coronary arteries according to coronary angiography, without dyslipidemia and signs of systemic inflammation. Immunological and biochemical parameters were studied in peripheral blood taken on an empty stomach.

Results. Atorvastatin 20 mg per day for 2 months of treatment reduces systemic inflammation and dyslipidemia in patients with stable coronary artery disease. With a moderate decrease in cholesterol levels (less than 1.85 mmol/l) compared to a significant decrease (more than 1.85 mmol/l), the reduction in the levels of systemic inflammatory mediators in the supernatant of blood mononuclear cells was compared, respectively: TNF α – -60 ($p<0.05$) and -18 %, IL-6 – -48 and +38 %, IL-8 – -36 ($p<0.05$) and +4 %, IL-10 – -88 ($p<0.05$) and -65 %, CRP in serum – -26 and +5 %. With moderately and significantly increased initial levels of pro-inflammatory factors, their reduction under the influence of atorvastatin was, respectively, as follows: TNF α – -9 and -74 ($p<0.05$) %, IL-6 – -18 and +6 %, IL-8 – +5 and -12 ($p<0.05$) %, IL-10 – +10 and -88 ($p<0.05$) %, CRP – +46 ($p<0.05$) and -41 ($p<0.05$) %.

Conclusions. Atorvastatin 20 mg daily for two months reduced systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease. The effect of atorvastatin on immune inflammation factors (CRP, TNF α , IL-6, IL-8) was directly dependent on the baseline level of the factor. The more the level of the indicator is disturbed relative to the control, the greater the normalizing effect of atorvastatin ($R=0.32-0.77$; $p=0.04-0.00001$). Treatment with atorvastatin was associated with a decrease in the elevated level of anti-inflammatory IL-10, but did not affect its normal level in the blood. The anti-inflammatory effect of atorvastatin was not associated with the degree of reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and blood triglycerides.

Key words: coronary heart disease, systemic inflammation, dyslipidemia, statins.

УДК 616.12-089.87:616.15-008.9-036.8

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.2228>

Роль вихідних порушень коагуляції в розвитку кровотеч у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після проведення черезшкірного коронарного втручання високого ризику із застосуванням механічної підтримки кровообігу

Б.М. Тодуров^{1, 2}, М.Б. Тодуров^{1, 2}, Ю.С. Зубаха², С.М. Судакевич^{1, 2},
О.В. Зеленчук^{1, 2}, С.Р. Маруняк^{1, 2}

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ
² ДНП «Інститут серця МОЗ України», Київ

Мета роботи – оцінити вплив вихідних порушень коагуляції на частоту та тяжкість госпітальних кровотеч у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) високого ризику із використанням вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації (В-А ЕКМО).

Матеріали і методи. У проспективне обсерваційне дослідження, проведене у 2024–2025 рр. у ДНП «Інститут серця МОЗ України», залучено 26 послідовних пацієнтів з ІХС, яким проводили ЧКВ високого ризику із застосуванням В-А ЕКМО. Оцінювали вихідні показники коагуляції (протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), D-димер, тромбоцити, гемоглобін) та класифікували кровотечі за шкалою BARC. Для статистичного аналізу використовували однофакторний дисперсійний аналіз ($p < 0,05$).

Результати. Клінічно значущі кровотечі ($\text{BARC} \geq 2$) виникли в 65,4 % пацієнтів, з яких у 38,5 % – тяжкі кровотечі ($\text{BARC} 3$). Потреба у трансфузії продуктів крові зафіксована в 65,5 % випадків. Тяжкість кровотеч статистично значущо асоціювалася з нижчим рівнем тромбоцитів ($p = 0,038$), вищими значеннями МНВ ($p = 0,044$) та АЧТЧ ($p = 0,023$). Інші коагуляційні показники (ПТЧ, ПТІ, D-димер) не мали статистично значущого зв'язку.

Висновки. Пацієнти з ІХС, яким проводиться ЧКВ високого ризику із застосуванням В-А ЕКМО, мають високий ризик тяжких кровотеч. Вихідні коагуляційні показники, зокрема рівні тромбоцитів, МНВ та АЧТЧ, можуть бути предикторами тяжкості геморагічних ускладнень і потребують ретельного моніторингу для оптимізації терапевтичної тактики.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, черезшкірне коронарне втручання високого ризику, вено-артеріальна екстракорпоральна мембранна оксигенація, кровотечі, коагуляція, тромбоцити, BARC.

Маруняк Степан Романович, к. мед. н., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; зав. відділу трансплантації нирки та гемодіалізу ДНП «Інститут серця МОЗ України»
ORCID ID: 0000-0001-7538-2443
E-mail: maruniak.stepan@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 червня 2025 року

Maruniak Stepan, PhD, Associate Prof of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Pediatric Anesthesiology at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Head of the Kidney Transplantation and Hemodialysis Department at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-7538-2443
E-mail: maruniak.stepan@gmail.com
Received on 19.06.2025

Черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) вважаються відносно безпечними процедурами, які асоціюються з низькою частотою госпітальних ускладнень [1, 2]. Водночас за даними низки досліджень, такі втручання пов'язані зі зростанням ризику кровотеч як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді. Так, згідно з реєстром SWEADHEART, у 1995–2018 рр. частота госпітальних та позагоспітальних кровотеч у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) зростає вдвічі (з 2,9 до 6,3 %), незважаючи на суттєве покращання загальної виживаності (з 24,4 до 14,6 %) [3].

Основними причинами цього є потреба в застосуванні подвійної антитромбоцитарної терапії, яка передбачає поєднання ацетилсаліцилової кислоти та інгібіторів P₂Y₁₂ [4]. Ба більше, додатковий ризик розвитку кровотеч виникає при проведенні ЧКВ високого ризику, які пов'язані із застосуванням антикоагулянтів, необхідних для механічної підтримки кровообігу [5, 6].

Виявлення та ведення пацієнтів із високим ризиком кровотечі, яким проводиться ЧКВ високого ризику, має надзвичайно важливе значення. Однак відсутність стандартизованого підходу до визначення цієї категорії пацієнтів обмежує можливість проектування клінічних досліджень, інтерпретації отриманих даних і прийняття клінічних рішень [7].

Мета роботи – проаналізувати вплив вихідних порушень коагуляції на частоту та тяжкість госпітальних кровотеч у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після виконання черезшкірного коронарного втручання високого ризику із застосуванням вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконане відповідно до Гельсінської декларації та схвалене Етичним комітетом ДНП «Інститут серця МОЗ України». З усіма пацієнтами була підписана інформована згода.

Це обсерваційне проспективне дослідження проведено у 2024–2025 рр. у ДНП «Інститут серця МОЗ України». У дослідження залучено всіх послідовних пацієнтів, яким проводили механічну підтримку кровообігу з використанням екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) при ЧКВ високого ризику з приводу ішемічної хвороби серця. Рішення про необхідність використання механічної підтримки кровообігу під час ЧКВ приймалося на підставі модифікованої шкали ризику, запропонованої A. Geppert та співавторами, яка містить клінічні, анатомічні та супутні фактори пацієнта [8]. Згідно з цією шкалою механічну під-

тримку кровообігу при ЧКВ рекомендовано застосовувати при сумі балів ≥ 6 (табл. 1).

ЧКВ виконували відповідно до стандартних методик. Рутинна терапія, що проводилася під час ангіопластики, містила нітрати, клопідогрель (навантажувальна доза – 600 мг клопідогрелю разом з ацетилсаліциловою кислотою) та гепарин – болюс 100 Од/кг (для досягнення активованого часу зсідання ((activated clotting time – АСТ) понад 250 с) та подальша інфузія в дозі 10–20 Од/кг/год (для підтримки АСТ на рівні 160–200 с). Контроль АСТ здійснювали кожні 30 хв на апараті АСТ Plus від Medtronic. Технічні аспекти процедури полягали у виборі стента та балона. Тривалість інфляції та тиск визначали індивідуально кожним оператором. Гемодинамічно значущою вважали оклюзію просвіту артерії понад 50 %.

У всіх випадках механічну підтримку кровообігу здійснювали шляхом вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації (В-А ЕКМО) із канюляцією стегнової вени для забору крові та стегнової артерії для її повернення. Використовували апарат Rotaflow (Maquet) у комбінації з одноразовим контуром PLS (Maquet). Під'єднання В-А ЕКМО здійснювали в пацієнтів у стані повної свідомості із самостійним диханням. Від'єднання від ЕКМО розглядали у випадках, коли пацієнт залишався гемодинамічно стабільним із середнім артеріальним тиском більше ніж 90 мм рт. ст. при швидкості потоку ЕКМО менше ніж 1 л/хв/м² разом з адекватними показниками газового складу крові та кислотно-основного стану.

Первинними кінцевими точками дослідження були вихідні показники системи зсідання крові, а саме: протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень D-димеру, а також параметри загального аналізу крові: кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та тромбоцитів.

Вторинними кінцевими точками були частота та тяжкість кровотеч у періопераційному періоді, класифікованих відповідно до шкали BARC (Bleeding Academic Research Consortium), а також потреба в трансфузії компонентів крові (табл. 2).

Дані вимірювань описували як середнє \pm стандартне відхилення. Для категоріальних змінних використовували частоти. Однофакторний дисперсійний аналіз проводили з метою оцінки впливу вихідних показників коагуляції на тяжкість кровотеч у пацієнтів після ЧКВ високого ризику з використанням механічної підтримки кровообігу. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Усі статистичні аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS 22.0 (IBM Corporation, Нью-Йорк, США).

Таблиця 1
Шкала оцінки потреби в механічній підтримці при
черезшкірному коронарному втручанні

| Категорія | Критерій | Бали |
|---------------------------------|--|------|
| Клінічна картина | ФВ ЛШ < 35 % (або 30–40 %) або індекс серцевого викиду < 2 | 2 |
| | SAT < 90 мм рт. ст. або потреба у вазопресорах/інотропах | 2 |
| | Потужність серцевого викиду < 0,6 | 2 |
| | Гострий коронарний синдром | 1 |
| | <i>Гостра декомпенсація / набряк легень (максимум 2 бали):</i> | |
| | Тиск наповнення > 25 мм рт. ст. | 1 |
| | Неможливість лежати / задишка в спокої | 1 |
| | Потреба в FiO ₂ > 0,4 або SpO ₂ < 85 % | 1 |
| | НІВЛ або інвазивна ШВЛ | 1 |
| | Електрична нестабільність (ШТ, фібриляція) | 1 |
| Супутні стани (максимум 2 бали) | Значна мітральна регургітація | 1 |
| | Значний аортальний стеноз | 1 |
| | Виражена ХОЗЛ (чутливість до змін АТ) | 1 |
| | Цереброваскулярна патологія | 1 |
| | Правошлуночкова недостатність | 1 |
| Анатомія | Багатосудинне ураження (по 1 балу за кожну судину) | 1–2 |
| | Остання функціональна судина | 2 |
| | Цільова судина постачає > 40 % міокарда | 1 |
| | Ураження стовбура лівої коронарної артерії | 2 |
| | <i>Складна анатомія (максимум 2 бали):</i> | |
| | ХТО з ретроградним доступом | 1 |
| | атеректомія | 1 |
| | тяжке кальцинування | 1 |
| | раніше невдала ЧКВ цільової судини | 1 |

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; SAT – систолічний артеріальний тиск; НІВЛ – неінвазивна вентиляція легень; ШВЛ – штучна вентиляція легень; ШТ – шлуночкова тахікардія; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; АТ – артеріальний тиск; ХТО – хронічна тотальна обструкція; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Таблиця 2
Класифікація кровотеч за шкалою BARC [9]

| Тип | Опис |
|-----|---|
| 0 | Відсутність кровотечі |
| 1 | Клінічно несуттєва кровотеча, що не потребує втручання |
| 2 | Явна кровотеча без відповідності критеріям типів 3–5, але потребує нехірургічного лікарського втручання, призводить до госпіталізації або потребує ургентної оцінки |
| 3а | Зниження рівня гемоглобіну $\geq 3\text{--}5$ г/л, або потреба в переливанні, або видима значна кровотеча |
| 3б | Гемоглобін $\downarrow > 5$ г/л, хірургічна зупинка, перикардальна, ретроперитонеальна кровотеча, або тампонада |
| 3с | Внутрішньочерепна кровотеча або кровотеча, що викликає втрату зору |
| 4 | Кровотеча, пов'язана з аортокоронарним шунтуванням: масивна інтраопераційна кровотеча, ревізія |
| 5а | Ймовірно летальна кровотеча |
| 5б | Підтверджена летальна кровотеча |

РЕЗУЛЬТАТИ

Відповідно до критеріїв залучення в дослідження увійшло 26 пацієнтів, яким проводили ЧКВ високого ризику з механічною підтримкою кровообігу шляхом ЕКМО, медіана віку яких становила 69 (63; 74,75) років. Безпосередньо підставами до під'єднання ЕКМО у цій когорті пацієнтів були фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 35 % (у 6 випадках), систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст. або потреба у вазопресорах/інотропах (у 4 випадках), ураження основного стовбура лівої коронарної артерії (у 14 випадках) та багатосудинне ураження разом зі зниженою ФВ (у 2 випадках). Початкові характеристики пацієнтів наведено в *табл. 3*.

Середні значення вихідних показників коагулограми та значень показників загального аналізу крові у дослідних пацієнтів перебували в межах референтних значень (*табл. 4*).

За допомогою коронароангіографії виявили мультисудинне ураження у 15 (57,7 %) випадках, у 24 (92,3 %) випадках – незахищений основний стовбур лівої коронарної артерії (*табл. 5*).

У 16 (65,5 %) пацієнтів ЕКМО було від'єднано одразу після завершення ЧКВ, у 6 (23,1 %) випадках – механічну підтримку кровообігу проводили

Таблиця 3

Вихідні показники пацієнтів, яким проводили черезшкірне коронарне втручання високого ризику

| Показник | N=26 |
|---|----------------|
| Вік, роки | 69 (63; 74,75) |
| Чоловіча стать, n (%) | 15 (57,7 %) |
| Маса тіла, кг | 86,6±23,1 |
| ФВ ЛШ < 35 %, n (%) | 17 (65,4 %) |
| Значна мітральна регургітація, n (%) | 5 (19,2 %) |
| Значний аортальний стеноз, n (%) | 4 (15,4 %) |
| Тяжке ХОЗЛ (не толерує зниження АТ), n (%) | 2 (7,69 %) |
| Цереброваскулярна хвороба (ризик при зниженні АТ), n (%) | 3 (11,5 %) |
| Правошлуночкова недостатність, n (%) | 2 (7,69 %) |
| Шкала оцінки потреби у механічній підтримці при ЧКВ, бали | 8 (7; 10) |

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; АТ – артеріальний тиск; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Таблиця 4

Вихідні показники коагулограми та загального аналізу крові

| Показник | N=26 |
|---------------------------------|------------|
| Гемоглобін, г/л | 135±19 |
| Тромбоцити, ·10 ⁹ /л | 249±37 |
| ПТЧ, с | 12,50±4,61 |
| ПТІ, % | 89,5±21,1 |
| МНВ | 1,16±0,44 |
| АЧТЧ, с | 38,7±13,0 |
| Д-фібриноген, г/л | 3,91±1,00 |

ПТЧ – протромбіновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час.

протягом доби, та ще у 4 (11,4 %) випадках – понад добу з максимальною тривалістю 5 діб.

Аналіз типу кровотечі за шкалою BARC у пацієнтів показав, що клінічно значуща кровотеча в пацієнтів в госпітальному періоді спостерігалася у 17 (65,4 %) випадках, з яких у 10 (38,5 %) випадках було BARC 3 та у 7 (26,9 %) випадках – BARC 2 (табл. 6).

Упродовж госпіталізації 16 (65,5 %) пацієнтів потребували трансфузійної терапії. Всі вони отри-

Таблиця 5

Результати коронароангіографії

| Показник, n (%) | N=26 |
|-----------------------------------|-------------|
| Мультисудинне втручання | 15 (57,7 %) |
| Остання функціональна судина | 13 (50,0 %) |
| Судина забезпечує ≥ 40 % міокарда | 19 (73,1 %) |
| Незахищений основний стовбур ЛКА | 24 (92,3 %) |
| Анатомічна складність | 17 (65,4 %) |

ЛКА – ліва коронарна артерія.

Таблиця 6

Аналіз типу кровотечі за шкалою BARC у пацієнтів, яким проводили черезшкірне коронарне втручання високого ризику

| Тип кровотечі, n (%) | N=26 |
|----------------------|-------------|
| BARC 0 | 5 (19,2 %) |
| BARC 1 | 4 (15,4 %) |
| BARC 2 | 7 (26,9 %) |
| BARC 3 | 10 (38,5 %) |

BARC – Bleeding Academic Research Consortium.

мали еритроцитарну масу в об'ємі 1351 (495; 2257) мл. Серед них 14 пацієнтам також було введено свіжозаморожену плазму в дозі 765,5 (242,5; 1310) мл.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що важкість кровотечі за шкалою BARC статистично значущо асоціювалася з вихідними нижчими рівнями тромбоцитів ($p=0,038$), вищим рівнем МНВ ($p=0,044$) та АЧТЧ ($p=0,023$) (табл. 7).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження показали високу частоту клінічно значущих кровотеч (65,4 %) у пацієнтів з ІХС, яким проводили ЧКВ високого ризику із застосуванням ВА-ЕКМО, до того ж у 38,5 % випадків були виявлені кровотечі ступеня BARC 3, що потребували хірургічного втручання та застосування препаратів крові.

Отримані результати узгоджуються з висновками попередніх досліджень, в яких підкреслюється підвищений ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів, яким проводиться механічна підтримка кровообігу. Зокрема, згідно з результатами дослідження SHEER, проведеного серед пацієнтів, яким проводили ЧКВ з В-А ЕКМО, частота тяжких кровотеч сягала 43 % [10]. Аналогічно, в дослі-

Таблиця 7

Дисперсійний аналіз показників коагулограми та загального аналізу крові залежно від типу кровотечі

| Показник | BARC 0 | BARC 1 | BARC 2 | BARC 3 | p |
|---------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------|
| Гемоглобін, г/л | 137,0±16,6 | 148,0±11,7 | 132,00±9,56 | 120,00±8,85 | 0,348 |
| Тромбоцити, ·10 ⁹ /л | 277,0±53,5 | 246,2±39,1 | 242,6±29,6 | 224,7±31,9 | 0,038 |
| ПТЧ, с | 12,10±2,74 | 11,40±3,88 | 11,70±2,24 | 15,60±2,07 | 0,082 |
| ПТІ | 85,4±10,4 | 95,1±14,7 | 91,50±8,51 | 72,70±7,88 | 0,149 |
| МНВ | 1,13±0,26 | 1,06±0,37 | 1,09±0,21 | 1,46±0,20 | 0,044 |
| АЧТЧ, с | 34,7±15,5 | 24,9±16,2 | 32,7±20,9 | 60,8±19,3 | 0,023 |
| Д-фібриноген, г/л | 4,21±0,52 | 3,70±0,74 | 3,38±0,43 | 4,10±0,40 | 0,432 |

ПТЧ – протромбіновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час.

дженні F. Rappalardo та співавторів, яке охоплювало пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю та використанням В-А ЕКМО, тяжкі кровотечі зафіксовано у 39 % випадків, що супроводжувалися високою частотою потреби в переливанні еритроцитарної маси [11].

Своєю чергою, за даними дослідження TRACER, серйозні кровотечі незалежно асоціюються з несприятливим прогнозом, зокрема з підвищенням рівня летальності [12]. Так, за даними реєстру Cath-PCI, що охоплював понад 3 мільйони пацієнтів, яким виконували ЧКВ у США в період з 2004 до 2011 року, серйозна кровотеча асоціювалася з підвищеною внутрішньолікарняною летальністю (5,2 % проти 1,8 %) [13]. Важливо зазначити, що кровотечі, не пов'язані з доступом, мали тісніший зв'язок з летальністю порівняно з тими кровотечами, які виникали не в місці доступу [14]. Мало того, навіть незначні кровотечі мають важливе прогностичне значення, оскільки можуть призводити до раптового припинення антитромбоцитарної терапії, що своєю чергою підвищує ризик ішемічних ускладнень [15].

Однією з ключових знахідок нашого дослідження є виявлення потенційного зв'язку між тяжкістю кровотечі та вихідними коагуляційними показниками. Зокрема, більш виражені кровотечі статистично значущо асоціювалися з нижчими рівнями тромбоцитів, підвищеними значеннями МНВ та АЧТЧ. Важливо, що подібні порушення коагуляційного профілю можуть бути зумовлені як порушенням функції печінки, яка є центральним органом синтезу факторів зсідання, так і прийомом антикоагулянтної терапії, зокрема варфарину. Таким чином, ці фактори необхідно ретельно оцінювати під час стратифікації ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів, яким планується ЧКВ високого ризику. Отримані результати відпо-

відають даним ретроспективного дослідження Y.S. Chen та співавторів, у якому виявлено, що підвищений рівень АЧТЧ до початку ЕКМО був предиктором масивних кровотеч протягом перших 48 годин після під'єднання [16].

Водночас такі показники, як протромбіновий час, протромбіновий індекс та рівень фібриногену, не продемонстрували статистично значущого впливу на ризик кровотеч у нашій когорті. Подібні результати отримані в дослідженні G. Makdisi та I.W. Wang, де автори підкреслили, що стандартні показники коагуляції можуть не повністю відображати індивідуальну схильність до кровотеч при застосуванні ЕКМО, особливо в пацієнтів з ішемічною хворобою серця [17].

Наше дослідження характеризується низкою обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації даних. Так, відносно невелика вибірка знижує статистичну потужність та обмежує можливість провести узагальнення даних. Крім того, малий обсяг вибірки не дає змогу повною мірою провести багатофакторний аналіз для виявлення незалежних предикторів розвитку таких ускладнень, як кровотечі. З іншого боку, всі пацієнти були проліковані в одному високоспеціалізованому центрі, що може обмежувати екстраполяцію результатів на ширшу популяцію, зокрема на центри з меншим досвідом застосування механічної підтримки кровообігу. Крім того, в пацієнтів відрізнялася тривалість застосування В-А ЕКМО, що могло впливати на ризик кровотеч, однак не враховувалося як окремий фактор у статистичному аналізі. Варто зазначити, що ще одним з обмежень нашого дослідження є відсутність контрольної групи пацієнтів, яким проводили ЧКВ високого ризику без використання пристроїв для механічної підтримки кровообігу, що може ускладнювати об'єктивну оцінку впливу механічної підтримки кровообігу на клінічні результати.

Загалом результати нашого дослідження доповнюють наявні дані та підтверджують необхідність ретельнішого передопераційного оцінювання коагуляційного статусу в пацієнтів, яким планується проведення ЧКВ високого ризику з механічною підтримкою кровообігу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким виконували черезшкірні коронарні втручання високого ризику із застосуванням вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації, частка клінічно значущих кровотеч за шкалою BARC (типи 2–3) становила 65,4 %.

2. Вищий рівень міжнародного нормалізованого відношення, подовжений активований частковий тромбoplastиновий час та нижча кількість тромбоцитів статистично значущо асоціювалися з тяжкістю кровотеч ($p < 0,05$).

3. Результати дослідження вказують на необхідність ретельнішої передопераційної оцінки стану системи гемостазу в пацієнтів, яким планується черезшкірне коронарне втручання високого ризику із застосуванням механічної підтримки кровообігу, з метою стратифікації ризику та розробки індивідуалізованих стратегій профілактики кровотеч.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким виконували черезшкірні коронарні втручання високого ризику із застосуванням вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації, частка клінічно значущих кровотеч за шкалою BARC (типи 2–3) становила 65,4 %.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт дослідження – Б.Т., М.Т., С.М.; методологічне забезпечення дослідження – С.М.; збір клінічних даних, статистична обробка даних – Ю.З.; аналіз даних – М.Т.; клінічне спостереження за пацієнтами – С.С.; написання статті – М.Т., Ю.З.; висновки, редагування статті – Б.Т., О.З.

Література

- Galli M, Laborante R, Andreotti F, Vergallo R, Montone RA, Iaconelli A, Trani C, Burzotta F, Crea F, D'Amario D. Bleeding Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Aug 15;23(8):286. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2308286>
- Capodanno D, Bhatt DL, Gibson CM, James S, Kimura T, Mehran R, et al. Bleeding avoidance strategies in percutaneous coronary intervention. *Nature Rev Cardiol.* 2022;19:117-132. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00598-1>
- Simonsson M, Wallentin L, Alfredsson J, Erlinge D, Hellström Ångerud K, Hofmann R, et al. Temporal trends in bleeding events in acute myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2020;41:833-843. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz593>
- Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2022;17:e1371-e1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
- Griffioen AM, Van Den Oord SCH, Van Wely MH, Swart GC, Van Wetten HB, Danse PW, Damman P, Van Royen N, Van Geuns RJM. Short-Term Outcomes of Elective High-Risk PCI with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: A Single-Centre Registry. *J Interv Cardiol.* 2022 Sep 16;2022:7245384. <https://doi.org/10.1155/2022/7245384>
- Shi WJ, Zhang YX, Xu GP, Ma QJ, Qin JH, Wu XH, Wang L. Extracorporeal Membrane Oxygenation-Assisted Percutaneous Coronary Intervention in Extremely High-Risk Patients. *Chin Med J (Engl).* 2018 Jul 5;131(13):1625-1627. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235108>
- Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J.* 2019 Aug 14;40(31):2632-2653. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>
- Geppert A, Mashayekhi K, Huber K. The use of mechanical circulatory support in elective high-risk percutaneous coronary interventions: a literature-based review. *Eur Heart J Open.* 2024 Feb 9;4(2):oeae007. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae007>
- Matic DM, Milasinovic DG, Asanin MR, Mrdovic IB, Marinkovic JM, Kocev NI, Marjanovic MM, Antonijevic NM, Vukcevic VD, Savic LZ, Zivkovic MN, Mehmedbegovic ZH, Dedovic VM, Stankovic GR. Prognostic implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2014 Jan;100(2):146-52. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304564>
- Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, Cameron P, Smit de V, Kaye DM. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation.* 2015 Jan;86:88-94. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.010>
- Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Götzberg M, Ulin K, Benedetto U, et al. Concomitant implantation of Impella on top of VA-ECMO improves haemodynamics but increases complications in cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Dec;5(6):419-26. <https://doi.org/10.1177/2048872615619344>
- Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *European Heart Journal.* 2017;38:804-810. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
- Chhatrwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, House JA, Cohen DJ, Rao SV, et al. Association between Bleeding Events and

- in-hospital Mortality after Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2013;309:1022-1029. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1556>
14. Capodanno D, Bhatt DL, Gibson CM, James S, Kimura T, Mehran R, et al. Bleeding avoidance strategies in percutaneous coronary intervention. *Nature Rev Cardiol*. 2022;19:117-132. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00598-1>
15. Buccheri S, Capodanno D, James S, Angiolillo DJ. Bleeding after antiplatelet therapy for the treatment of acute coronary syndromes: a review of the evidence and evolving paradigms. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18:1171-1189. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1680637>
16. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, et al. Prolonged mechanical ventilation after extracorporeal life support in adults with cardiogenic shock: predictors and impact on outcome. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):2888-94. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318186a064>
17. Makdisi G, Wang IW. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015 Jul;7(7):E166-76. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17>

The role of baseline coagulation disorders in the development of bleeding in patients with coronary artery disease after high-risk percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support

B.M. Todurov^{1,2}, **M.B. Todurov**^{1,2}, **Y.S. Zubakha**², **S.M. Sudakevych**^{1,2}, **O.V. Zelenchuk**^{1,2}, **S.R. Maruniak**^{1,2}

¹ Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

The aim – to assess the impact of baseline coagulation disorders on the incidence and severity of in-hospital bleeding in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (PCI) supported by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO).

Materials and methods. This prospective observational study included 26 patients who underwent high-risk PCI with mechanical circulatory support via V-A ECMO. Primary endpoints included baseline coagulation parameters; secondary endpoints were bleeding frequency and severity (assessed using the BARC scale), and the need for blood transfusion.

Results. Clinically significant bleeding was observed in 17 patients (65.4 %), including BARC type 3 in 38.5 %. Blood transfusions were required in 65.5 % of cases. More severe bleeding was significantly associated with lower platelet count ($p=0.038$), higher INR ($p=0.044$), and prolonged aPTT ($p=0.023$). Other coagulation parameters did not show statistically significant associations.

Conclusions. High-risk PCI supported by V-A ECMO is associated with a high incidence of major bleeding. Baseline coagulation parameters – especially platelet count, INR, and aPTT – may serve as potential predictors of hemorrhagic complications.

Key words: coronary artery disease, high-risk PCI, V-A ECMO, bleeding, coagulation, platelets, BARC.

УДК 616.127-005.4/.8-072.731

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.2941>

Оцінювання якості життя та віддалених результатів після реваскуляризації основного стовбура лівої коронарної артерії в пацієнтів похилого віку

А.О. Максаков^{1, 2}, С.М. Фуркало^{1, 3}¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ² ДНП «Інститут серця МОЗ України», Київ³ Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Київ

Мета роботи – оцінити якість життя та віддалені результати після реваскуляризації основного стовбура лівої коронарної артерії (ОС ЛКА) у пацієнтів похилого віку.

Матеріали і методи. Ретроспективне дослідження охопило 200 пацієнтів з ІХС віком від 60 до 74 років, яким проводили реваскуляризацію ОС ЛКА з вересня 2021 до липня 2024 року. Пацієнти були розподілені на дві групи: група А (n=150) – застосування черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та група Б – аортокоронарного шунтування (АКШ) (n=50). Якість життя оцінювали за допомогою Сіетлської анкети стану здоров'я (SAQ).

Результати. У пацієнтів обох груп відзначалося зниження функціонального класу стенокардії протягом 12 місяців (p=0,001 для обох груп). Частота інфаркту міокарда, повторних реваскуляризацій, гострих порушень мозкового кровообігу та однорічної летальності не відрізнялася між групами. Однак у групі А на 12,7 % рідше реєстрували несприятливі серцево-судинні та цереброваскулярні події порівняно з групою Б (p=0,034). За результатами SAQ, в обох групах покращилися всі показники. Через 1 місяць після втручання в групі А були значно вищими показники фізичної активності (p=0,002), задоволеності лікуванням (p=0,026) та ставлення до хвороби (p=0,043) порівняно з групою Б. Через 6 та 12 місяців різниці за цими показниками не спостерігали.

Висновки. Дослідження показало, що ЧКВ асоціюється з меншою частотою несприятливих серцево-судинних та цереброваскулярних подій порівняно з АКШ, при схожих показниках функціонального класу стенокардії та ускладнень. Обидва методи підвищують якість життя, але ЧКВ демонструє кращі результати через 1 місяць після перкутанної реваскуляризації.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, похилий вік, аортокоронарне шунтування, черезшкірне коронарне втручання, МАССЕ, якість життя.

Ураження основного стовбура лівої коронарної артерії (ОС ЛКА) є однією з найскладніших форм ішемічної хвороби серця (ІХС) через великий об'єм міокарда, який залежить від кровопостачання цієї артерії [1]. Пацієнти похило-

го віку становлять особливу групу, адже вони часто мають супутні захворювання та високий ризик ускладнень під час і після реваскуляризації [2].

Методи лікування, такі як аортокоронарне шунтування (АКШ) та черезшкірне коронарне

Максаков Андрій Олександрович, аспірант кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П.Л. Шупика; лікар-хірург серцево-судинний відділення ендovasкулярної хірургії та ангиографії ДНП «Інститут серця МОЗ України»

ORCID ID: 0009-0004-9773-3127

E-mail: amcsakov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 липня 2025 року

© А.О. Максаков, С.М. Фуркало, 2025

Maksakov Andriy Oleksiyovych, PhD, Student of Department of Cardiac Surgery, X-Ray Endovascular, and Extracorporeal Technologies Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Cardiovascular Surgeon of Department of Endovascular Surgery and Angiography, Heart Institute of Ministry of Health of Ukraine

ORCID ID: 0009-0004-9773-3127

E-mail: amcsakov@gmail.com

Received on 01.07.2025

втручання (ЧКВ), широко застосовуються для реваскуляризації ОС ЛКА, але вибір оптимальної тактики лікування в пацієнтів старшого віку залишається предметом активного обговорення [3]. Оцінка якості життя та віддалених результатів є ключовими аспектами для розуміння ефективності цих методів, оскільки вони дають змогу враховувати не лише клінічні показники, а й пацієнтоорієнтовані результати [4].

Результати досліджень свідчать, що пацієнти похилого віку демонструють хороші ранні та довгострокові результати після реваскуляризації міокарда як за допомогою ЧКВ, так і АКШ [5, 6, 7]. Однак вплив цих втручань на якість життя, функціональний стан і загальне самопочуття залишається недостатньо вивченим. Пацієнти з обмеженою очікуваною тривалістю життя можуть мати більше користі від ЧКВ, тоді як особи з тривалішою перспективою життя мають бути поінформовані про баланс між початковим ризиком і потенційною перевагою показників виживання.

Мета роботи – оцінити якість життя та віддалені результати після реваскуляризації основного стовбура лівої коронарної артерії (ОС ЛКА) у пацієнтів похилого віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протокол дослідження було схвалено Комісією з етики Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика. Від кожного пацієнта отримано інформовану згоду на дослідження.

Дослідження охоплювало 200 пацієнтів з ІХС віком від 60 до 74 років, яким проводили реваскуляризацію ОС ЛКА з вересня 2021 року до липня 2024 року. Залежно від методу реваскуляризації всі пацієнти були розподілені на дві групи: група А – застосування перкутанної реваскуляризації (ЧКВ) (n=150) та група Б – хірургічної реваскуляризації (АКШ) (n=50).

Критеріями залучення були: вік 60–75 років; пацієнти з діагнозом ІХС; пацієнти з даними коронарографії, що вказує на ураження ОС ЛКА зі стенозом діаметра $\geq 50\%$. Критерії незалучення: відсутність ураження ОС ЛКА на ангіографії; наявність інших супутніх захворювань, які потребують кардіохірургічного втручання; відмова від участі в дослідженні. Основними методами реваскуляризації міокарда були ЧКВ, яке проводилося під час перебування пацієнта в катетеризаційній лабораторії, та АКШ, що виконувалося в операційній.

Проведення коронароангіографії

Коронароангіографію (КАГ) проводили шляхом введення багатофункціонального катетера

через променевою артерію або, за неможливості, через стегнову артерію. Оцінку ступеня ураження проводив досвідчений інтервенційний кардіолог за допомогою візуального вимірювання. Система коронарного кровообігу поділена на три основні артерії: передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії (ПМГ ЛКА), обвідна гілка лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА) і права коронарна артерія (ПКА). Ураження в гілках, таких як діагональні або крайові гілки, були віднесені до коронарної артерії, до басейну якої вони належать. Стенозом вважали зменшення діаметра просвіту $\geq 50\%$. Ураження ОС ЛКА було визначено аналогічно.

Оцінку SYNTAX отримано шляхом підсумовування індивідуальних балів для кожного окремого ураження, визначеного як $\geq 50\%$ обструкція просвіту в коронарних артеріях $\geq 1,5$ мм. Оцінки за шкалою SYNTAX були розраховані для всіх пацієнтів за допомогою спеціального програмного забезпечення (доступне на <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>). Після цього бал SYNTAX був розділений на тертили: низький (≤ 16), проміжний (16–22) і високий (> 22).

Також для уточнення ступеня вираження стенотичного ураження застосовували внутрішньосудинне ультразвукове дослідження. Основним критерієм важливості успіху стентування була площа просвіту після стентування. Для ОС ЛКА площу просвіту після стентування вважали достатньою, якщо її величина становила > 6 мм² [8].

Аортокоронарне шунтування

Усім пацієнтам АКШ проводили через серединний доступ з використанням штучного кровообігу. Паралельно із забором лівої внутрішньої грудної артерії виділяли велику підшкірну вену. Для забезпечення інтраопераційного захисту міокарда застосовували переміжну фібриляцію в умовах помірної гіпотермії. Фібриляцію індукували електричним фібрилятором (Fi 20 M, Stockert GmbH) з генератором низької напруги, який працював на частоті 50 Гц, напрузі 12 В і струмі 25 мА. Тривалість кожного сеансу перетискання аорти не перевищувала 15 хв, а між сеансами дотримувалися мінімального інтервалу 5 хв. Після накладання дистальних анастомозів між коронарними судинами і графтами та досягнення температури тіла пацієнта 34 °С проводили електричну дефібриляцію серця. Наступним етапом було накладання проксимальних анастомозів до аорти.

Оцінка якості життя

Оцінку якості життя визначали за Сіетльською анкетною стану здоров'я (Seattle Angina Questionnaire (SAQ)) [9]. Опитувальник містить 19 запитань, які оцінюють стан респондента і згруповані в 5 шкал,

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

| Показник | Група А (n=150) | Група Б | p | |
|---------------------------------|-----------------|-------------|------------|-------|
| Вік, роки | 67 (63; 71) | 65 (62; 69) | 0,116 | |
| Чоловіча стать, n (%) | 130 (86,7 %) | 39 (78,0 %) | 0,143 | |
| ІМТ, кг/м ² | 27,10±2,93 | 28,60±4,65 | 0,056 | |
| ФВ ЛШ | %, M±SD | 51,60±9,84 | 51,4±10,9 | 0,856 |
| | >40 %, n (%) | 21 (14,0 %) | 8 (16,0 %) | 0,728 |
| ФК СН за NYHA, n (%) | | | | |
| I | 9 (6,00 %) | 3 (6,00 %) | 0,992 | |
| II | 53 (35,3 %) | 18 (36,0 %) | | |
| III | 72 (48,0 %) | 23 (46,0 %) | | |
| IV | 16 (10,7 %) | 6 (12,0 %) | | |
| ФК стенокардії за CCS, n (%) | | | | |
| II | 37 (24,7 %) | 5 (10,0 %) | 0,054 | |
| III | 92 (61,3 %) | 33 (66,0 %) | | |
| IV | 21 (14,0 %) | 12 (24,0 %) | | |
| Куріння > 10 років, n (%) | 47 (31,3 %) | 14 (28,0 %) | 0,658 | |
| АГ, n (%) | 106 (70,7 %) | 41 (82,0 %) | 0,116 | |
| ЦД, n (%) | 28 (18,7 %) | 12 (24,0 %) | 0,138 | |
| ХОЗЛ, n (%) | 10 (6,67 %) | 2 (4,00 %) | 0,492 | |
| ХНН, n (%) | 15 (10,0 %) | 6 (12,0 %) | 0,690 | |
| ФП, n (%) | 13 (8,67 %) | 5 (10,0 %) | 0,775 | |
| ПАС, % | 9 (6,00 %) | 3 (6,00 %) | 1,00 | |
| ІМ в анамнезі, n (%) | 29 (19,3 %) | 8 (16,0 %) | 0,599 | |
| ГПМК, n (%) | 8 (5,33 %) | 3 (6,00 %) | 0,858 | |
| ЧКВ в анамнезі, n (%) | 25 (16,7 %) | 5 (10,0 %) | 0,253 | |
| АКШ в анамнезі, n (%) | 2 (1,13 %) | 0 (0,00 %) | 0,412 | |
| Потреба в нітрогліцерині, n (%) | 23 (15,3 %) | 12 (24,0 %) | 0,162 | |

ІМТ – індекс маси тіла; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; СН – серцева недостатність; ФК – функціональний клас; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ХНН – хронічна ниркова недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ПАС – периферійний атеросклероз; ІМ – інфаркт міокарда; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ЧКВ – черезшкірні коронарні втручання; АКШ – аортокоронарне шунтування.

які охоплюють ключові аспекти ішемічної хвороби серця (ІХС): шкала обмеження фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception). Оцінку стану здоров'я за шкалою фізичних обмежень (PL) проводили згідно з такими критеріями: 0–24 бали – поганий стан здоров'я, 25–49 балів – задовільний стан здоров'я, 50–74 бали – добрий стан здоров'я, 75–100 балів – відмінний стан здоров'я. Для показника частоти нападів стенокардії використовують-

ся такі градації: 0–30 балів – щоденні напади стенокардії, 31–60 балів – щотижневі напади стенокардії, 61–90 балів – щомісячні напади стенокардії, 100 балів – повна відсутність стенокардії протягом останніх 4 тижнів.

Збір даних

У дослідженні проводили збір та аналіз демографічних даних, таких як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, анамнез ІХС та супутні захворювання. Також були досліджені результати інструментальних методів, зокрема ехокардіографії (ЕхоКГ) із вимірюванням фракції викиду ліво-

Таблиця 2

Результати коронароангіографії в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

| Показник | Група А (n=150) | Група Б (n=50) | p |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|-------|
| ПМШГ ЛКА, n (%) | 115 (76,7 %) | 39 (78,0 %) | 0,846 |
| ОГ ЛКА, n (%) | 78 (52,0 %) | 31 (62,0 %) | 0,219 |
| ДГ ЛКА, n (%) | 4 (2,67 %) | 3 (6,00 %) | 0,267 |
| ПКА, n (%) | 57 (38,0 %) | 36 (72,0 %) | 0,001 |
| Ізольоване ураження ОС ЛКА, n (%) | 20 (13,3 %) | 3 (6,00 %) | |
| Ураження ОС ЛКА + 1 КА, n (%) | 33 (22,0 %) | 5 (10,0 %) | 0,006 |
| Ураження ОС ЛКА + 2 КА, n (%) | 70 (46,7 %) | 22 (44,0 %) | |
| Ураження ОС ЛКА + 3 КА, n (%) | 27 (18,0 %) | 20 (40,0 %) | |
| Зони гіпокінезії, n (%) | 18 (12,0 %) | 7 (14,0 %) | 0,711 |
| SYNTAX Score | 23 (13; 31) | 26 (16; 37) | 0,034 |

ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ОГ ЛКА – обвідна гілка лівої коронарної артерії; ДГ ЛКА – діагональна гілка лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія; КА – коронарна артерія.

го шлуночка (ФВ ЛШ) та КАГ для оцінки ураження коронарних артерій. Також оцінювали динаміку функціонального класу стенокардії, частоту віддалених ускладнень та показники якості життя. Функціональний клас (ФК) стенокардії визначали відповідно до класифікації Canadian Cardiovascular Society (CCS) з використанням тредміл-тесту. ФК стенокардії визначали за найнижчим рівнем фізичного навантаження, яке провокувало появу симптомів: I ФК – стенокардія виникала лише при значному фізичному навантаженні (інтенсивна ходьба); II ФК – напади при ходьбі понад 200 м; III ФК – напади при ходьбі 100–200 м; IV ФК – поява симптомів у спокої або при мінімальних навантаженнях.

Статистичний аналіз

Результати повідомляли як середнє (M) \pm стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавали як медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квантилі – Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення статистичної значущості використовували t-критерій Стюдента, а за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна – Вітні. Для аналізу категоріальних змінних, таких як частота післяопераційних ускладнень, застосовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера, залежно від ситуації. Однофакторний аналіз проводили із застосуванням непарного t-критерію для порівняння вимірюваних даних та точного критерію Фішера для порівняння підрахункових даних з метою виявлення статистично значущих факторів

ризиків великих несприятливих серцевих і судинно-мозкових подій (major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACCE). Логістична регресія факторів ризику MACCE містила всі показники з $p < 0,150$ в однофакторному аналізі. Всі статистичні аналізи виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS 22.0 (IBM Corporation, Нью-Йорк, США).

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз демографічних показників не виявив статистично значущих відмінностей між групами, підтверджуючи їхню однорідність за віком і статтю (табл. 1).

Групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися за основними супутніми захворюваннями (див. табл. 1).

Також групи дослідження статистично не відрізнялися за частотою ураження ПМШГ ЛКА ($p=0,846$), ОГ ЛКА ($p=0,219$) та ДГ ЛКА ($p=0,267$) (табл. 2).

У пацієнтів групи А частота ураження правої коронарної артерії була на 34,0 % меншою ($p=0,001$) порівняно з групою Б. Крім того, в пацієнтів групи А значно рідше спостерігалось множинне коронарне ураження, ніж у групі Б ($p=0,006$), що свідчить про складніший характер ураження коронарних артерій у групі Б. Ці результати підтверджуються оцінкою за шкалою SYNTAX Score, яка була статистично значущо нижчою в пацієнтів групи А порівняно з групою Б (23 (13; 31) проти 26 (16; 37) балів) (див. табл. 2).

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від локалізації ураження основного стовбура лівої коронарної артерії

| Ураження ОС ЛКА | Група А (n=150) | Група Б (n=50) | р |
|----------------------------|-----------------|----------------|-------|
| Устя, n (%) | 25 (16,7 %) | 8 (16,0 %) | 0,984 |
| Середня третина, n (%) | 31 (20,7 %) | 10 (20,0 %) | |
| Термінальний відділ, n (%) | 94 (62,6 %) | 32 (64,0 %) | |

ОС ЛКА – основний стовбур лівої коронарної артерії.

Таблиця 4

Динаміка функціонального класу стенокардії в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

| Функціональний клас стенокардії | | Група А | Група Б | χ^2 | р |
|--|-----|--------------|-------------|----------|-------|
| До (n ₁ -n ₂ =150–50) | I | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 2,35 | 0,308 |
| | II | 20 (13,3 %) | 8 (16,0 %) | | |
| | III | 101 (67,3 %) | 37 (74,0 %) | | |
| | IV | 29 (19,4 %) | 5 (10,0 %) | | |
| Через 6 міс (n ₁ -n ₂ =147–48) | I | 62 (42,2 %) | 25 (52,1 %) | 3,71 | 0,155 |
| | II | 60 (40,8 %) | 20 (41,7 %) | | |
| | III | 25 (17,0 %) | 3 (6,20 %) | | |
| | IV | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | | |
| Через 12 міс (n ₁ -n ₂ =145–47) | I | 51 (35,2 %) | 23 (48,9 %) | 5,45 | 0,065 |
| | II | 71 (48,9 %) | 22 (46,8 %) | | |
| | III | 23 (15,7 %) | 2 (4,30 %) | | |
| | IV | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | | |

Таблиця 5

Ускладнення однорічного періоду в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

| Ускладнення, n (%) | Група А (n=150) | Група Б (n=50) | χ^2 | р |
|---------------------------|-----------------|----------------|----------|-------|
| Інфаркт міокарда | 8 (5,33 %) | 5 (10,0 %) | 1,34 | 0,246 |
| Повторна реваскуляризація | 6 (4,00 %) | 3 (6,00 %) | 0,69 | 0,405 |
| ГПМК | 3 (2,00 %) | 3 (6,00 %) | 2,06 | 0,151 |
| Летальність | 6 (4,00 %) | 3 (6,00 %) | 0,349 | 0,555 |
| МАССЕ | 23 (15,3 %) | 14 (28,0 %) | 4,52 | 0,034 |

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; МАССЕ – основні негативні серцево-судинні та кардіоваскулярні події.

За локалізацією ураження ОС ЛКА групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися (р=0,984; *табл. 3*).

У пацієнтів обох груп спостерігалось статистично значуще зниження ФК стенокардії впродовж 12 місяців спостереження порівняно з вихідними значеннями (р=0,001 та р=0,001 відповідно; *табл. 4*).

Аналіз динаміки ФК стенокардії не виявив статистично значущих відмінностей між групами дослідження на всіх етапах спостереження (*див. табл. 4*).

Пацієнти обох груп статистично значущо не відрізнялися за частотою інфаркту міокарда (р=0,246), потребою в повторній реваскуляризації

Таблиця 6

Динаміка шкали обмеження фізичної активності згідно із SAQ у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

| ФА | Група А | Група Б | U test | p |
|---|-------------------|---------------------|--------|-------|
| Шкала обмеження фізичних навантажень | | | | |
| До лікування (51–45) | 37 (30,5; 49,5) | 46 (35,0; 57,0) | 932,5 | 0,115 |
| Через 1 міс (48–42) | 59 (52,25; 67,25) | 50 (41,25; 61,75) | 1394,5 | 0,002 |
| Через 6 міс (45–38) | 61 (51; 70) | 63 (53; 71,25) | 852,5 | 0,985 |
| Через 12 міс (41–37) | 61 (52; 70) | 65 (54; 73) | 726 | 0,749 |
| p | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Шкала стабільності нападів | | | | |
| До лікування (51–45) | 41 (33; 46) | 42 (36; 47) | 972,0 | 0,198 |
| Через 1 міс (48–42) | 63 (57,75; 69) | 63 (54,5; 70,75) | 1050,5 | 0,734 |
| Через 6 міс (45–38) | 71 (64; 78) | 71,5 (68; 78,75) | 755,5 | 0,365 |
| Через 12 міс (41–37) | 71 (64; 78) | 72 (67; 80) | 681,5 | 0,444 |
| p | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Шкала частоти нападів стенокардії | | | | |
| До лікування (51–45) | 64 (58; 73) | 59 (51; 67) | 1399,0 | 0,065 |
| Через 1 міс (48–42) | 83,5 (75,5; 87) | 80,5 (71; 85) | 1127,5 | 0,335 |
| Через 6 міс (45–38) | 84 (77; 91) | 81 (73; 88) | 979,0 | 0,258 |
| Через 12 міс (41–37) | 83 (74; 90) | 83 (72; 90) | 740,0 | 0,857 |
| p | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Шкала задоволеності лікуванням | | | | |
| До лікування (51–45) | 49 (44; 58) | 51 (44; 61) | 1100,5 | 0,733 |
| Через 1 міс (48–42) | 70 (61,75; 77,75) | 65 (59,25; 75,75) | 1197,5 | 0,026 |
| Через 6 міс (45–38) | 75 (67; 83) | 72 (65,25; 79) | 981,5 | 0,249 |
| Через 12 міс (41–37) | 74 (69; 80) | 77 (68; 81) | 717,0 | 0,681 |
| p | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Шкала ставлення до хвороби | | | | |
| До лікування (51–45) | 41 (35; 48,5) | 43 (35; 48) | 1173,5 | 0,851 |
| Через 1 міс (48–42) | 54 (49; 63) | 51,5 (43,5; 56) | 1240,5 | 0,043 |
| Через 6 міс (45–38) | 62 (54; 71) | 60,5 (51,25; 65,75) | 1033,5 | 0,103 |
| Через 12 міс (41–37) | 66 (59; 74) | 66 (59; 73) | 808,9 | 0,620 |
| p | 0,0001 | 0,0001 | | |

ФА – фізична активність.

Таблиця 7

Динаміка стану здоров'я згідно зі шкалою обмеження фізичної активності

| Показник | | Група А | Група Б | χ^2 | p |
|--------------|------------------|----------------|----------------|----------|-------|
| До лікування | Поганий стан | 4/51 (7,80 %) | 5/45 (11,1 %) | 2,40 | 0,300 |
| | Задовільний стан | 34/51 (67,7 %) | 23/45 (51,1 %) | | |
| | Добрий стан | 13/51 (24,5 %) | 17/45 (37,8 %) | | |
| | Відмінний стан | 0/51 (0,00 %) | 0/45 (0,00 %) | | |
| Через 1 міс | Поганий стан | 0/48 (0,00 %) | 0/42 (0,00 %) | 6,70 | 0,028 |
| | Задовільний стан | 11/48 (22,9 %) | 20/42 (47,6 %) | | |
| | Добрий стан | 33/48 (68,8 %) | 22/42 (52,4 %) | | |
| | Відмінний стан | 4/48 (8,50 %) | 0/42 (0,00 %) | | |
| Через 6 міс | Поганий стан | 0/45 (0,00 %) | 0/38 (0,00 %) | 0,06 | 0,969 |
| | Задовільний стан | 9/45 (20,0 %) | 8/38 (21,1 %) | | |
| | Добрий стан | 28/45 (62,2 %) | 24/38 (63,2 %) | | |
| | Відмінний стан | 8/45 (17,8 %) | 6/38 (15,8 %) | | |
| Через 12 міс | Поганий стан | 0/41 (0,00 %) | 0/37 (0,00 %) | 0,376 | 0,840 |
| | Задовільний стан | 10/41 (24,4 %) | 7/37 (18,9 %) | | |
| | Добрий стан | 24/41 (58,5 %) | 23/37 (62,2 %) | | |
| | Відмінний стан | 7/41 (17,1 %) | 7/37 (18,9 %) | | |

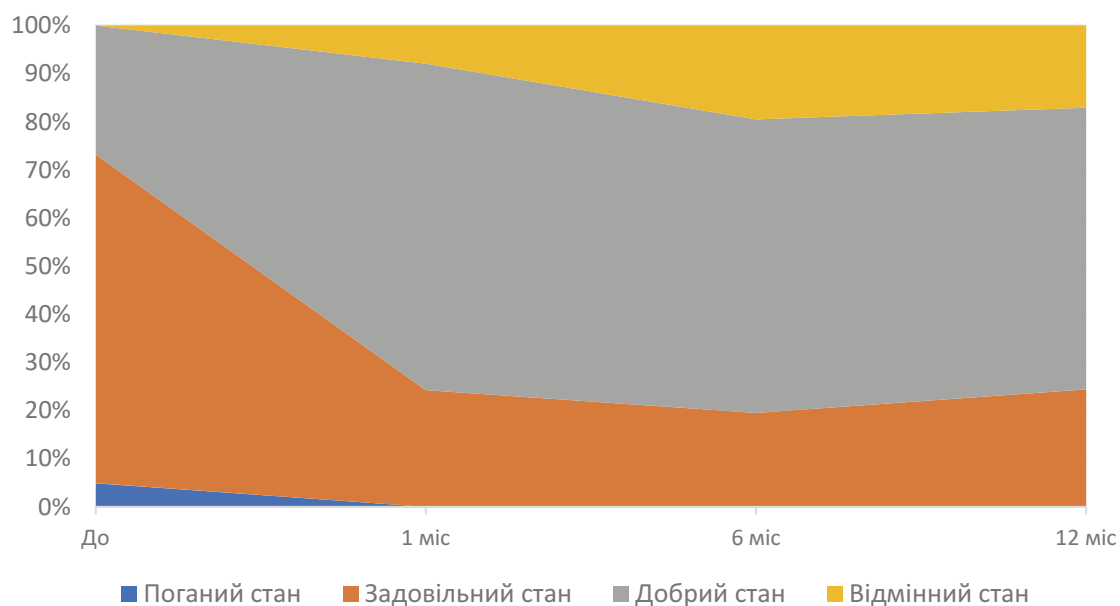


Рис. 1. Оцінка стану здоров'я за шкалою обмеження фізичної активності згідно зі SAQ у групі А.

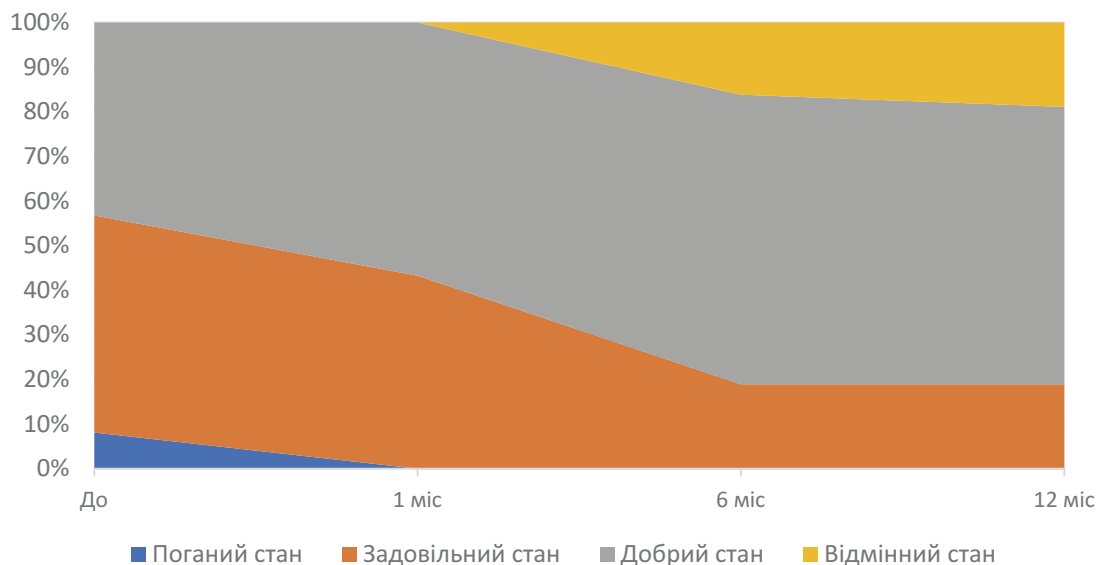


Рис. 2. Оцінка стану здоров'я за шкалою обмеження фізичної активності згідно зі SAQ у групі Б.

Таблиця 8

Динаміка частоти нападів стенокардії згідно із SAQ у групах дослідження

| Показники | | Група А | Група Б | χ^2 | р |
|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------|-------|
| До лікування | Щоденні напади | 7/51 (13,7 %) | 8/45 (17,8 %) | 0,335 | 0,837 |
| | Щотижневі напади | 25/51 (49,0 %) | 22/45 (48,9 %) | | |
| | Щомісячні напади | 19/51 (37,3 %) | 15/45 (33,3 %) | | |
| | Відсутні напади | 0/51 (0,00 %) | 0/45 (0,00 %) | | |
| Через 1 місяць | Щоденні напади | 0/48 (0,00 %) | 0/42 (0,00 %) | 1,94 | 0,387 |
| | Щотижневі напади | 2/48 (4,10 %) | 5/42 (11,9 %) | | |
| | Щомісячні напади | 20/48 (41,7 %) | 15/42 (35,7 %) | | |
| | Відсутні напади | 26/48 (54,2 %) | 22/42 (52,4 %) | | |
| Через 6 місяць | Щоденні напади | 0/45 (0,00 %) | 0/38 (0,00 %) | 1,58 | 0,545 |
| | Щотижневі напади | 3/45 (6,70 %) | 3/38 (7,90 %) | | |
| | Щомісячні напади | 19/45 (42,2 %) | 11/38 (28,9 %) | | |
| | Відсутні напади | 23/45 (51,1 %) | 24/38 (63,2 %) | | |
| Через 12 місяць | Щоденні напади | 0/41 (0,00 %) | 0/37 (0,00 %) | 0,53 | 0,765 |
| | Щотижневі напади | 4/41 (9,76 %) | 3/37 (8,11 %) | | |
| | Щомісячні напади | 16/41 (39,0 %) | 12/37 (32,4 %) | | |
| | Відсутні напади | 21/41 (51,24 %) | 22/37 (59,49 %) | | |

($p=0,405$), частотою гострого порушення мозкового кровообігу ($p=0,151$) та однорічною летальністю з усіх причин ($p=0,555$) (табл. 5).

У пацієнтів групи А у віддаленому періоді статистично значущо рідше (на 12,7 %; $p=0,034$) фіксувалися МАССЕ порівняно з групою Б (див. табл. 5).

Відповідно до опитувальника SAQ у пацієнтів обох груп спостерігалось статистично значуще покращання за всіма шкалами опитувальника, такими як обмеження фізичної активності, стабільності нападів стенокардії, частоти нападів стенокардії, задоволеності лікуванням, ставлення до хвороби (табл. 6).

Через 1 місяць після втручання в пацієнтів групи А показник обмеження фізичної активності був статистично значущо вищим порівняно з групою Б (59 (52,25; 67,25) проти 50 (41,25; 61,75) балів, $p=0,002$). Надалі, через 6 ($p=0,985$) та 12 місяців ($p=0,749$) після втручання статистично значущої відмінності між групами дослідження щодо обмеження фізичної активності не спостерігалось (див. табл. 6).

Також через 1 місяць після втручання в пацієнтів групи А показник задоволеності лікуванням був статистично значущо вищим порівняно з пацієнтами групи Б (70 (61,75; 77,75) проти 65 (59,25; 75,75) балів, $p=0,026$) (див. табл. 6).

Схожі результати також були отримані при аналізі шкали ставлення до хвороби згідно з SAQ. Хоча вихідний рівень ставлення до хвороби був подібним у пацієнтів обох груп ($p=0,851$), через місяць після втручання в групі А спостерігалися статистично значущо вищі ці показники порівняно з групою Б (54 [49; 63] проти 51,5 [43,5; 56] бала, $p=0,043$). Однак через 6 місяців ($p=0,103$) та через

12 місяців ($p=0,620$) значущих відмінностей між групами щодо цього показника не виявлено (див. табл. 6).

У подальшому на основі аналізу обмеження фізичної активності нами було проведено оцінку стану здоров'я пацієнтів. Так, пацієнти груп дослідження статистично значущо не відрізнялися за станом здоров'я на вихідному етапі ($p=0,300$), через 6 ($p=0,969$) та 12 місяців ($p=0,840$) (табл. 7).

Через 1 місяць після втручання пацієнти групи А характеризувалися кращим станом здоров'я порівняно з пацієнтами групи Б ($p=0,028$; див. табл. 7).

Загалом, на тлі проведених ЧКВ у пацієнтів групи А спостерігалась позитивна динаміка стану здоров'я, до втручання лише 24,5 % пацієнтів цієї групи мали добрий або відмінний стан здоров'я, тоді як через 12 місяців спостереження уже 75,6 % пацієнтів мали добрий або відмінний стан здоров'я ($p=0,001$; рис. 1).

Схожа картина також фіксувалася і в пацієнтів групи Б. До проведення АКШ у пацієнтів групи Б у 37,8 % визначався добрий або задовільний стан здоров'я, тоді як через 12 місяців після АКШ добрий або задовільний стан здоров'я визначався у 81,1 % пацієнтів ($p=0,0001$; рис. 2).

На основі аналізу шкали частоти нападів стенокардії був проведений розподіл пацієнтів дослідних груп залежно від значень цього показника (табл. 8).

Пацієнти обох груп не відрізнялися між собою щодо частоти нападів стенокардії до втручання ($p=0,837$), через 1 місяць ($p=0,387$), через 6 місяців ($p=0,545$) та через 12 місяців ($p=0,765$) (див. табл. 8).

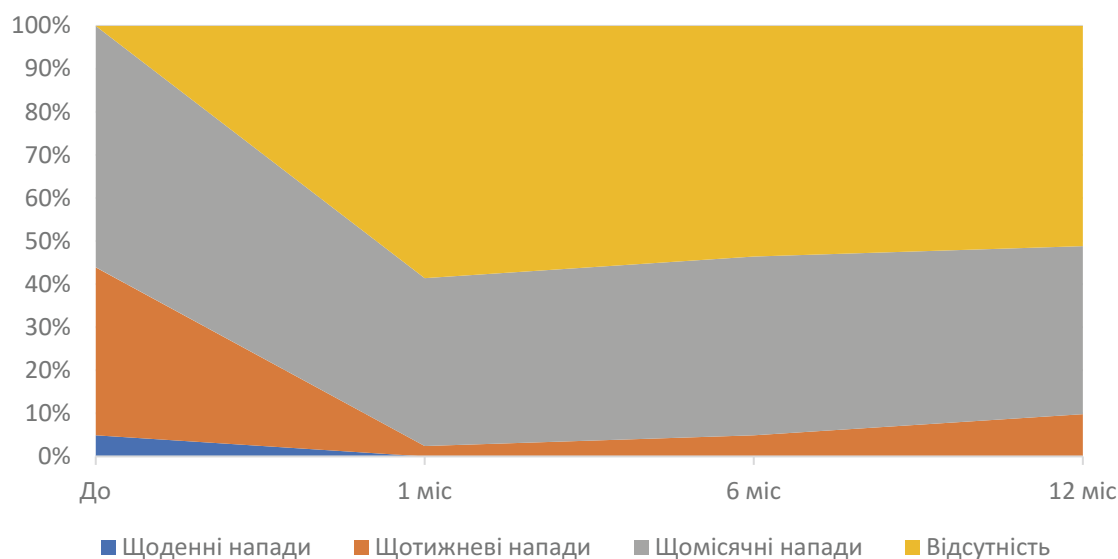


Рис. 3. Оцінка частоти нападів стенокардії згідно зі SAQ у групі А.

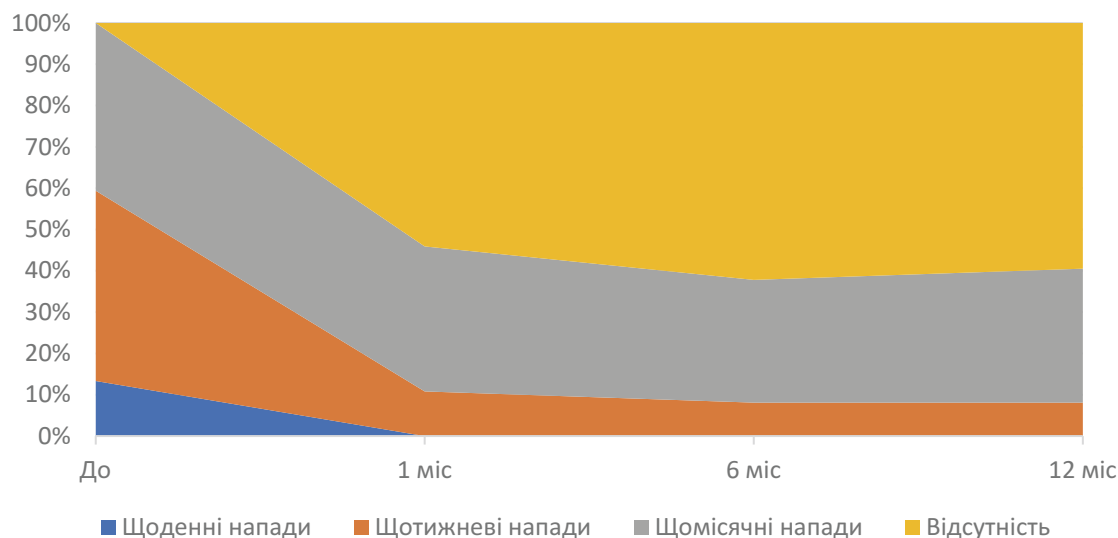


Рис. 4. Оцінка частоти нападів стенокардії згідно зі SAQ у групі Б.

Загалом нами встановлена статистично значущо позитивна динаміка щодо частоти нападів стенокардії у пацієнтів групи А впродовж 12 місяців спостереження ($p=0,001$), а саме у 51,24 % пацієнтів групи А через 12 місяців після ЧКВ взагалі не зареєстровано нападів стенокардії протягом 4 тижнів до опитування, тоді як до проведення ЧКВ у всіх 100 % пацієнтів упродовж останніх 4 тижнів до аналізу реєструвалася стенокардія (рис. 3).

У 59,49 % пацієнтів групи Б через 12 місяців після проведення АКШ не зафіксовано жодного нападу стенокардії упродовж 4 тижнів до анкетування, тоді як до АШК усі 100 % пацієнтів мали напади стенокардії ($p=0,001$; рис. 4).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що досліджувані групи не мали статистично значущих відмінностей щодо функціонального класу стенокардії на всіх етапах спостереження, а також частоти однорічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, необхідність повторної ревазуляризації, гостре порушення мозкового кровообігу та однорічної летальності з будь-яких причин. Водночас частота несприятливих серцево-судинних та цереброваскулярних подій статистично значущо рідше спостерігалася при ЧКВ порівняно з АКШ.

Отримані дані частково узгоджуються з результатами низки рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів, що порівнювали ефективність АКШ і ЧКВ у пацієнтів з ураженням ОСЛКА. Дослідження SYNTAX, NOBLE та EXCEL

свідчать про подібну летальність між цими двома методами ревазуляризації, але відмінності стосовно ризику повторної ревазуляризації, інфаркту міокарда та інших ускладнень залежать від складності анатомії коронарних артерій і значень балу SYNTAX [5–7].

Метааналізи додатково підтверджують перевагу АКШ у пацієнтів із високим балом SYNTAX, тоді як у пацієнтів із низьким або середнім балом обидва підходи демонструють схожу ефективність [10, 11]. У нашому ж дослідженні у пацієнтів, яким виконували АКШ, вихідні значення SYNTAX були статистично значущо вищими порівняно з пацієнтами, яким виконували лише ЧКВ. Однак удосконалення технологій і методик ЧКВ сприяло покращенню результатів лікування та зниженню кількості ускладнень, особливо в пацієнтів старшого віку [12].

Одним із важливих показників віддаленого періоду вважається якість життя пацієнтів. Для того щоб оцінити якість життя, пов'язану зі здоров'ям, проводиться комплексний аналіз фізичного або психічного стану здоров'я людей [13]. Загалом сприйняття якості життя (ЯЖ) залежить від культури і цінностей індивіда, де він живе, і пов'язане з його цілями, очікуваннями, стандартами та проблемами [14].

Упродовж однорічного періоду спостереження в пацієнтів як після ЧКВ, так і після АКШ спостерігалася статистично значуще покращання показників за всіма шкалами опитувальника SAQ, такими як обмеження фізичної активності, стабільності нападів стенокардії, частоти нападів стенокардії, задоволеності лікуванням, ставлення до хвороби.

Дослідження M.S. Abdallah та співавторів, у якому для аналізу ЯЖ використовували опитувальник SF-36, показало, що пацієнти, які перенесли АКШ, мали кращу ЯЖ у період від 6 місяців до двох років порівняно з тими, хто переніс ЧКВ; однак ці відмінності не були статистично значущими [15]. Своєю чергою дослідження R. Yazdani-Bakhsh та співавторів показало, що у пацієнтів, які перенесли ЧКВ, через 6 місяців після ревазуляризації спостерігали значно вищий показник ЯЖ порівняно з проведенням АКШ [16]. Однак, продовжуючи протягом 24 місяців це спостереження, автори не виявили суттєвих відмінностей між групами. Що стосується покращання ЯЖ в обох групах, більшість пацієнтів почувалися краще після лікування, і лише кілька пацієнтів почувалися так само або гірше, ніж до лікування. Схожі результати також були отримані в іншому дослідженні, проведеному S. Singh та співавторами в Індії [17].

Варто також зазначити, що в дослідженні D. Sarodanno та співавторів більшість пацієнтів з групи АКШ після операції почувалися значно гірше, ніж пацієнти з групи ЧКВ. Оскільки в цьому дослідженні АКШ здебільшого проводиться при подвійному та потрійному ураженні коронарних судин порівняно з одностудинними ураженнями при ЧКВ [18], пацієнти після АКШ можливо почувалися краще на тлі гіршого вихідного стану. Водночас деякі пацієнти почувалися гірше та могли страждати від інших супутніх захворювань. Зокрема, як зазначається в низці досліджень, пацієнти, яким виконували АКШ, мають набагато більшу частоту фібриляції передсердь, ніж ті, яким проводили ЧКВ, що зазвичай істотно погіршує якість життя [19–21].

Крім того, у дослідженні S.J. Baron та співавторів проведення АКШ асоціювалося з нижчим рівнем покращання загальної ЯЖ порівняно із застосуванням ЧКВ [22]. Ба більше, порівняльне дослідження S.V. Arnold та співавторів показало, що через 6 місяців лікування ЯЖ пацієнтів, яким проводили ЧКВ (48,3 %), була істотно вищою, ніж при проведенні АКШ (47,6 %) [23]. Ці результати можуть бути насамперед обумовлені появою покритих стентів, які, за даними контрольованих досліджень, характеризуються дуже низькою частотою тромбозу та рестенозу стента і, відповідно, низькою потребою в повторних втручаннях при застосуванні ЧКВ [24, 25].

У систематичному огляді та метааналізі A. Dimagli та співавторів, що охоплювали 5 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь 10 760 пацієнтів, специфічна та загальна ЯЖ пацієнтів із комплексною ішемічною хворобою серця, яким проводили ревазуляриза-

цію, через 1 місяць спостереження фіксувалася вищою В пацієнтів після ЧКВ, тоді як через 6 та 12 місяців ЯЖ була істотно вищою після проведення АКШ [26]. Надалі, через 36–60 місяців не спостерігалось відмінностей між ЧКВ та АКШ щодо загальних показників ЯЖ.

У нашому ж дослідженні, як і у роботі A. Dimagli та співавторів, через 1 місяць після втручання в пацієнтів з ЧКВ показник обмеження фізичної активності, задоволеності лікуванням та ставлення до хвороби був статистично значущо вищим порівняно з групою, в якій застосовувалося АКШ. На нашу думку, результати значного покращання ЯЖ через 1 місяць після ЧКВ відображають менш інвазивний характер процедури ЧКВ порівняно з АКШ, зокрема меншу кількість процедурних ускладнень, коротшу тривалість перебування та швидше відновлення. Навпаки, більшість пацієнтів, яким проводять АКШ, відчувають біль у місці хірургічного доступу протягом перших кількох тижнів після операції та проходять кардіологічну реабілітацію [27]. Реабілітація після АКШ обмежує багато загальних аспектів фізичної мобільності, зокрема ходьбу, прийняття душу та участь у повсякденній діяльності, протягом перших кількох тижнів і місяців, але зазвичай ці обмеження знімаються через 6 місяців.

ВИСНОВКИ

1. У досліджуваних групах спостерігалось статистично значуще зниження функціонального класу стенокардії впродовж 12 місяців спостереження порівняно з вихідними значеннями ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно).

2. У пацієнтів, яким проводили черезшкірне коронарне втручання, частота МАССЕ була статистично значущо меншою на 12,7 % ($p=0,034$) порівняно з пацієнтами, яким проводили аортокоронарне шунтування, до того ж у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання статистично значущо вищою була свобода від виникнення МАССЕ впродовж 12 місяців спостереження порівняно з пацієнтами після аортокоронарного шунтування.

3. Відповідно до опитувальника SAQ, впродовж однорічного періоду спостереження в пацієнтів і після черезшкірного коронарного втручання, і після аортокоронарного шунтування спостерігалось статистично значуще покращання всіх показників за шкалами опитувальника, таких як обмеження фізичної активності, стабільності нападів стенокардії, частоти нападів стенокардії, задоволеності лікуванням, ставлення до хвороби.

4. Через 1 місяць після втручання в пацієнтів, яким проводили черезшкірне коронарне втручання,

ня, фіксували статистично значущо вищі показники фізичної активності (59 (52,25; 67,25) проти 50 (41,25; 61,75) балів, $p=0,002$), задоволеності лікуванням (70 (61,75; 77,75) проти 65 (59,25; 75,75) балів, $p=0,026$) та ставлення до хвороби (54 (49; 63)

проти 51,5 (43,5; 56) бала, $p=0,043$) порівняно з пацієнтами, яким проводили аортокоронарне шунтування, тоді як на всіх інших етапах спостереження статистично значущої різниці не спостерігалось ($p>0,05$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, написання статті – А.М.; методологія, перевірка точності даних, критичний аналіз змісту статті, експертна консультація, редагування – С.Ф.

Література

- Dąbrowski EJ, Kożuch M, Dobrzycki S. Left Main Coronary Artery Disease-Current Management and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11(19):5745. <https://doi.org/10.3390/jcm11195745>
- Thomas JM, Cooney LM Jr, Fried TR. Systematic review: Health-related characteristics of elderly hospitalized adults and nursing home residents associated with short-term mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(6):902-11. <https://doi.org/10.1111/jgs.12273>
- Persson J, Yan J, Angeres O, Venetsanos D, Jeppsson A, Sjugren I, et al. PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2023;44(30):2833-42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad369>
- Rahman A, Haider R, Shirin H, Sobhan A, Huq KE. Evaluate the Quality of Life in Patients With Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Graft. *Cureus.* 2024;16(1):e52645. <https://doi.org/10.7759/cureus.52645>
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet.* 2019;394:1325-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31997-X)
- Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;388:2743-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9)
- Park DW, Park SJ. Percutaneous Coronary Intervention of Left Main Disease: Pre- and Post-EXCEL (Evaluation of XIENCE Everolimus Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) and NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) Era. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(6):e004792. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004792>
- Johnson TW, Räber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2019 Aug 14;40(31):2566-2584. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz332>
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9)
- Gallo M, Blitzer D, Laforgia PL, Doulamis IP, Perrin N, Bortolussi G, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft for left main coronary artery disease: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:94-105.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.010>
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020;41:3228-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa135>
- Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, Malaiapan Y, Psaltis PJ. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(2):174-84. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.012>
- Estoque RC, Togawa T, Ooba M, Gomi K, Nakamura S, Hijioka Y, et al. A review of quality of life (QOL) assessments and indicators: Towards a «QOL-Climate» assessment framework. *Ambio.* 2019;48(6):619-38. <https://doi.org/10.1007/s13280-018-1090-3>
- What quality of life? The WHOQOL Group. *World Health Organization Quality of Life Assessment.* World Health Forum. 1996;17(4):354-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060228/>
- Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1581-90. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279208>
- Yazdani-Bakhsh R, Javanbakht M, Sadeghi M, Mashayekhi A, Ghaderi H, Rabiei K. Comparison of health-related quality of life after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(3):124-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752269/>
- Singh S, Sinha VK, Singh S, Kapoor L, Praharaj SK, Tikka SK, et al. Quality of life after coronary artery bypass graft & percutaneous transluminal coronary angioplasty: A follow up study from India. *Indian J Med Res.* 2020;152(4):423-6.

- https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1310_18
18. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:731-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.06.003>
 19. Batta A, Hatwal J, Batta A, Verma S, Sharma YP. Atrial fibrillation and coronary artery disease: an integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship. *World J Cardiol.* 2023;15:229-43. <https://doi.org/10.4330/wjcv15.i5.229>.
 20. Sale A, Yu J. Quality of life instruments in atrial fibrillation: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes.* 2022;20:143. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-02057-y>
 21. Alex Chau YL, Won Yoo J, Chuen Yuen H, et al. The impact of post-operative atrial fibrillation on outcomes in coronary artery bypass graft and combined procedures. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18:319-26. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.005>
 22. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, et al. Quality-of-Life after everolimus-eluting stents or bypass surgery for left-main disease: results from the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:3113-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.036>
 23. Arnold SV, Magnuson EA, Wang K, Serruys PW, Kappetein AP, Mohr FW, et al. Do differences in repeat revascularization explain the antianginal benefits of bypass surgery versus percutaneous coronary intervention?: implications for future treatment comparisons. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:267-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964585>
 24. Polavarapu RS, Pamidimukkala V, Polavarapu A, et al. Ultra-thin everolimus-eluting stents in atherosclerotic lesions: three years follow-up with subgroup analysis of ultra-long stents. *Indian Heart J.* 2023;75:279-84. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.03.006>
 25. Kumar B, Agstam S, Vijay J, Batta A. Long term safety and efficacy of the Yukon Choice Flex sirolimus-eluting coronary stent-a real-world data from India. *Indian Heart J.* 2021;73:733-6. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.09.006>
 26. Dimagli A, Spadaccio C, Myers A, Demetres M, Rademaker-Havinga T, Stone GW, et al. Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(22):e030069. <https://doi.org/doi:10.1161/JAHA.123.030069>
 27. Chee JH, Filion KB, Haider S, Pilote L, Eisenberg MJ. Impact of age on hospital course and cost of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):768-71. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.058>

Evaluation of quality of life and long-term outcomes following revascularization of the left main coronary artery in older adults

A.O. Maksakov^{1,2}, S.M. Furkalo^{1,3}

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

³ O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to analyze quality of life and long-term outcomes following revascularization of the left main coronary artery (LMCA) in elderly patients.

Materials and methods. This retrospective study included 200 patients with coronary artery disease aged 60 to 74 years, who underwent LMCA revascularization between September 2021 and July 2024. Patients were divided into two groups: Group A – percutaneous coronary intervention (PCI) (n=150) and Group B – coronary artery bypass grafting (CABG) (n=50). Quality of life was assessed using the Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Results. Both groups showed a reduction in the functional class of angina over a 12-month period (p=0.001 for both groups). The incidence of myocardial infarction, repeat revascularization, acute cerebrovascular events, and one-year mortality did not differ between groups. However, in Group A, adverse cardiovascular and cerebrovascular events were 12.7 % less frequent compared to Group B (p=0.034). According to SAQ results, all parameters improved in both groups. One month after the intervention, Group A showed significantly higher scores in physical activity limitation (p=0.002), treatment satisfaction (p=0.026), and disease perception (p=0.043) compared to Group B. No significant differences were observed between the groups at 6 and 12 months for these parameters.

Conclusions. The study demonstrated that PCI is associated with a lower frequency of adverse cardiovascular and cerebrovascular events compared to CABG, with similar functional class and complication rates. Both methods resulted in improved quality of life, with PCI showing better outcomes one month after revascularization.

Key words: ischemic heart disease, elderly age, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary interventions, MACCE, quality of life.

УДК 616-085-008+615.22:616.12-005.6+616.61-008.6/612.019

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.4249>

Порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією

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

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

Мета роботи – порівняти діуретичну дію та деякі клініко-гемодинамічні й метаболічні ефекти гідрохлоротіазиду і ксипаміду при їх додаванні до терапії петльовим діуретиком у разі рефрактерного набрякового синдрому в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) та резистентністю до діуретичної терапії на тлі супутньої ниркової дисфункції (НД).

Матеріали і методи. У відкрите порівняльне рандомізоване в паралельних групах дослідження залучено 50 пацієнтів із гостро декомпенсованою СН (ГДСН), рефрактерних до внутрішньовенної діуретичної терапії петльовим діуретиком (ПД) (добовий діурез < 2000 мл при застосуванні добової дози фуросеміду 320 мг), які були рандомізовані у дві рівночисельні групи, яким призначали гідрохлоротіазид (ГХТ) (n=25) та ксипамід (n=25). Групи були зіставні за віком, статтю, структурою основних коморбідних станів та базовим лікуванням. У дослідження не залучали пацієнтів з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) > 60 та < 15 мл/хв/1,73 м².

Результати. Пацієнти досліджуваних груп були зіставні за основними демографічними, клініко-інструментальними показниками та структурою отримуваного лікування; майже половина пацієнтів мала генералізований набряковий синдром (анасарка). На момент рандомізації пацієнти обох груп не мали статистично значущих відмінностей щодо добового діурезу, втім після рандомізації в групі ксипаміду спостерігалися статистично значущо більші його величини. Цьому відповідала більша втрата маси тіла в пацієнтів, що отримували ксипамід, разом із меншою вираженістю задишки за шкалою Лікерта на 5-ту добу лікування порівняно з ГХТ. На відміну від пацієнтів, що приймали ксипамід, прийом ГХТ був асоційований з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок у вигляді зниження ШКФ та статистично значущо нижчими значеннями рівня К⁺ у плазмі на 5-й день лікування.

Висновки. Додавання нетіазидового сульфаніламідного діуретика ксипаміду або ГХТ до в/в петльового діуретика при рефрактерному набряковому синдромі у пацієнтів з ГДСН та НД має односпрямовані позитивні ефекти у вигляді збільшення добового діурезу, зменшення маси тіла та зменшення задишки за шкалою Лікерта. Порівняно з ГХТ застосування ксипаміду асоціюється зі статистично значущо більшими величинами добового діурезу, сумарною втратою маси тіла та зменшення задишки за шкалою Лікерта. Водночас, на відміну від ксипаміду, прийом ГХТ асоціюється з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок та статистично значущо нижчим рівнем К⁺ у плазмі. Зазначені дані дають підставу попередньо розглядати ксипамід як ефективніший та потенційно безпечніший діуретик другої лінії діуретичної терапії в госпіталізованих пацієнтів із СН, супутньою НД та резистентністю до в/в терапії ПД.

Ключові слова: серцева недостатність, набряковий синдром, ксипамід, гідрохлоротіазид.

Ткач Наталія Альбертівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів
ORCID ID: 0000-0002-6340-5860
E-mail: natalia.tkach@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2025 року

© Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, А.В. Ляшенко, 2025

Tkach Nataliya A., MD, Senior Researcher of Heart Failure Department
ORCID ID: 0000-0002-6340-5860
E-mail: natalia.tkach@ukr.net
Received on 01.08.2025

Попри відсутність загальноузгодженої дефініції резистентності до діуретичної терапії, більшість експертів визначають її як недостатню відповідь на зростання доз петльового діуретика (ПД), наслідком чого є персистування гіперволемії [1, 2]. Частота цього феномену в пацієнтів з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) становить за даними різних публікацій 20–35 % [3], а його наявність асоціюється зі зростанням ризику повторних госпіталізацій та гіршим виживанням пацієнтів [4, 5].

Згідно з чинними міжнародними рекомендаціями серед діуретичних засобів другої лінії, рекомендованих у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) з ознаками резистентності до ПД, основними є тіазидові й так звані тіазидоподібні діуретики, до яких, зокрема, належать гідрохлоротіазид (ГХТ), бендрофлуметіазид, циклометіазид, хлортіазид, хлорталідон, металозон, індапамід, ксипамід [6, 7]. На відміну від країн Європи та США, вибір подібних препаратів другої лінії в Україні обмежений ГХТ та тіазидоподібними діуретиками – індапамідом, ксипамідом та хлорталідонем (останній у чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування СН відсутній). У виконаному раніше рандомізованому дослідженні застосування останнього препарату в пацієнтів з ГДСН, рефрактерних до терапії внутрішньовенним (в/в) фуросемідом зі зростанням його доз, продемонструвало перевагу такого підходу перед подальшим нарощуванням доз фуросеміду щодо ефективності та безпечності [8]. Водночас порівняльних досліджень ефективності та безпечності ГХТ і ксипаміду дотепер не проводили. Робоча гіпотеза щодо ймовірних клінічних переваг ксипаміду перед ГХТ у зазначених пацієнтів ґрунтується на результатах досліджень, які, зокрема, продемонстрували збереження діуретичної дії ксипаміду подібно до ПД, навіть у пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією (НД), аж до значень кліренсу креатиніну 10–15 мл/хв [9], з урахуванням того, що, з одного боку, НД (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв), як правило, спостерігається в більшості пацієнтів з рефрактерним набряковим синдромом, а ефект тіазидів послаблюється в пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² [10] – з іншого. Окрім усього, є дані, що ксипамід, як нетіазидовий сульфаніламід, відрізняється від тіазидових діуретиків відсутністю значного впливу на метаболічний профіль [11, 12], що може надавати потенційну перевагу щодо безпечності лікування.

Мета роботи – порівняти діуретичну дію та деякі клініко-гемодинамічні й метаболічні ефекти гідрохлоротіазиду і ксипаміду, при їх додаванні до терапії петльовим діуретиком у разі рефрактерного набрякового синдрому, в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та резистентністю до

діуретичної терапії на тлі супутньої ниркової дисфункції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У відкрите порівняльне в паралельних групах, рандомізоване дослідження ОКСАМИТ 2 (порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та Ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі у госпіталізованих пацієнтів з серцевою недостатністю) залучено 50 пацієнтів з декомпенсованою СН на ґрунті ішемічної хвороби серця (ІХС) або гіпертонічної хвороби (ГХ). Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів, ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Критеріями залучення в дослідження були: 1) хронічна СН у фазі декомпенсації, що потребувала госпіталізації; 2) вік 30–85 років; 3) резистентність до зростання доз внутрішньовенного ПД; фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 45 %; 5) ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м², але < 60 мл/хв/1,73 м²; 6) рівень систолічного артеріального тиску (САТ) > 90 мм рт. ст.; 7) наявність ехокардіографічного висновку, що підтверджує наявність структурно-функціонального ураження серця давністю не менше ніж 3 міс; 8) інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

У дослідження не залучали пацієнтів: 1) віком < 30 років та > 85 років; 2) із ШКФ < 15 та > 60 мл/хв/1,73 м²; 3) гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 4) із САТ < 90 мм рт. ст.; 5) із запальними та рестриктивними ураженнями міокарда; 6) з гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі злякисними новоутвореннями; 8) з гострими та хронічними захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів; 9) з наявністю аденоми простати ≥ 2-го ступеня; 10) таких, що беруть участь у іншому дослідженні; 11) без інформованої згоди на участь у дослідженні.

На виконання дослідження отриманий дозвіл локальної етичної комісії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, рутинну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження серця за стандартним протоколом, рутинні лабораторні тести, зокрема визначення рівня сечової кислоти, згідно з чинними рекомендаціями [13]. У ході дослідження здійснювали серійну реєстрацію таких параметрів: добового діурезу; маси тіла; артеріального тиску; біохімічних показників



Рис. 1. Схема протоколу дослідження ОКСАМИТ 2.

(K^+ , Na^+ , креатинін з обчисленням ШКФ за формулою СКD-EPI 2021, трансамінази, глюкоза, сечова кислота) та ступеня вираження задишки за сумою балів відповідно до шкали Лікерта [14]. Періодичність визначення тих чи інших з наведених вище параметрів визначали схемою проведення дослідження, опис якої наводимо нижче.

Усім пацієнтам в першу годину надходження у відділення відповідно до чинних рекомендацій починали в/в терапію ПД у початковій разовій дозі, еквівалентній добовій пероральній, яку пацієнт отримував амбулаторно. При діуретичній відповіді < 600 мл впродовж наступних 6 год дозу фуросеміду подвоювали; якщо сумарний діурез за перші 24 год перебування пацієнта в стаціонарі не становив щонайменше 2000 мл, упродовж наступної доби (24–48 год) здійснювали наступне подвоєння дози фуросеміду, але не більше ніж 320 мг/добу. При діуретичній відповіді впродовж другої доби < 2000 мл, з 3-ї доби пацієнтів випадковим методом у співвідношенні 1 : 1 розподілили на групи – застосування ГХТ у дозі 50 мг 1 раз на добу або ксипаміду (Ксипогама, Wörwag Pharma, Німеччина) у дозі 40 мг 1 раз на добу, яку вони надалі отримували впродовж наступних 5 дів спостереження, паралельно з дозою в/в фуросеміду, досягнутою на момент рандомізації, яку впродовж цього періоду спостереження не змінювали (рис. 1).

Періодичність втручань та реєстрації параметрів у дослідженні наведено в табл. 1.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel та пакета прикладних програм Statistica v.10.0., США (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти досліджуваних груп були зіставними за основними демографічними, клініко-інструментальними показниками та структурою отримуваного лікування; майже половина пацієнтів мала генералізований набряковий синдром (анасарка), більшість із них на момент рандомізації отримували інгібітори ренін-ангіотензинової системи, бета-адреноблокатори та інгібітори натрійзалежного котранспортера 2-го типу (ІНЗКТГ2), 100 % – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (табл. 2).

На момент рандомізації групи пацієнтів статистично значуще не відрізнялися щодо добового діурезу, втім з 3-ї доби після рандомізації в групі ксипаміду спостерігалися статистично значущо більші величини добового діурезу (табл. 3).

Цьому відповідала статистично значущо більша втрата маси тіла в пацієнтів, які отримували ксипамід, порівняно з ГХТ – $(7,9 \pm 2,3)$ проти $(5,4 \pm 1,9)$ кг ($p=0,001$) (рис. 2).

Показники самооцінки задишки за шкалою Лікерта статистично значущо не відрізнялися в групах на момент рандомізації, а також у першу та на третю доби спостереження; втім на 5-ту добу вираженість задишки за цим показником була статистично значущо меншою в пацієнтів, які отримували ксипамід (див. табл. 3).

За відсутності відмінностей між групами вихідної ШКФ на 3-тю та 5-ту доби після рандомізації виявлено статистично значущо нижчі значення ШКФ у пацієнтів, які отримували ГХТ, що відповідало статистично значущому зниженню цього показника впродовж періоду спостереження всере-

Таблиця 1

Графік процедур у рамках протоколу дослідження OKSAMIT 2

| Процедури | Доба 1 | Доба 2 | Доба 3 (0) | Доба 4 | Доба 5 (3) | Доба 6 | Доба 7 (5) |
|--|--------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| Загальноклінічне обстеження | + | | | | | | + |
| ЕКГ | + | + | + | | + | | + |
| Рутинні лабораторні тести | + | | | | | | + |
| Фуросемід, доза 1 | + | | | | | | + |
| Фуросемід, доза 2 | + | | | | | | |
| Фуросемід, доза 3 | | + | + | + | + | + | + |
| Ксипамід або гідрохлоротіазид | | | + | + | + | + | + |
| Діурез | + | + | + | + | + | + | + |
| Маса тіла | + | + | + | + | + | + | + |
| K ⁺ , Na ⁺ , креатинін | + | | + | | + | | + |
| Глюкоза, сечова кислота | + | | + | | + | | + |
| Моніторинг явищ застою | + | + | + | + | + | + | + |
| Шкала задишки | + | | + | | + | | + |

Таблиця 2

Порівняльна характеристика демографічних, клініко-лабораторних показників та структури лікування груп гідрохлоротіазиду та ксипаміду на момент рандомізації в дослідження

| Показник | 1-ша група (ксипамід, n=25) | 2-га група (ГХТ, n=25) | p |
|---|-----------------------------|------------------------|-------|
| Чоловіки, n (%) | 17 (68 %) | 15 (60 %) | 0,47 |
| Вік, роки (M±m) | 62,90±2,30 | 68,72±2,40 | 0,052 |
| Перенесений ІМ, n (%) | 11 (44 %) | 12 (48 %) | 0,26 |
| Фібриляція передсердь, n (%) | 14 (56 %) | 16 (64 %) | 0,29 |
| Анасарка, n (%) | 12 (45 %) | 11 (44 %) | 0,71 |
| Цукровий діабет, n (%) | 7 (28 %) | 9 (36 %) | 0,48 |
| САТ, мм рт. ст. | 122,6±2,5 | 121,9±1,7 | 0,76 |
| ФВ ЛШ, % | 34,01±2,91 | 34,52±3,42 | 0,82 |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м ² | 46,92±1,55 | 44,64±1,69 | 0,39 |
| Бета-адреноблокатори, n (%) | 20 (80 %) | 21 (84 %) | 0,23 |
| ІАПФ, n (%) | 23 (92 %) | 22 (88 %) | 0,76 |
| АМР, n (%) | 25 (100 %) | 25 (100 %) | 1,0 |
| ІНЗКТГ2, n (%) | 19 (76 %) | 18 (72 %) | 0,65 |
| Середня доза фуросеміду наприкінці 2-ї доби, мг/д | 290,600±11,143 | 281,600±7,313 | 0,09 |

ГХТ – гідрохлоротіазид; ІМ – інфаркт міокарда в анамнезі; САТ – систолічний артеріальний тиск; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; ІНЗКТГ 2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Таблиця 3

Добовий діурез, вираженість задишки за шкалою Лікєрта та маса тіла в досліджуваних групах на етапах спостереження (M+m)

| Показник | Ксипамід (n=25) | ГХТ (n=25) | p |
|---------------|-----------------|--------------|--------|
| Діурез, мл | | | |
| 0 | 1092±15 | 1028±14 | 0,081 |
| 1 | 2524±29 | 2460±18 | 0,272 |
| 3 | 3140±64 | 2380±52 | <0,001 |
| 5 | 2950±61* | 2140±46* | <0,001 |
| Задишка, бали | | | |
| 0 | 8,88±0,14 | 8,92±0,15 | 0,374 |
| 1 | 8,00±0,21 | 8,04±0,13 | 0,087 |
| 3 | 5,60±0,17 | 5,84±0,12 | 0,102 |
| 5 | 3,08±0,11* | 4,02±0,11* | <0,001 |
| Маса тіла, кг | | | |
| 0 | 95,24±2,71 | 96,040±2,771 | 0,143 |
| 3 | 90,32±2,64 | 94,620±1,757 | 0,034 |
| 5 | 87,34±2,65 | 90,57±1,74 | <0,001 |

* – статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняється порівняно з етапом до рандомізації. 0 – доба перед рандомізацією; 1, 3, 5 – відповідно перша, третя та п'ята доба лікування.

дині цієї групи, на відміну від групи ксипаміду (табл. 4), в якій статистично значущих змін цього показника не спостерігали.

Рівень K^+ на тлі лікування в абсолютних величинах знизився в обох групах, але сягнув статистичної значущості, на відміну від групи ксипаміду, в групі ГХТ, чому відповідали статистично значущо нижчі величини цього показника в групі ГХТ на тлі лікування. Саме в групі пацієнтів, які приймали ГХТ, було зафіксовано 3 випадки клінічно значущої гіпокаліємії у вигляді зниження цього показника нижче ніж 3,5 ммоль/л. Рівень Na^+ на тлі лікування

статистично значущо не змінювався в обох групах (див. табл. 4).

За відсутності статистично значущої різниці концентрації сечової кислоти в плазмі в групах на момент рандомізації, на 3-тю та 5-ту доби лікування спостерігали статистично значущо вищі величини цього показника в пацієнтів, які отримували ГХТ, що відображає його статистично значуще збільшення в останній групі, на відміну від групи ксипаміду (див. табл. 4).

ОБГОВОРЕННЯ

Попри активний пошук останніми роками нових підходів до покращання діуретичної відповіді в пацієнтів з декомпенсованою СН (в/в форма ацетазоламід, ІНЗКТГ2, антагоністи вазопресину, ізотонічний розчин NaCl, стероїди тощо) [15–19], тiazиди та тiazидоподібні діуретики залишаються єдиними засобами другої лінії в чинних рекомендаціях з лікування СН [6]. Водночас порівняльні дослідження деяких тiazидових та тiazидоподібних діуретиків майже відсутні. У відносно невеликому за кількістю (55 осіб) пілотному випробуванні, де порівнювали ефекти додавання тiazидоподібного агенту метолазону та в/в хлортiazиду до в/в фуросеміду в пацієнтів з ознаками резистентності та нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну 15–50

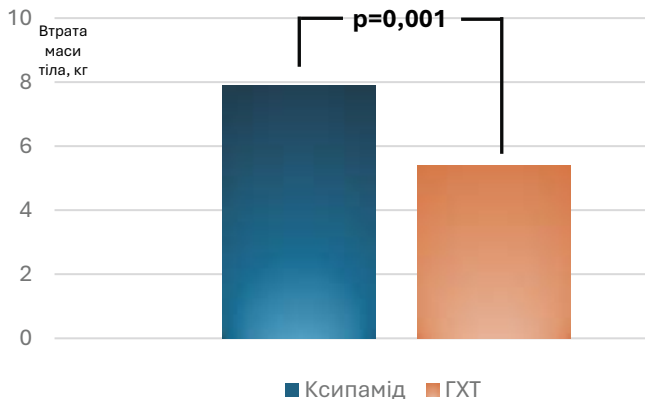


Рис. 2. Втрата маси тіла протягом 5 діб лікування в досліджуваних групах. ГХТ – гідрохлоротiazид.

Таблиця 4

Рівні K^+ , Na^+ , сечової кислоти в досліджуваних групах на етапах спостереження (M+m)

| Показник | Ксипамід (n=25) | ГХТ (n=25) | p |
|--------------------------------|-----------------|---------------|--------|
| pШКФ мл/хв/1,73 м ² | | | |
| 0 | 46,92±1,55 | 45,64±1,69 | 0,393 |
| 1 | 45,76±1,71 | 40,04±1,36 | 0,014 |
| 3 | 49,60±1,81 | 41,20±1,3 | <0,001 |
| 5 | 50,92±1,94 | 39,40±1,39* | <0,001 |
| K^+ , ммоль/л | | | |
| 0 | 4,52±0,08 | 4,44±0,06 | 0,455 |
| 3 | 4,26±0,04 | 4,03±0,04 | 0,011 |
| 5 | 4,23±0,03 | 3,92±0,04* | 0,012 |
| Na^+ , ммоль/л | | | |
| 0 | 137,92±0,49 | 139,60±0,41 | 0,192 |
| 3 | 137,48±0,31 | 138,16±0,42 | 0,297 |
| 5 | 137,92±0,35 | 137,48±0,52 | 0,491 |
| Сечова кислота, мкмоль/л | | | |
| 0 | 428,32±18,27 | 439,16±25,70 | 0,311 |
| 3 | 450,36±18,15 | 553,08±26,84 | 0,022 |
| 5 | 455,52±16,21 | 620,44±25,92* | <0,001 |

* – статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняється порівняно з етапом до рандомізації. pШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD EPI 2021; K^+ – рівень калію плазми; Na^+ – рівень натрію плазми.

мл/хв), тенденція до більшої діуретичної відповіді за 72 години у групі метолазону виявилася статистично незначущою; так само не виявлено відмінностей показників безпечності лікування [20]. У порівняльному дослідженні двох тіазидоподібних діуретиків – метолазону та індапаміду, які додавали до базового лікування фіксованою дозою (40 мг двічі на добу) в/в фуросеміду, не виявлено статистично значущих відмінностей між препаратами щодо натрійуретичного/діуретичного ефектів та потенційних показників безпечності [21].

На відміну від низки клінічних розвідок другої лінії діуретичної терапії в пацієнтів з СН (ADVOR – з ацетазоламідом, CLOROTIC – з ГХТ, цитоване вище порівняльне випробування метолазону та індапаміду) [17, 21, 22], в яких порівнювали ефекти фіксованої дози ПД з ефектами комбінування зазначеної фіксованої дози з оцінюваними засобами другої лінії, в наше дослідження залучалися лише пацієнти з доведеними ознаками резистентності до збільшення доз ПД на тлі порушення азотвидільної функції нирок. Було підтверджено дієвість обох порівнюваних препаратів при їх застосуванні у фіксованих середньотерапевтичних дозах щодо досягнення ефекту деконгестії в цієї категорії

пацієнтів. Водночас з'ясовано, що за даними оцінки динаміки добового діурезу та сумарної втрати маси тіла за 5-добовий період спостереження зазначений ефект був більш виражений у пацієнтів, які отримували ксипамід. Зменшення задишки як симптоматичний еквівалент деконгестії так само було більшим у групі прийому ксипаміду, хоча статистично значуща різниця відповідного показника з'явилася тільки на 5-ту добу спостереження. Однією з імовірних причин меншої діуретичної відповіді на тлі застосування ГХТ може бути погіршення ниркової функції (на 21 % на 5-ту добу порівняно з добою рандомізації) за відсутності подібної динаміки в групі ксипаміду. Такі дані щодо ГХТ збігаються з результатами дослідження CLOROTIC, в якому отримання діуретичного ефекту при його застосуванні впродовж 72 годин супроводжувалося значущим погіршенням азотвидільної функції нирок [22]. Іншою ймовірною причиною кращої порівняно з ГХТ діуретичної відповіді на тлі прийому ксипаміду в наших пацієнтів може бути наявність у ксипаміду додаткового механізму діуретичної дії у вигляді здатності пригнічувати карбоангідразу подібно до ацетазоламіду, хоча і слабшою мірою [23].

Заслугове на увагу ще один аспект порівняння в нашому дослідженні фармакодинаміки ГХТ та ксипаміду – а саме вплив цих препаратів на рівень сечової кислоти (СК). Здатність «класичних» тiazидів (ГХТ, бендрофлуметазид тощо) підвищувати шляхом реабсорбції уратів рівень останньої у плазмі добре відома [26], так само як і зв'язок гіперурикемії з гіршим клінічним прогнозом СН та ризиком виникнення або загострення подагри в таких пацієнтів [27, 28]. У пацієнтів з подагрюю рекомендацією альтернативою тiazидам є застосування калійзберіжливих діуретиків, зокрема, тріамтерену або амilorиду [29]. Водночас однозначних даних щодо впливу нетiazидових сульфаніламідів на рівень СК бракує. У нашому дослідженні статистично значущого підвищення рівня СК на тлі прийому ксипаміду не спостерігалось, тоді як при застосуванні ГХТ уже впродовж 5 діб відбулося доволі активне (на 1/3 від вихідного рівня) збільшення плазмової концентрації СК. Отримані дані, з одного боку, в цілому відповідають характеристикам ксипаміду як умовно метаболічно нейтрального, з відсутністю значущого впливу на ниркову функцію нетiazидового діуретика [12], а з іншого – дають підстави формувати вибір на користь останнього в тій частині пацієнтів із СН III–IV функціонального класу за NYHA, в яких залишаються клінічні показання до подальшого амбулаторного застосування комбінованої діуретичної терапії у вигляді поєднання базового ПД із сечогінним засобом другої лінії.

Конфлікт інтересів: дослідження проведено за підтримки компанії Wörwag Pharma.

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

Література

- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019 Apr;16(2):57-66. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-0424-1>
- Baumberger J, Dinges S, Lupi E, Wolters T, Stüssi-Helbling M, Cippa PE, Bellasi A, Huber LC, Arrigo M. Prevalence and characteristics of upfront diuretic resistance in acute heart failure: The P-Value-AHF study. *ESC Heart Failure.* 2025;12:688-694. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15069>
- Pratama AP, Hersunarti N, Soerarro S, et al. Factors predicting diuretic resistance in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Congress 2022.* Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.874/6744967 by guest on 29 September 2023
- Kristjánsdóttir I, Thorvaldsen T, Lund LH. Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Cardiac Failure Rev.* 2020;6:e25. <https://doi.org/10.15420/cfr.2019.18>
- Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002 Jul;144(1):31-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123144>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Voronkov LH, Tkach NA. Kombinuвання petl'ovoho y tiazidopodibnoho diuretykiv pry tyazhkyi sertseviy nedostatnosti: stacionarnyy ta ambulatornyy etapy pilotnoho doslidzhennya OKSAMYT. Sertseva nedostatnist' i komorbidni stany. 2017; 3:26-31. <https://health-ua.com/article/33909-kombnuvannya-tiazidopodbnogo-duretika-z-petlovim-pri-refrakternomu-nabryakov>
- Knauf H, Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patients with normal and impaired kidney function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(4):513-20. <https://doi.org/10.1007/BF00542150>
- Teles F, Peçanha de Miranda Coelho JA, Albino RM, et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2163903. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2163903>
- Leary WP, Asmal AC, Reyes AJ. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide. *Current Ther Res.* 1980;27:16-21.
- Knauf H, Mutschler E. Mechanism of action of xipamide and its classification as a "low ceiling diuretic". Pharmacodynamic-pharmacokinetic studies in healthy volunteers and in kidney and

Обмеженнями виконаного пілотного дослідження є його відкритий характер та відносно невелика вибірка (50 пацієнтів).

ВИСНОВКИ

1. Додавання нетiazидового сульфаніламідного діуретика ксипаміду або гідрохлоротiazиду до терапії внутрішньовенним петльовим діуретиком при рефрактерному набряковому синдромі в пацієнтів з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією має односпрямовані позитивні ефекти у вигляді збільшення добового діурезу, зменшення маси тіла та зменшення задишки за стандартною шкалою Лікерта. Порівняно з гідрохлоротiazидом застосування ксипаміду асоціюється зі статистично значущо більшими величинами добового діурезу, більшою сумарною втратою маси тіла та більш значним зменшенням задишки за шкалою Лікерта.

2. На відміну від ксипаміду, прийом гідрохлоротiazиду асоціюється з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок та статистично значущо нижчими значеннями рівня K^+ у плазмі. Зазначені дані дають підставу попередньо розглядати ксипамід як ефективніший та потенційно безпечніший діуретик другої лінії діуретичної терапії в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю, супутньою нирковою дисфункцією та резистентністю до внутрішньовенної терапії петльовими діуретиками.

- liver patients. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(1):1-14. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1296819>
13. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 00, 1128 DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
 14. Cristina K. Weber, Marcelo H. Miglioranza, Maria A. P. de Moraes et al. The five-point Likert scale for dyspnea can properly assess the degree of pulmonary congestion and predict adverse events in heart failure outpatients. *Clinics* 2014;69(5):341-6. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(05\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(05)08)
 15. Cuthbert JJ, Cleland JGF, Clark AL. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions—Part II: Combination Therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2024 Apr;21(2):115-130. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00644-2>
 16. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):157-168. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012>
 17. Mullens W, Dauw J, Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
 18. Biegus J, Iwanek G, Testani J, Zymliński R, Fudim M, Guzik M, Gajewski P, Ponikowski P. Sodium chloride versus glucose solute as a volume replacement therapy for more effective decongestion in acute heart failure (SOLVRED-AHF): A prospective, randomized, mechanistic study. *Eur J Heart Fail*. 2025 Jun 2. <https://doi.org/10.1002/ehfj.3708>
 19. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J*. 2023;44:2966–2977. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad341>
 20. Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD. Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance. *Cardiovasc Ther*. 2015 Apr;33(2):42-9. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12109>
 21. Salahudin M, Shah H, Jan MU, Altaf A. Comparing the sodium excreting efficacy of furosemide and indapamide combination against furosemide and metolazone combination in congestive heart failure patients: A randomized control trial. *J Pak Med Assoc*. 2019 Dec;69(12):1794-1799. <https://doi.org/10.5455/JPMA.3401>
 22. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(5):411-421. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
 23. What is the mechanism of Xipamide? Synapse. 18 Jul 2024 <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-the-mechanism-of-xipamide>
 24. Patel P, Preuss CV. Thiazide Diuretics [Updated 2025 Apr 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918/>
 25. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes A Quantitative Review. *Hypertension* 2006 Aug;48(2):219-24. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000231552.10054>
 26. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and Loop Diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Sep;13(9):639-43. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>
 27. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation*. 2003;107:1991-1997. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0>
 28. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiology* 2023;8(4):386-393. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5608>
 29. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):185-96. <https://doi.org/10.1002/art.38203>

Comparison of the clinical and metabolic effects of hydrochlorothiazide and xipamide in resistance edematous syndrome in hospitalized patients with heart failure and concomitant renal dysfunction

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

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

The aim – to compare the diuretic effect and tolerability of xipamide and hydrochlorothiazide as second-line diuretics in hospitalized patients with decompensation heart failure (HF), concomitant renal dysfunction and diuretic resistance.

Materials and methods. 50 patients with decompensation HF and diuretic resistance were included in the open comparative randomized parallel group study. These patients had refractory to intravenous loop diuretic therapy (LD) (daily diuresis <2000 ml with a daily dose of furosemide 320 mg), and were randomized into 2 equivalent groups, who were prescribed hydrochlorothiazide (HCT) (n=25) and xipamide (n=25). The groups were comparable in age, gender, structure of the main comorbid conditions and basic treatment. Patients with estimated glomerular filtration rate > 60 and < 15 ml/min/1.73 m² were excluded.

Results. The study groups were no significant differences in terms of basic demographic, clinical and instrumental parameters and the structure of the treatment; almost half of the patients had generalized edematous syndrome. At the time of randomization, there were no statistically significant differences in daily urine output between patients in both groups, but after randomization, significantly higher values of its output were observed in the xipamide group. This was also consistent with greater weight loss and lower dyspnea severity on the Likert scale on day 5 of treatment in patients receiving xipamide compared with HCT. Compared with xipamide, HCT was associated with increased uric acid levels, worsening of glomerular filtration, and significantly lower plasma K⁺ levels on the 5th day of treatment.

Conclusions. The addition of the non-thiazide sulfonamide diuretic xipamide or HCT to an intravenous loop diuretic in resistance edematous syndrome in patients with decompensation HF and renal dysfunction has unidirectional positive effects in the form of an increase in daily diuresis, a decrease in body weight and a decrease in dyspnea on a Likert scale. Compared with HCT, the use of xipamide is associated with significantly higher values of daily diuresis, greater total weight loss and more significant decrease in dyspnea on a Likert scale. At the same time, unlike xipamide, the use of HCT is associated with an increase in uric acid levels, deterioration of nitrogen-excreting renal function, and a significant decrease in plasma K⁺ levels. These data provide grounds for preliminary consideration of xipamide as a more effective and potentially safer second-line diuretic in hospitalized patients with HF, concomitant renal dysfunction, and resistance to intravenous LD therapy.

Key words: heart failure, edematous syndrome, xipamide, hydrochlorothiazide.

УДК 616.858-008.6:612.017.1:611.127

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.5058>

Морфологічна характеристика міокарда на фоні зміни вмісту імунних клітин у головному мозку при змодельованому паркінсонізмі в мишей різних ліній

І.Ф. Лабунець^{1,3}, П.П. Клименко^{1,3}, В.М. Кирик^{1,3},
Т.В. Довбинчук^{1,2}, Т.М. Пантелеймонова^{1,3}

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

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

Національний науковий центр «Інститут біології та медицини», Київ

³ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Мета роботи – дослідити особливості структурних змін міокарда в мишей різного генотипу Н-2 (аналог HLA людини) з експериментальною токсичною моделлю паркінсонізму на тлі змін вмісту лімфоцитів і макрофагів у головному мозку.

Матеріали і методи. Дорослим (6–7 міс) самцям мишей лінії FVB/N (генотип Н-2q) і 129/Sv (генотип Н-2b) однофазово вводили нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг (дослідні групи) або 0,9 % розчин хлориду натрію (контрольні групи). Через 18 діб після ін'єкцій у мишей усіх експериментальних груп проводили гістологічне дослідження міокарда, імунофенотипування клітин головного мозку за маркерами CD3 і CD11b та оцінювали в гомогенаті головного мозку активність внутрішньоклітинної мієлопероксидази (МПО) як маркера запального процесу.

Результати та обговорення. Після введення МФТП у міокарді мишей лінії 129/Sv спостерігається загибель кардіоміоцитів із появою жирової тканини та зон склерозу, розвиток запалення з ознаками лімфоцитарної, макрофагальної інфільтрації й активації фібробластів, а також виявляються деструктивні зміни в стінці кровоносних судин із руйнуванням моношару ендотеліоцитів. Після введення МФТП у міокарді мишей лінії FVB/N спостерігається загибель кардіоміоцитів, накопичення лімфоцитів і фібробластів, а в кровоносних судинах виявляються осередки жирової емболії. У мишей лінії 129/Sv, яким вводили МФТП, вміст CD3+CD11b+ клітин більше, ніж у мишей контрольної групи. У дослідних мишей лінії FVB/N вміст не тільки CD3+CD11b+ клітин, а й CD3+ клітин перевищує значення показників контрольної групи тварин. Після введення МФТП активність МПО в головному мозку мишей лінії 129/Sv суттєво більша, ніж у контрольних тварин, але не змінюється у мишей лінії FVB/N.

Висновки. У мишей із токсичною моделлю паркінсонізму спостерігаються ушкодження міокарда, прояви і вираженість яких значною мірою залежать від генотипу Н-2 тварин і особливостей накопичення клітин імунної системи в

Лабунець Ірина Федорівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії експериментального моделювання відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»; ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

ORCID ID: 0009-0000-3854-0959

E-mail: irina_labunets@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 22 травня 2025 року

Labunets Irina Fedorivna, Doctor of Medical Sciences, PhD, DSc, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Cell and Tissue Technologies Department, Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine»; D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine

ORCID ID: 0009-0000-3854-0959

E-mail: irina_labunets@ukr.net

Received on 22.05.2025

цьому органі. Виявлено відмінності змін балансу клітин-маркерів нейрозапалення (Т-лімфоцити, макрофаги), а також активності маркера запалення МПО у головному мозку дослідних мишей із різним генотипом Н-2. Експериментальна токсична модель паркінсонізму може бути корисною для вивчення розвитку поєднання патології міокарда і паркінсонізму за участі клітин імунної системи.

Ключові слова: структура міокарда, нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин, паркінсонізм, Т-лімфоцити, макрофаги, миші різного генотипу Н-2.

Хвороба Паркінсона (ХП) – це хронічна нейродегенеративна патологія, яка прогресує і призводить до інвалідизації пацієнтів, а тому має важливе соціально-економічне значення [1, 2]. У період воєнних дій в Україні частота цієї патології істотно зростає в результаті тривалого впливу стресових чинників. Хоча ХП розвивається переважно в осіб віком понад 60 років, типовий вік маніфестації первинного паркінсонізму спостерігається у віці 45–52 роки, тобто в період активного способу життя [1].

Існує зв'язок між ХП і ризиком розвитку патології серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, аритмії, артеріальна гіпертензія тощо) [3, 4]. Дослідження Л. Сунса-Вермеґе та співавторів [5] показали, що тривале використання медикаментозних препаратів для лікування ХП (леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B тощо) сприяє появі кардіоваскулярних порушень. При дослідженні можливих механізмів зв'язку між розвитком ХП і серцево-судинних захворювань (ССЗ) виявлено, що при обох патологіях розвиваються запальні процеси, оксидативний стрес, дисліпідемія та інсулінорезистентність [3]. Є дані щодо ролі клітин імунної системи (клітини мікроглії/макрофаги, Т-лімфоцити) у розвитку ушкоджень не тільки ЦНС при ХП, а й міокарда при ССЗ [6, 7]. Зокрема показано, що ці клітини продукують такі ушкоджувальні фактори, як прозапальні цитокіни інтерлейкін 1 β , фактор некрозу пухлин α , інтерферон γ , хемокіни, вільні радикали й активні форми кисню.

При проведенні досліджень механізмів зв'язку між ХП і ССЗ є актуальним використання експериментальних токсичних моделей паркінсонізму, оскільки на сьогодні показана роль токсинів, наркотичних засобів у розвитку цих патологій [8, 9]. Дані літератури і наші результати свідчать щодо морфофункціональних змін ЦНС і міокарда у тварин із токсичними моделями паркінсонізму [10–12]. Виявлено зв'язок між ризиком розвитку ХП, деяких форм ССЗ і поліморфізмом генів головного комплексу гістосумісності (HLA) та особливостями стану імунної системи [13, 14].

Мета роботи – дослідити особливості структурних змін міокарда у мишей різного генотипу Н-2 (аналог HLA людини) з експериментальною токсичною моделлю паркінсонізму на тлі змін вмісту лімфоцитів і макрофагів у головному мозку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Тварини. Експерименти проводили на мишах-самцях лінії FVB/N (генотип Н-2q, n=15) і 129/Sv (генотип Н-2b, n=15) віком 6–7 міс (дорослі) з розплідника Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України». Відомо щодо більшого ризику розвитку ХП і ССЗ у особин чоловічої статі. В нашому експерименті ми використали мишей згаданих ліній, оскільки серед великого розмаїття ліній лабораторних тварин вони є високочутливими до впливу нейротоксинів у результаті особливостей стану нейроендокринної, імунної та кровоносної систем, а також є такими, що довго живуть [15]. Крім того, за нашими даними, миші лінії FVB/N і 129/Sv мають відмінності у функціонуванні тимуса, кісткового мозку та надниркових залоз, активності антиоксидантних ферментів головного мозку, що дає змогу визначити роль факторів цих систем у розвитку індукованої нейродегенеративної патології залежно від генотипу тварин [12, 15].

Експериментальні тварини перебували у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12:12 та вільному доступі до їжі та води *ad libitum*.

Біологічний матеріал для дослідів (серце, головний мозок) отримували після декапітації мишей у ранкові години доби (9.00–10.00) під ефірним наркозом. Усі роботи з експериментальними тваринами виконували з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986).

Експериментальні моделі. Для відтворення моделі паркінсонізму використовували нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), який після системного введення мишам ушкоджує дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку, а також призводить до дефіциту дофаміну в інших структурах головного мозку [11, 16, 17]. МФТП (Sigma, США) вводили мишам підшкірно (у ділянку шиї) одноразово у дозі 30 мг/кг, в об'ємі 100 мкл – дослідні групи (в кожній групі 8 тварин); миші контрольних груп (в кожній групі 7 тварин) отримували одну ін'єкцію

розчинника нейротоксину – 0,9 % розчину хлориду натрію.

Дослідження у всіх експериментальних групах мишей проводили через 18 діб після введення МФТП або його розчинника.

Гістологічне дослідження міокарда мишей проводили за описаною нами раніше методикою [18]. Виділені на секції серця промивали в 0,9 % розчині хлориду натрію, розрізали на окремі фрагменти та фіксували для гістологічного дослідження в 4 % розчині параформальдегіду на фосфатно-сольовому буфері протягом 24 год при температурі +4 °С. Після фіксації препарати міокарда зневоднювали за стандартною методикою в розчинах етанолу зростаючої концентрації та бензолу: двічі по 30 хв у 70 % розчині етанолу; двічі по 30 хв – у 80 % розчині; двічі по 30 хв – у 90 % розчині; 30 хв – у 96 % розчині; 12 год – у 96 % розчині; двічі по 30 хв – у 100 % розчині етанолу; 30 хв – у суміші 100 % етанолу та бензолу у співвідношенні 1:1; двічі по 30 хв – у бензолі. Препарати витримували в суміші бензолу і парафіну в співвідношенні 1:1 протягом 30 хв при температурі +37 °С, тричі переносили у розплавлений при +57 °С парафін типу 6 (Richard-Allan Scientific, США).

За допомогою ротаційного мікротома RM 21225 RT (Leica, Німеччина) робили гістологічні зрізи міокарда товщиною 6 мкм, переносили їх на предметні скельця і висушували у термостаті при температурі +37 °С. Зрізи депарафінували двічі по 5 хв у бензолі та витримували 5 хв в 96 % та 5 хв в 70 % розчині етанолу. Зрізи забарвлювали розчином гематоксиліну Ерліха протягом 10 хв, промивали та забарвлювали 0,1 % розчином еозину протягом 2 хв. Препарати зневоднювали у 96 % розчині етанолу протягом 3 хв, двічі відмивали у бензолі, заливали «канадським бальзамом» (Sigma, США) та покривали покривними скельцями. Отримані зрізи досліджували під світлооптичним мікроскопом Axiolab (Carl Zeiss, Німеччина).

Імунофенотипування клітин головного мозку за CD3 і CD11b (Mac-1) маркерами (Т-лімфоцити і макрофаги відповідно) проводили за допомогою моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, кон'югованих з флуорохромами (BD Bioscience, США): CD3-фікоеритрин-кон'юговані антитіла (кат. № 555275), CD11b-флуоресцеїнізоціонат-кон'юговані антитіла (кат. № 557396). Робоча концентрація моноклональних антитіл була 0,5 мкг/мл. В пробірки об'ємом 5 мл вносили 1×10^6 клітин гомогенату головного мозку в 50 мкл буфера для фарбування (фосфатний буфер, який містить 0,1 % азид натрію та 1 % сироватку ембріонів корів) і надалі додавали моноклональні антитіла у розведенні 1:50. Проводили інкубацію впродовж 20 хв при температурі +4 °С, після

чого клітини відмивали у буфері CellWash, центрифугували при 200xg впродовж 5 хв з підтриманням температури +4 °С. Безпосередньо перед аналізом суспензію клітин пропускали через клітинні фільтри з діаметром пор 70 мкм. Вимірювання проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BD FACSAria (Becton Dickinson, США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.

Біохімічні дослідження. Визначення активності мієлопероксидази (МПО) головного мозку проводили за H_2O_2 -залежного окиснення о-діанізидин гідрохлориду, як нами описано раніше [19]. Дослідження В. Пулі і співавторів [20] показало, що внутрішньоклітинна МПО є прозапальним ферментом і одним із маркерів запального процесу в органах мишей. До гомогенізованих у рідкому азоті зразків головного мозку мишей експериментальних груп додавали Htab (Hexadecyltrimethylammonium bromide) буфер (Sigma-Aldrich, США). Мікропробірки із суспензією гомогенатів проводили через 3 цикли: 1 хв – у рідкому азоті, 10 хв – на водяній бані при температурі 37 °С, а потім зразки сонікували протягом 10 с на ультразвуковому дезінтеграторі при вихідній силі струму – 0,5 А. Далі зразки центрифугували впродовж 15 хв при 14 000 об/хв при температурі 4 °С. У супернатанті зразків визначали активність МПО на спектрофотометрі при 450 нм (Bio-Rad, США). Як стандарт використовували розчин МПО в НТАВ у концентраціях 0,5 Од/мл, 0,25 Од/мл, 0,125 Од/мл, 0,06 Од/мл, 0,03 Од/мл, 0,015 Од/мл. Активність МПО розраховували на 1 г тканини. Дані подавали у вигляді активності МПО – Од/г.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Statistica 7,0 (Statsoft Inc., США). Результати наведені у вигляді середнього арифметичного в кожній експериментальній групі \pm стандартна похибка середнього ($M \pm SEM$). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Структурні зміни міокарда в мишей різного генотипу H-2 з експериментально індукованою токсичною моделлю паркінсонізму

Миші лінії 129/Sv. У міокарді мишей контрольної групи цієї лінії спостерігається контрактура міофібрил кардіоміоцитів, деструкція поодиноких еритроцитів і накопичення білків плазми в просвіті артерій і вен (рис. 1А, 1Б). Контрактура міофібрил у контрольних мишей лінії 129/Sv може бути пов'язана з особливостями метаболічних процесів у міокарді таких тварин цієї лінії, зокре-

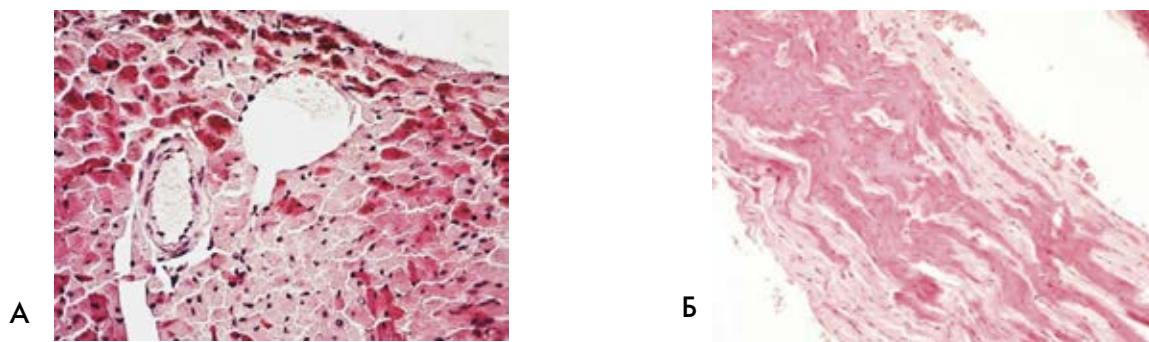


Рис. 1. Мікрофото гістологічних зрізів серця мишей лінії 129/Sv контрольної групи (опис цього рисунка і надалі рис. 2–4 у тексті). Світлова мікроскопія, забарвлення – гематоксилін-еозин (x400).

ма енергетичними процесами, метаболізмом таурину тощо [21].

Після введення МФТП у кардіоміоцитах мишей цієї лінії контрактила міофібрил була такою, як і у контрольних тварин (рис. 2А), але спостерігається набряк ядер та цитоплазми, деструкція протеїнів (рис. 2Б); місця загибелі кардіоміоцитів заміщуються ділянками жирової тканини (рис. 2А) або незрілою сполучною тканиною з подальшим формуванням зони склерозу (рис. 2В). Реєструється набряк міжклітинного простору (рис. 2В), інфільтрація його лімфоцитами і макрофагами, а також підвищення кількості фібробластів та їх активація

(рис. 2Г). У стінці кровоносних судин міокарда дослідних мишей спостерігається руйнування ендотеліоцитів, набряк ядер і цитоплазми гладком'язових клітин середньої оболонки артерії (рис. 2Г) та їх пошкодження (рис. 2Б). Виявлено стаз еритроцитів у просвіті судин та їх гемоліз, а також кровонаповнення кровоносних судин (рис. 2Г).

Таким чином, у міокарді дорослих самців мишей лінії 129/Sv після введення МФТП спостерігається загибель кардіоміоцитів із появою жирової тканини та зон склерозу, розвиток запалення з ознаками лімфоцитарної та макрофагальної інфільтрації, активації фібробластів, а також

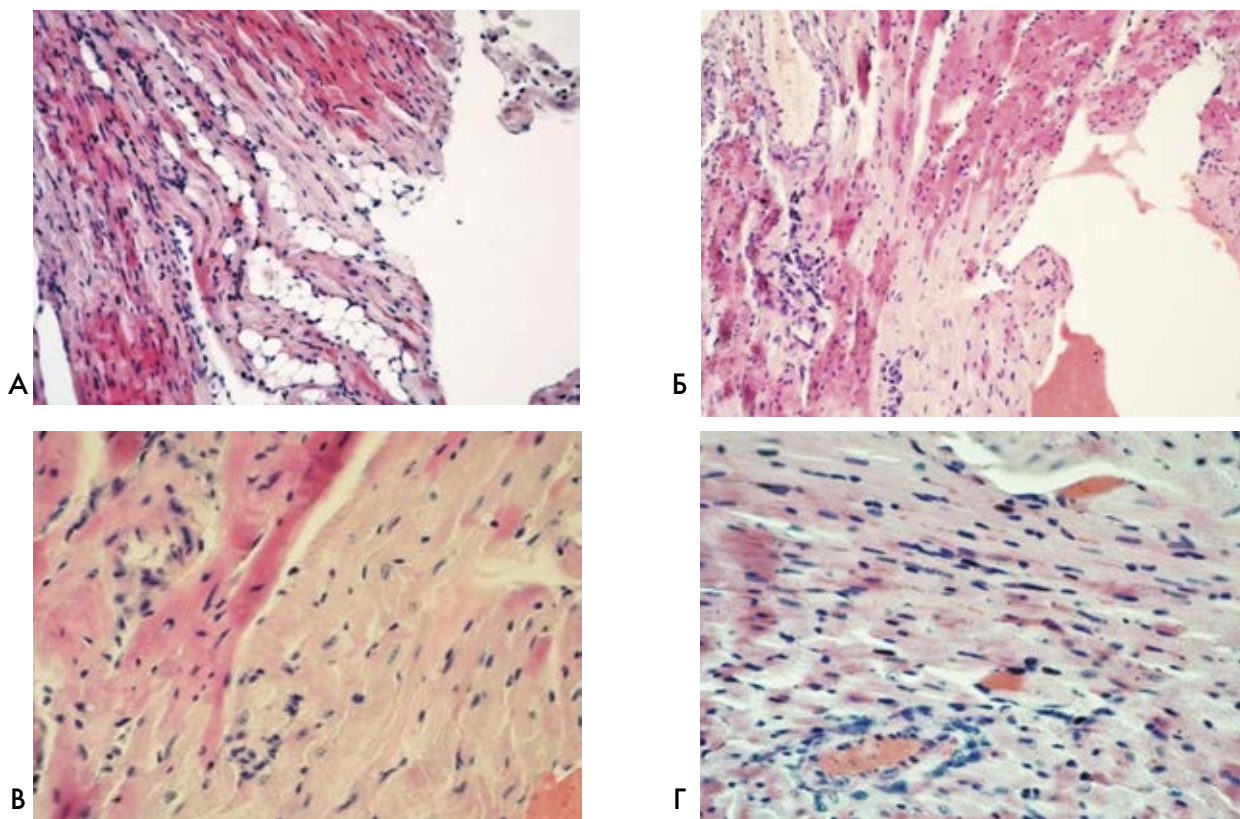


Рис. 2. Мікрофото гістологічних зрізів серця мишей лінії 129/Sv після введення 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину. Світлова мікроскопія, забарвлення – гематоксилін-еозин (x400).

деструктивні зміни в стінці кровоносних судин із руйнуванням моношару ендотеліоцитів і кровонаповненням кровоносних судин.

Миші лінії FVB/N. У міокарді контрольних мишей цієї лінії виявлено лімфоцити (рис. 3А) та жирову тканину (рис. 3Б), а в просвіті судин – білки плазми (рис. 3А, 3Б). Інфільтрація лімфоцитами різних органів є характерною особливістю мишей цієї лінії [15].

Після введення МФТП у мишей лінії FVB/N реєструється загибель кардіоміоцитів (рис. 4А), збільшення кількості лімфоцитів та фібробластів в інтерстиції (рис. 4Б), гемоліз еритроцитів у просвіті судин (рис. 4А), жирова тканина в інтерстиції міокарда (рис. 4А), накопичення ліпідів у просвіті судин (жирова емболія) (рис. 4В).

Отже, у дорослих мишей самців лінії FVB/N після введення МФТП спостерігаються зміни структури міокарда, які стосуються кардіоміоцитів і кровоносних судин з ознаками жирової емболії, а також виявляється накопичення лімфоцитів і фібробластів.

Узагальнення основних ознак структурних змін міокарда у мишей різних ліній із МФТП-моделлю паркінсонізму наведено в табл. 1.

Клітини імунної системи й активність мієлопероксидази в головному мозку мишей різного генотипу Н-2 з експериментально індукованою моделлю паркінсонізму

Ми виявили, що в мишей лінії 129/Sv після введення МФТП вміст CD3+11b+ клітин (імунофенотип активованих макрофагів) вище, ніж у мишей контрольної групи (табл. 2). У мишей лінії FVB/N не тільки вміст CD3+11b+ клітин, а й CD3+ клітин (імунофенотип загальної популяції Т-лімфоцитів) перевищує значення показників контрольної групи тварин.

Активність МПО у дослідних мишей лінії 129/Sv суттєво більша, ніж у контрольних тварин, і не змінюється у мишей дослідної групи лінії FVB/N.

Отже, після введення МФТП у головному мозку мишей різних ліній виявлено відмінності у зміні балансу клітин-маркерів нейрозапалення і активності МПО.

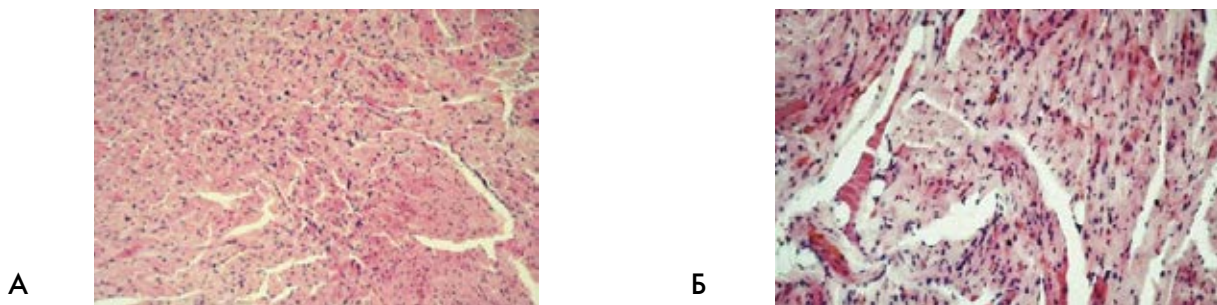


Рис. 3. Мікрофото гістологічних зрізів серця мишей лінії FVB/N контрольної групи. Світлова мікроскопія, забарвлення – гематоксилін-еозин (x400).

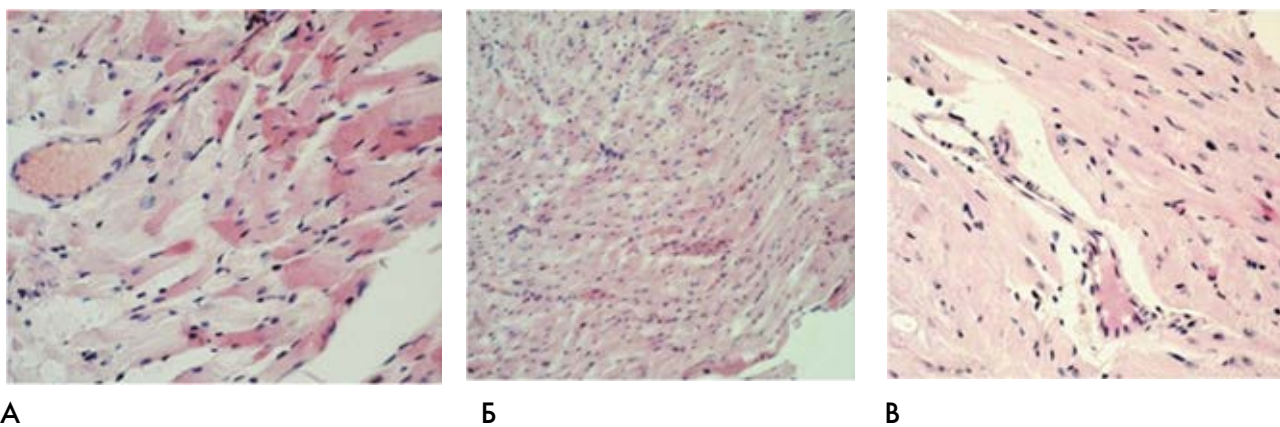


Рис. 4. Мікрофото гістологічних зрізів серця мишей лінії FVB/N після введення 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину. Світлова мікроскопія, забарвлення – гематоксилін-еозин (x400).

ОБГОВОРЕННЯ

Структурні зміни міокарда при експериментально індукованому паркінсонізмі та їх можливий зв'язок із клітинами імунної системи

Таким чином, за нашими даними, у дорослих мишей-самців лінії 129/Sv і FVB/N після введення нейротоксину МФТП спостерігаються структурні зміни кардіоміоцитів і коронарних судин, а також

з'являються ознаки запалення в міокарді, які значною мірою залежать від генотипу Н-2 тварин.

В експериментальних дослідженнях показана можливість безпосередньої кардіотоксичності МФТП, яка проявлялася в першу добу після його ін'єкції та призводила до загибелі мишей [17]. Відсутність загибелі мишей лінії 129/Sv і FVB/N у першу добу експерименту дала нам змогу оцінити опосередкований вплив МФТП на міокард через 18

Таблиця 1

Порівняльна характеристика основних ознак змін структурних елементів міокарда у дорослих мишей-самців різних ліній після введення нейротоксину 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину

| Показник | Лінія 129/Sv | Лінія FVB/N |
|---|--------------|-------------------|
| <i>Кардіоміоцити</i> | | |
| Контрактура міофібрил | + | – |
| Набряк ядер та цитоплазми | + | – |
| Деструкція білків у цитоплазмі | + | – |
| Загибель клітин | + | + |
| Жирова тканина (заміщення кардіоміоцитів) | + | + |
| Зони склерозу на місці загибелі кардіоміоцитів | + | – |
| <i>Кровоносні судини</i> | | |
| Деструктивні зміни в стінці судин | + | – |
| Гемоліз еритроцитів та їх стаз | + | + |
| Жирова емболія | – | + |
| Білки плазми в просвіті судин | + | + |
| <i>Інтерстиціальна тканина</i> | | |
| Набряк міжклітинного простору (периваскулярний набряк) | + | – |
| Лімфоцитарна інфільтрація (периваскулярний простір) | + | ++ |
| Макрофагальна інфільтрація (периваскулярний простір) | + | поодинокі клітини |
| Наявність фібробластів в інтерстиції та збільшення їх кількості | + | + |

+ – наявність ознак змін показника; ++ – виражені зміни показника; – відсутність ознак змін показника.

Таблиця 2

Вміст Т-лімфоцитів, макрофагів та активність мієлопероксидази в головному мозку мишей-самців різних ліній із токсичною моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

| Показник | Лінія 129/Sv | | Лінія FVB/N | |
|------------------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| | Контроль | МФТП | Контроль | МФТП |
| CD3+, % | 1,9±0,2 | 1,8±0,3 | 3,5±0,2# | 4,6±0,3*# |
| CD3-11b+, % | 0,21±0,03 | 0,21±0,04 | 0,81±0,05# | 0,72±0,05# |
| CD3+11b+, % | 0,08±0,01 | 0,13±0,02* | 0,31±0,03# | 0,58±0,05*# |
| Мієлопероксидаза, ОД/г | 7,2±0,7 | 9,6±0,8* | 9,0±0,8 | 8,5±0,7 |

Різниця показників статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з: * – групою контролю; # – мишами лінії 129/Sv. МФТП – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин.

діб після його введення. Так, у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму виявлена інфільтрація периваскулярного простору міокарда клітинами імунної системи, а саме лімфоцитами та макрофагами. Відомо, що продукти синтезу цих клітин (прозапальні цитокіни, вільні радикали тощо) ушкоджують структуру міокарда [6, 7]. У клініко-експериментальних дослідженнях автори показали наявність зв'язку між вираженістю запально-фібротичного ураження міокарда й активації імуннопатологічних реакцій [22, 23]. Нами при експериментально індукованому паркінсонізмі також виявлено збіг деяких проявів змін структури міокарда, і крім того, його інфільтрації клітинами імунної системи. Так, у дослідних мишей лінії 129/Sv більш виражені зміни структури міокарда порівняно з мишами лінії FVB/N спостерігались на тлі його інфільтрації не тільки лімфоцитами, а й макрофагами.

Дослідники визначили, що серед лімфоцитів, які інфільтрують міокард при патологічних станах, можуть бути Т-лімфоцити [6]. Цілком можливо, що в міокард мишей досліджуваних ліній на тлі дії нейротоксину МФТП мігрують саме Т-лімфоцити із тимуса, оскільки, за нашими даними, у таких тварин маса та клітинність тимуса суттєво зменшувалися [15]. Роль макрофагів при розвитку ушкоджень міокарда неоднозначна (від запального до ремодельовального ефекту) і значною мірою визначається міграцією моноцитів із крові в міокард, а також балансом субпопуляцій макрофагів із різним фенотипом [7, 24]. Можна припустити, що при експериментально індукованому паркінсонізмі макрофаги в міокарді мишей мають моноцитарне походження і беруть участь у локальному запальному процесі, оскільки в дослідних мишей лінії 129/Sv розвивалися деструктивні зміни стінки кровоносних судин міокарда і, як нами раніше показано, суттєво зменшувався вміст попередників гранулоцитів-макрофагів у кістковому мозку і моноцитів у крові [25].

Отже, наведені вище дані свідчать про можливість участі інфільтруючих міокард клітин імунної системи (Т-лімфоцити, макрофаги) в ушкоджувальному впливі МФТП на його структуру.

Необхідно також зазначити, що в нашому дослідженні миші не тільки дослідних груп, яким вводили нейротоксин, а й контрольних груп мали деякі відмінності в структурі міокарда залежно від їх генотипу Н-2. Можна припустити щодо важливості метаболічних процесів у міокарді та стану імунної системи як передумов для подальшого розвитку різних проявів ушкоджень цього органу за умов впливу етіологічних чинників паркінсонізму токсичної природи.

Імунні механізми морфофункціональних змін головного мозку при експериментально індукованому паркінсонізмі

Ще один можливий шлях реалізації ушкоджувального впливу МФТП на міокард може бути опосередкований структурними і функціональними змінами нейронів головного мозку, які контролюють функціональний стан серцево-судинної системи [11]. Так, за даними авторів, у дорослих мишей вже через 7 днів після введення цього нейротоксину спостерігається підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, змінюється варіабельність серцевого ритму [11]. При цьому зміни показників функцій серцево-судинної системи корелювали зі зменшенням кількості дофамінергічних нейронів не тільки в чорній субстанції середнього мозку, а й у довгастому мозку, а також із падінням у ньому і в крові вмісту катехоламінів (дофамін, норадреналін, адреналін).

У розвитку морфофункціональних порушень ЦНС при ХП доведена участь Т-лімфоцитів і макрофагів, які інфільтрують головний мозок; при цьому Т-лімфоцити взаємодіють з клітинами мікроглії/макрофагами [26]. Щодо макрофагів головного мозку при ХП/паркінсонізмі, то вони можуть мати як прозапальний М1, так і протизапальний М2 фенотип і, відповідно, відрізнятися функціонально [27]. У нашому дослідженні виявлено зміни балансу Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму залежно від їх генотипу Н-2. Так, у мишей лінії FVB/N кількість Т-лімфоцитів і активованих макрофагів більша, ніж у контролі, тоді як у мишей лінії 129/Sv – тільки активованих макрофагів. Нам не вдалося визначити імунофенотип макрофагів у головному мозку дослідних мишей, але оцінка у них активності внутрішньоклітинної МПО дала змогу зробити припущення щодо нього. Відомо, що внутрішньоклітинна мієлопероксидаза є прозапальним ферментом і одним із маркерів запального процесу, активність якої позитивно корелює із вмістом клітин гранулоцитарно-макрофагального ряду (нейтрофільні гранулоцити), які інфільтрують головний мозок мишей [20]. Оскільки після введення МФТП активність МПО у головному мозку мишей лінії 129/Sv була вища, ніж у контролі, то ймовірно, що запалення в цьому органі може бути пов'язане переважно з активністю макрофагів, тоді як у мишей лінії FVB/N (у яких активність ферменту не змінювалася) переважно з Т-лімфоцитами. Із даних літератури відомо про значення відмінностей у змінах балансу Т-лімфоцитів і макрофагів та спектра синтезованих ними цитокінів у головному мозку мишей різних ліній із нейродегенеративною патологією для

розвитку особливостей функціональних порушень ЦНС у таких тварин [28].

ВИСНОВКИ

1. Нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин, який відтворює ознаки паркінсонізму у дорослих самців мишей, призводить до ушкоджень міокарда, характер і вираженість яких значною мірою залежать від генотипу Н-2 тварин і

особливостей накопичення клітин імунної системи в цьому органі.

2. Існують відмінності у змінах маркерів запалення (Т-лімфоцити, активовані макрофаги, активність мієлопероксидази) в головному мозку мишей різного генотипу Н-2 із токсичною моделлю паркінсонізму.

3. Експериментальна токсична модель паркінсонізму може бути корисною для відтворення структурних ушкоджень міокарда при цій патології ЦНС за участі клітин імунної системи.

Конфлікту інтересів немає.

Дослідження виконане за підтримки НАМН України, тема 0121U111586 «Визначення ролі генетичних факторів у розвитку патології нервової системи та функціонуванні стовбурових клітин в експерименті»

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів, оформлення статті – І.Л.; морфологічні дослідження – П.К.; імунофенотипування клітин – В.К.; біохімічні дослідження – Т.Д.; моделювання паркінсонізму – Т.П.

Література

- Karaban IN, Shalenko OV, Kryzhanovskiy SA. Non-motor symptoms in clinical picture of the Parkinson's disease. International neurological journal. 2017 Jan;1:58-63. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96538>
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. Clin Geriatr. 2020 Feb;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Grosu L, Grosu AI, Crisan D, Zlibut A, Perju-Dumbrava L. Parkinson's disease and cardiovascular involvement: Edifying insights. Biomedical reports. 2023 Feb;18(25):1-8. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1607>
- Potashkin J, Huang X, Becker C, Chen H, Foltynie Th, Marras C. Understanding the links between cardiovascular disease and Parkinson's disease. Mov Disord. 2020 Jan;35(1):55-74. <https://doi.org/10.1002/mds.27836>
- Cunca-Bermejo L, Almela A, Navarro-Zaragora J, Ferababdez Villalba E, Gonzalez-Cuello AM, Laorden ML, Herrero MT. Cardiac changes in Parkinson's disease: Lessons from clinical and experimental evidence. Int J Mol Sci. 2021 Dec;22:13488. <https://doi.org/10.3390/ijms222413488>
- Stephenson E, Savvatis K, Mohiddin SA, Marelli-Berg M. T-cell immunity in myocardial inflammation: pathogenic role and therapeutic manipulation. British Journal of Pharmacology. 2017 Sep;174:3914-3925. <https://doi.org/10.1111/bph.13613>
- Chen R, Zhang H, Tang B, Luo Y, Yang Y, Zhong X, Chen S, Xu X, Huang Sh, Liu C. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024 May;9:130. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01840-1>
- Dalton KR, Kidd CJ, Hack N. Toxin Induced Parkinsonism and Hospitalization Related Adverse Outcome Mitigation for Parkinson's Disease: A Comprehensive Review. J. Clin. Med. 2023 Jan;12:1074. <https://doi.org/10.3390/jcm12031074>
- Albakri A. Toxin-induced cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. Res Rev Insights. 2019 Feb;3:1-21. <https://doi.org/10.15761/RR1.1000150>
- Putiy YV, Fuchko OL, Vaschenko NM, Rozova KV. Formation of ultrastructural adaptive reactions in body tissues under experimental parkinsonism. Physiological J. 2023 Dec;69(3):74-82. <https://doi.org/10.15407/fz69.03.074>. Ukrainian.
- Liu X, Wei B, Bi Q, Sun Q, Li L, He J, Weng Y, Zhang S, Mao G, Bao Y, Wan S, Shen X, Yan J, Shi P. MPTP-induced impairment of cardiovascular function. Neurotox Res. 2020 Jun;38:27-37. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00182-4>
- Labunets IF, Panteleymonova TM, Utko NO, Kyryk VM, Savosko SI, Litoshenko ZL. Changes in the number of macrophages, T-lymphocytes, activity of antioxidant enzymes in the brain, behavior and structure of the central nervous system neurons in adult and aging mice of different strains with the MPTP-induced model of parkinsonism. International Neurological J. 2023 Dec;19(4):119-128. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1010>. Ukrainian.
- Kannarkat GT, Cook DA, Lee JK, Chang J, Chung J, Sandy E, Paul KC, Ritz B, Bronstein J, Factor SA, Boss JM, Tansey MG. Common genetic variant association with altered HLA expression synergy with pyrethroid exposure and risk for Parkinson's disease: an observational and case control study. Parkinson's disease. 2015 Apr;1:15002. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.2>
- Lomakovskiy OM, Minchenko ZM, Havrylenko TI, Pidhajna OA. Immunogenetic features of the HLA system in patients with early and late development of coronary heart disease and previous myocardial infarction. J Rheumatology. 2021 Dec;86(4):80-87. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16547>. Ukrainian.
- Labunets IF, Rodnichenko A. The state of the immune and endocrine systems in mice with different H-2 haplotypes and its potential relationship with the manifestations of experimental parkinsonism. Physiological J. 2024 Nov;70(3):42-50. <https://doi.org/10.15407/fz70.03.042>. Ukrainian.
- Labunets IF, Utko NA, Savosko S, Panteleymonova TN, Butenko GM. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. International Neurological J. 2020 Nov;16(3):7-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444>. Ukrainian.
- Zeng XS, Geng WS, Jia JJ. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assess-

- ment. *ASN Neuro*. 2018 Jan;10(1). <https://doi.org/10.1177/1759091418777438>.
18. Kyryk V, Ustymenko A, Klymenko P, Tsupkyov O. Development and Validation of a Lipopolysaccharide-Induced Myocardial Inflammation Model in Mice for Preclinical Research on Stem Cell-based Therapy. *Anti Aging East Eur*. 2024 Nov;3(4):221-232. <https://doi.org/10.56543/aaeeu.2024.3.4.09>. Ukrainian.
 19. Prysiazhniuk AI, Rudyk MP, Chervinska TM, Dovbynychuk TV, Opeida IV, Skivka LM, Tolstanova GM. Role of peripheral dopaminergic system in the pathogenesis of experimental colitis in rats. *Ukr Biochem*. 2017 Oct;89(4):56-67. <https://doi.org/10.15407/ubj89.04.056>. Ukrainian.
 20. Pulli B, Ali M, Forghani R, Schob S, Hsieh KL, Wojtkiewicz G, Linnoila JJ, Chen JW. Measuring myeloperoxidase activity in biological samples. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e67976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067976>
 21. Jones GLA, Sang E, Goldard C, Mortishire-Smith C, Sweatman BC, Haselden JN, Davies K, Grace AA, Clarke K, Griffin J-L. A functional analysis of mouse model of cardiac disease through metabolic profiling. *JBC*. 2005;280(9):7530-7539. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410200200>
 22. Boykiv AB. Changes in humoral immunity in animals with adrenal cardiomyopathy during different types of inflammatory reactions. *Bulletin of Scientific Res*. 2008 Nov;3:60-63. Ukrainian.
 23. Kovalenko VM, Nesukay EG, Talaieva TV, Sychov OS, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Tretiak IV. Features of the debut of acute myocarditis in patients after COVID-19 infection. *World Med and Biology*. 2023 Aug;2(84):87-92. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-87-92> Ukrainian.
 24. Prevete N, Sorriento D. The Role of Macrophages in Cardiac Function and Disease. *J Mol Pathol*. 2023 Oct;4:318-332. <https://doi.org/10.3390/jmp4040026>
 25. Labunets I, Rodnichenko A, Savosko S, Pivneva T. Reaction of different cell types of the brain on neurotoxin cuprizone and hormone melatonin treatment in young and aging mice. *Front Cell Neurosci*. 2023 Apr;17:1131130. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131130>
 26. Appel H, Beers R, Henkel S. The T cell-microglial dialogue in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol*. 2010 Jan;31(1):7-17. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.003>
 27. Frosch M, Amann L, Prinz M. CNS-associated macrophages shape the inflammatory response in a mouse model of Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023 Jun;14(1):3753. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39061-9>
 28. Kim HAh, Whittle SC, Lee S, Chu HX, Zhang ShR, Wei Z, Arumugam TV, Vinh A, Drummond GR, Sobey CHG. Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains. *Front Cell Neurosci*. 2014;8. Article 365 <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00365>

Morphological characteristics of the myocardium against the background of the altered content of the immune cells in the brain in mice of different strains with experimental parkinsonism

I.F. Labunets^{1,3}, P.P. Klymenko^{1,3}, V.M. Kyryk^{1,3}, T.V. Dovbynychuk^{1,2}, T.M. Panteleymonova^{1,3}

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

² Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; National scientific center «Institute of biology and medicine», Kyiv, Ukraine

³ D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to investigate the features of structural changes in the myocardium in mice of different H-2 genotypes (human HLA analogue) with an experimental toxic model of parkinsonism against the background of changes in the content of lymphocytes and macrophages in the brain.

Materials and methods. Adult (6-7 months of age) male mice of the FVB/N (genotype H-2q) and 129/Sv (genotype H-2b) strains were injected once with the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) at a dose of 30 mg/kg (research groups) or 0.9 % sodium chloride solution (control groups). In 18 days after injections, histological examination of the myocardium, immunophenotyping of brain cells for markers CD3 and CD11b were performed in mice of all experimental groups as well as the activity of intracellular myeloperoxidase (MPO) as a marker of the brain inflammatory process was assessed.

Results and discussion. After the administration of MPTP in the myocardium of the 129/Sv mice strain we have observed death of the cardiomyocytes with the appearance of adipose tissue and areas of sclerosis, the development of inflammation with signs of lymphocytic and macrophage infiltration as well as activation of fibroblasts and destructive changes in the blood vessel wall with the destruction of the endothelial cell monolayer. After MPTP administration in the myocardium of FVB/N mice strain we have observed cardiomyocyte death, accumulation of lymphocytes and fibroblasts and areas of fat embolism in the blood vessels. In mice of the 129/Sv strain, which were MPTP injected, the content of CD3+CD11b+ cells has been higher than in the control group mice. In research group of the FVB/N mice, the content of not only CD3+CD11b+ cells, but also CD3+ cells has exceeded the values of the indicators in the control animal group. After the injection of MPTP, the activity of MPO in the brain of the 129/Sv mice has been significantly higher than in control animals, but did not change in mice of the FVB/N strain.

Conclusions. In mice with a toxic model of parkinsonism, we have observed the myocardial damage, the manifestations and severity of which largely depended on the H-2 genotype of animals and peculiarities of accumulation of the immune system cells in this organ. We have established the differences in the balance of neuro-inflammatory marker cells (T lymphocytes, macrophages) as well as in the activity of the inflammatory marker MPO in the brain of research mice with different genotypes H-2. The experimental toxic model of parkinsonism may be useful for studying the development of combined myocardial pathology in parkinsonism involving immune system cells.

Key words: Structure of myocardium, neurotoxin MPTP, parkinsonism, T-lymphocytes, macrophages, mice of different H-2 genotypes.

УДК 616.12-008.331.1-06:613.1/-084

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.5966>

Кліматичні зміни, забруднення повітря й артеріальна гіпертензія: шляхи профілактики

О.Б. Волошина¹, В.В. Бугерук¹, О.О. Абрагамович², О.Р. Дукова¹,
І.С. Лисий¹

¹ Одеський національний медичний університет МОЗ України

² ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Мета роботи – оцінити роль впливу кліматичних чинників на артеріальний тиск, перебіг артеріальної гіпертензії й проаналізувати шляхи зменшення негативного впливу довкілля на пацієнтів. Стаття зосереджується на аналізі наукових даних, які пов'язують кліматичні зміни, зокрема екстремальні температури, забруднення повітря та зміни погодних умов, із підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії та її ускладнень. Розглянуто основні механізми цього впливу, а також запропоновано практичні шляхи профілактики й адаптації для мінімізації негативного впливу клімату та довкілля на артеріальний тиск і серцево-судинну систему загалом.

Висновки. Комплексний підхід до профілактики негативних наслідків кліматичних змін має охоплювати пацієнто-орієнтовану стратегію контролю артеріального тиску, здоровий спосіб життя, уникнення екстремальних температур, засоби і способи індивідуальної стратегії адаптації та захисту. Впровадження рекомендацій ВООЗ на державному рівні щодо моніторингу і підтримання якості повітря є ключовим фактором у профілактиці артеріальної гіпертензії та розвитку її ускладнень під впливом негативних кліматичних чинників.

Ключові слова: кліматичні чинники, екстремальні температури, атмосферний тиск, забруднення повітря, артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, профілактика.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань сьогодення [1]. АГ є провідним фактором ризику ускладнень серцево-судинних захворювань, інсультів та хронічної хвороби нирок [1]. Попередні дослідження довели, що основними факторами виникнення АГ є генетична схильність, шкідливі звички (дієта, недостатня фізична активність, куріння, вживання алкоголю), ожиріння та стрес [1]. Однак за останні десятиліття з'явилося ще більше доказів того, що фактори довкілля, зокрема кліматичні зміни, також відіграють значну роль у розвитку та загостренні АГ [2].

Метою роботи було оцінити роль впливу кліматичних чинників на розвиток АГ і проаналізува-

ти шляхи зменшення негативного впливу довкілля на пацієнтів.

Пошук літературних джерел здійснювався серед публікацій у відкритих базах PubMed/MEDLINE. Аналізували статті з оригінальними даними, систематичними оглядами та метааналізами, а також Керівництва (Рекомендації) міжнародних лікарських товариств, які були опубліковані до 1 червня 2025 року і стосувалися ключових слів: кліматичні чинники, забруднення повітря, артеріальний тиск (АТ), АГ, профілактика. Пошук обмежувався статтями англійською та українською мовами. Для виявлення неякісних досліджень використані загальноприйняті критерії, такі як: мала кількість досліджуваних, поодинокі клінічні випадки,

Волошина Олена Борисівна, зав. кафедри внутрішньої медицини № 2 з післядипломною освітою Одеського національного медичного університету МОЗ України
ORCID ID: 0000-0002-7685-7313
E-mail: obv5@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 червня 2025 року

Voloshyna Olena Borysivna, Head of the Department of Internal Medicine № 2 with Postgraduate Education at Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-7685-7313
E-mail: obv5@ukr.net

Received on 24.06.2025

відсутність статистично обґрунтованих результатів і висновків порівняно з контрольною групою або плацебо тощо. Для цього огляду літератури були проаналізовані та відібрані результати 5 рандомізованих клінічних випробувань, 12 проспективних експериментальних і клінічних досліджень, 3 епідеміологічних дослідження, 5 систематичних оглядів і метааналізів, 7 несистематичних оглядів літератури, 4 рекомендації міжнародних наукових товариств, на які є посилання в списку літератури. Резюме визначених досліджень рецензувалися всіма авторами незалежно один від одного і після обговорення, при досягненні консенсусу дані цих публікацій були залучені до цієї статті.

Аналіз даних літератури свідчить, що кліматичні зміни, зокрема екстремальні температури, забруднення повітря та зміни погодних умов асоціюються з підвищеним ризиком АГ та погіршенням контролю АТ у пацієнтів та збільшенням випадків госпіталізації [2].

Вплив температури довкілля на артеріальний тиск

Високі температури навколишнього середовища та пов'язаний з ними тепловий стрес можуть збільшити смертність і захворюваність та негативно вплинути на психічне здоров'я [2]. Майже половина населення світу та понад 1 мільярд працівників зазнають впливу високих температур, і близько третини всіх працівників, які зазнали цього впливу, мають негативні наслідки для здоров'я. Сильний тепловий стрес також може знизити фізичну працездатність та моторно-когнітивні показники, що має наслідки для продуктивності та підвищує ризик проблем зі здоров'ям на робочому місці [3].

Метааналіз і систематичний огляд [4] показав, що підвищення температури на 1 °C було прямо пов'язане зі смертністю від серцево-судинних захворювань за всіма розглянутими діагнозами. Загальний ризик смертності від серцево-судинних захворювань збільшився на 2,1 % (відносний ризик (ВР) 1,021; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,020–1,023), при цьому найвищий ризик був для інсульту та ішемічної хвороби серця.

Підвищення температури на 1 °C також було пов'язане зі значним збільшенням захворюваності через аритмії, зупинку серця та ішемічну хворобу серця. Висновки авторів свідчать, що вплив спеки призводить до підвищеного ризику захворюваності та смертності для жінок, осіб віком 65 років і старших, осіб, які проживають у тропічному кліматі, та тих, хто живе в країнах з низьким та середнім рівнем доходу [4, 5].

Зростає кількість доказів того, що нижчі температури на вулиці, зимовий сезон, великі висоти, гучні шуми та забруднювачі навколишнього повітря здатні підвищувати АТ [6].

R.D. Meade та співавтори [7] узагальнили результати понад 400 досліджень, опублікованих у 1961–2024 рр., щодо впливу тепла на організм, у яких взяли участь 6858 осіб. Автори виявили, що під впливом тепла зовні спостерігається підвищення температури тіла пацієнтів у середньому на 0,9 (0,5–1,3) °C та збільшення частоти серцевих скорочень від початкового рівня в середньому на 27 (15–40) за 1 хв.

Систематичний огляд та метааналіз S. Lanzinger та співавторів [8] присвячено аналізу короткострокового впливу температури навколишнього середовища на АТ. У німецькому місті Аугсбург було зібрано 371 вимірювання систолічного та діастолічного АТ у 30 осіб із цукровим діабетом 2-го типу, в 30 осіб з порушенням толерантності до глюкози та в 42 здорових осіб без метаболічних розладів. Зниження температури повітря асоціювалося з підвищенням систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) в осіб із цукровим діабетом 2-го типу. Дані літератури свідчать, що зниження температури навколишнього середовища на 1 °C асоціювалося з негайним підвищенням систолічного АТ на 1,0 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,5–1,4). Температурні ефекти змінювалися залежно від віку, індексу маси тіла, статі, прийому антигіпертензивних препаратів і місця перебування, наприклад перебування в приміщенні [8].

Q. Wang та співавтори [5] порівняли вплив на АТ температури зовні та температури в приміщенні. Автори виявили, що зниження середньодобової температури зовнішнього повітря на 1 °C було пов'язане зі збільшенням САТ у середньому на 0,26 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,18–0,33) та ДАТ – на 0,13 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,11–0,16). Зниження температури в приміщенні на 1 °C було пов'язане зі збільшенням САТ на 0,38 мм рт. ст. (0,18–0,58), тоді як вплив на ДАТ не оцінювали через обмежену кількість досліджень.

Виявлено також сезонні коливання АТ: взимку спостерігається підвищення денного АТ, а влітку – нічного [9]. Зимове підвищення денного АТ здебільшого пояснюється низькими температурами. Літнє підвищення нічного АТ пов'язане не стільки з температурою, скільки з фізичним дискомфортом та низькою якістю сну через літню погоду. Ймовірно, зимове підвищення денного АТ пов'язане зі збільшенням частоти серцево-судинних подій узимку порівняно з іншими порами року [9].

Вплив атмосферного тиску на артеріальний тиск

Атмосферний тиск є всеосяжним погодним фактором, оскільки він однаково впливає на людину, незалежно де вона перебуває – на вулиці чи в приміщенні. М. Kaminski та співавтори дослідили в 1662 пацієнтів зв'язок між атмосферним тиском, зареєстрованим з частотою 1 вимірювання за хвилину, та результатами 24-годинного моніторингу АТ у пацієнтів з лікованою АГ у різні пори року в помірному кліматі міста Лодзь (Польща) [10]. Автори спостерігали значну різницю АТ, зареєстрованого в нижньому та вищому діапазоні атмосферного тиску: у денний час упродовж весняних місяців САТ ($p=0,043$) та ДАТ ($p=0,005$), у нічний час упродовж зимових місяців САТ ($p=0,013$) [10].

L. Charach та співавтори [11] досліджували вплив атмосферного тиску на АТ та основні фатальні й нефатальні ускладнення АГ (інсульт, інфаркт міокарда та легеневі емболії). У цьому обсерваційному когортному дослідженні 250 пацієнтів з АГ (віком 65–92 роки) спостерігали протягом 3,5–5,4 року в клініці первинної медичної допомоги. Був проведений регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса для визначення зв'язків між АТ, клінічними, демографічними й екологічними факторами та основними ускладненнями, такими як інсульт, інфаркт міокарда тощо. Автори виявили, що атмосферний тиск коливався між 1007 і 1024 мілібарів. Загалом у 132 (53 %) пацієнтів розвинулися різні ускладнення, з яких 13 (9,8 %) були фатальними. Серед усіх смертельних випадків 93 із 119 нефатальних випадків та 7 із 13 фатальних випадків сталися при атмосферному тиску < 1013 мбар. Аналіз регресії Кокса показав, що низький атмосферний тиск (< 1013 мбар) мав вищий коефіцієнт ризику щодо ускладнень АГ порівняно з усіма демографічними, клінічними та екологічними параметрами. Зроблено висновок, що низький атмосферний тиск був найвагомішим прогностичним фактором ризику для основних ускладнень АГ [11].

Забруднення повітря й артеріальна гіпертензія

Клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань 2021 року вважають забруднення повітря одним із найпотужніших факторів кардіоваскулярного ризику [12]. Забруднення атмосферного повітря містить суміш твердих частинок (ТЧ) та газоподібних компонентів (чадний газ (СО), озон (О₃), діоксид азоту (NO₂) та діоксид сірки (SO₂)), джерелом яких є процеси горіння та него-

ріння, зокрема промислові викиди, природні катаклізми (лісові пожежі, суховії з ресуспендованим у повітрі ґрунтом та пилом, виверження вулканів), воєнні конфлікти, стирання гальм та шин, а також спалювання біомаси та вугілля. Забрудненість повітря значно змінюється залежно від пори року, джерела потрапляння в повітря та атмосферних умов і розглядається нині експертами як один із провідних, але потенційно модифікованих факторів ризику глобальної смертності [13]. Найпоширеніша класифікація ТЧ базується на їх розмірі: великі ТЧ < 10 мкм (ТЧ₁₀), дрібні ТЧ < 2,5 мкм (ТЧ_{2,5}) та ультрадрібні ТЧ < 0,1 мкм (ТЧ_{0,1}). Хімічні складники ТЧ можуть містити іони перехідних металів, ендотоксини, реакційно здатні альдегіди та органічні сполуки, такі як токсичні поліциклічні ароматичні вуглеводні, які значною мірою визначають їхню токсичність [14].

Нещодавні епідеміологічні дослідження показали зв'язок між впливом забруднення повітря та ризиком АГ і підвищеного АТ. Короткочасне підвищення рівня ТЧ_{2,5} у навколишньому середовищі на 10 мкг/м³ у 7 китайських містах було послідовно пов'язане з підвищенням САТ та ДАТ на 0,5–3,0 мм рт. ст. протягом наступних кількох днів у дослідженні, де контролювалися щогодинні рівні ТЧ_{2,5} та ТЧ₁₀ у навколишньому середовищі у 7108 осіб без АГ [15]. Вплив ТЧ_{2,5} викликав майже миттєве підвищення АТ, яке повільно зменшувалося протягом 12 годин. Оцінка короткочасного впливу забруднення повітря на госпіталізацію з приводу АГ з 2013 до 2020 року в китайському місті Ланьчжоу показала, що забруднення повітря NO₂ та СО збільшувало ризик госпіталізації через АГ. На кожне збільшення NO₂ на 10 мкг/м³ та на кожне збільшення СО на 1 мкг/м³ відносний ризик госпіталізації через АГ був найвищим (ВР 1,0427; 95 % ДІ 1,0196–1,0663) та (ВР 1,0986; 95 % ДІ 1,0350–1,1661) відповідно [16].

Тривалий вплив забрудненого повітря також пов'язують з хронічним підвищенням АТ, а також зі збільшенням поширеності та захворюваності на АГ [17]. В когорті американських жінок-медсестер тривалий вплив ТЧ_{2,5} з навколишнього середовища підвищував ризик АГ, при цьому коефіцієнт ризику виникнення АГ становив 1,06 (95 % ДІ 1,02–1,11) на кожні 10 мкг/м³ [18]. У багатоцентровому дослідженні «Проспективна міська та сільська епідеміологія» (PURE), проведеному у 21 країні показано, що вплив ТЧ_{2,5} призводив до збільшення відносного ризику виникнення АГ до 1,04 (95 % ДІ 1,01–1,07) на кожні 10 мкг/м³ збільшення концентрації ТЧ, відбувалось суттєве підвищення САТ та ДАТ [19]. Китайське дослідження за участю 14 622 дорослих середнього та старшого віку показало, що тривалий вплив ТЧ_{2,5}, ТЧ₁₀, SO₂, NO₂ та

СО був пов'язаний зі зміною рівнів САТ, ДАТ та середнього АТ. Наприклад, кожне збільшення міжквартильного рівня $ТЧ_{2,5}$ було пов'язане зі зміною САТ на 1,20 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,69–1,72), ДАТ – на 0,66 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,36–0,97) та середнього АТ – на 0,84 мм рт. ст. (95 % ДІ 0,49–1,19) [20]. Систематичний огляд та метааналіз зв'язку між тривалим впливом ТЧ навколишнього середовища та АТ, проведений Z. Niu та співавторами [21] показали, що вплив усіх трьох забруднювачів повітря ($ТЧ_{0,1}$, $ТЧ_{2,5}$ та $ТЧ_{10}$) був суттєво пов'язаний з вищим ризиком виникнення АГ разом зі збільшенням САТ та ДАТ.

Патофізіологічні механізми впливу забрудненого повітря на артеріальний тиск

Експерти вважають, що існує суттєве перекриття патофізіологічних механізмів, за допомогою яких вплив забрудненого повітря може спричинити ризик підвищення АТ з потенціалом для адитивного/синергетичного пошкодження [22]. Ці спільні шляхи охоплюють підвищений оксидативний стрес, системне запалення та активацію центральних механізмів, зокрема симпатичну активацію, що перетворює вплив на швидке підвищення тону судин опору та провокує пресорну реакцію. Компоненти забрудненого повітря потрапляють переважно через легені, де відповідь місцевої імунної системи набуває системного характеру через вивільнення прозапальних цитокінів і міграцію активованих імунних клітин. Системне запалення може викликати окиснювальний стрес, на судинному рівні також може сприяти активації симпатичної нервової системи та звуженню судин [23]. Дослідження на людях показали, що ендотеліальна функція порушується в осіб, які піддаються впливу вищих рівнів забруднення повітря, що, в основному, приводить до зменшення дилатації [24]. Підвищена секреція ангіотензину II також була виявлена як результат впливу забрудненого повітря на судинну дисфункцію та підвищення АТ [25]. Підвищення рівня ангіотензину II часто пов'язують зі змінами експресії ангіотензинперетворювального ферменту [26]. Сучасні дослідження свідчать про опосередковану забрудненням повітря мітохондріальну дисфункцію через окиснювальний стрес, пошкодження мітохондріальної ДНК, порушення мітохондріальної проникності, відкриття пор та мітохондріальний набряк [27]. Також вплив ТЧ може порушити циркадні ритми та добову екскрецію натрію та послабити зниження нічного АТ, що з часом може бути однією з причин стійкої АГ [28].

Профілактичні заходи

Для захисту серцево-судинної системи від забрудненого повітря можуть бути впроваджені заходи на індивідуальному рівні та постійно мають застосовуватись глобальні стратегії на рівні держави, міждержавних органів, громад. Наукова заява Американської асоціації серця [14] аргументовано надає рекомендації щодо персоналізованих підходів до зменшення потенційного негативного впливу забрудненого повітря не лише людям, які проживають у сильно забруднених районах, але й тим, хто має високі серцево-судинні ризики або належить до вразливих груп, а також тим, хто подорожує до районів з високим рівнем забруднення. У заяві зосереджено увагу на найбільш перевірених заходах та життєздатних підходах до зменшення впливу забруднення ТЧ на особистому рівні. Експерти вважають доцільним закриття вікон під час епізодів високого забруднення та використання портативних очищувачів повітря в приміщеннях. Індивідуальні респіратори для очищення повітря використовуються для зменшення вдихання $ТЧ_{2,5}$ та інших частинок. Респіратори N95 або N99 видаляють до 95 % або 99 % вдихуваних частинок розміром 0,3 мкм відповідно. Було показано, що носіння респіраторів N95, зменшує концентрацію ТЧ в повітрі і може позитивно впливати на стан серцево-судинної системи, зокрема АТ [29]. Хірургічні маски не рекомендуються як метод захисту від забруднювальних речовин, зокрема $ЧМ_{2,5}$.

Регулярна фізична активність може допомогти знизити АТ і протидіяти гіпертензивному впливу кліматичних чинників і забруднення повітря. Дослідження показують, що вищий рівень фізичної активності супроводжується зниженням АТ, навіть у забрудненому середовищі. Зокрема є дані китайського тривалого дослідження за участю 14 622 дорослих середнього та старшого віку про те, що посилення фізичної активності може послабити негативний вплив забруднення повітря на АТ та ризик виникнення АГ [20]. Проте бажано зменшувати фізичну активність або обмежувати певні фізичні вправи та їх інтенсивність назовні в періоди підвищеного забруднення повітря, щоб зменшити негативні наслідки для здоров'я [14]. Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями рекомендують займатися фізичними вправами на відстані понад 400 м від основних доріг, щоб зменшити вплив забруднення. Рекомендується уникати ходьби та їзди на велосипеді вулицями з високим рівнем руху, особливо в години пік, займатися спортом у парках та обмежувати час, проведений на свіжому повітрі в періоди сильного забруднення [14, 29].

Немає спеціальних ліків для зменшення побічних ефектів, спричинених вдиханням забрудненого повітря, які б покращили контроль підвищеного АТ. Тому всі можливі заходи і ліки для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань мають використовуватися ще більш ретельно [1]. Пацієнти мають зберігати прихильність до адекватної антигіпертензивної терапії з домашнім моніторингом АТ та усвідомлювати важливість досягнення і підтримки цільових значень АТ [1, 14].

Рекомендують дотримуватися здорового харчування, обмежувати сіль. Поточні дані підтверджують інтеграцію дієтичних втручань у ширші стратегії зменшення впливу забруднення повітря на серцево-судинні захворювання, а просування дієт, багатих на флавоноїди, є перспективною додатковою стратегією [30]. Споживання флавоноїдів продемонструвало захисні ефекти проти цих ризиків. Механізми дії флавоноїдів охоплюють покращання ендотеліальної функції, антиоксидантну та протизапальну дію, регулювання АТ, антитромбоцитарну дію, кардіопротекцію та покращання метаболізму ліпідів і глюкози.

Глобальні заходи для зменшення впливу забрудненого повітря

У глобальних рекомендаціях ВООЗ щодо якості повітря 2021 року значно знижений поріг середньорічної концентрації ТЧ_{2,5} в повітрі до 5 мкг/м³ з попереднього рівня 10 мкг/м³ [31]. Рекомендується прийняття і дотримання кожною державою рекомендацій ВООЗ щодо якості повітря, посилений моніторинг рівнів забруднення повітря та збільшення інвестицій у міжdisciplinarні дослідження [32]. Перехід на чистіші джерела енергії через регулювання обмеження викидів промисловості та електростанцій має вирішальне значення для зменшення впливу забрудненого повітря на здоров'я населення. Бажано поступово відмовлятися від використання викопного палива та сприяти використанню відновлюваних джерел енергії [33]. Необхідні зусилля для зменшення викидів від транспорту, які є основними джерелами ТЧ та газоподібних забруднювальних речовин, через популяризацію електромобілів, велосипедів, вдосконалення систем громадського транспорту, організації екологічно чистих пішохідних і велосипедних зон, запровадження зон, вільних від транспортних засобів [34]. Створення зелених насаджень може допомогти зменшити забруднення повітря. Листя рослин вловлюють ТЧ з повітря, що знижує кон-

центрацію забруднювальних речовин. На локальному рівні концентрація певних діапазонів розмірів ТЧ може бути зменшена вдвічі, особливо за раціонально спроектованими рослинними бар'єрами, які завдяки комбінованим ефектам розсіювання та осадження потенційно можуть зменшувати вплив ефективніше, ніж бетонні стіни [35]. Крім того, зелені насадження можуть посилити ефект охолодження і протидіяти ефектам впливу тепла, пом'якшуючи спеку й опосередковано сприяти регуляції АТ [36].

Для кращого контролю АТ у спекотну погоду та зменшення ризику ускладнень, пов'язаних зі спекою, експерти вважають необхідним підтримувати належний рівень гідратації, оскільки зневоднення може призвести до підвищення в'язкості крові та, потенційно, до підвищення АТ. Вживання достатньої кількості рідини, особливо води, допомагає підтримувати об'єм крові та тиск. Для людей, які приймають антигіпертензивні препарати, може знадобитися коригування дозування в спекотну погоду. Обмеження часу перебування під прямими сонячними променями та уникнення напруженої діяльності в найспекотніші години дня запобігає перевантаженню серцево-судинної системи, пов'язаному з теплом. Носіння вільного одягу світлого кольору допомагає охолодити тіло та зменшити ризик теплового стресу, який може вплинути на регуляцію АТ. Регулярні помірні фізичні вправи також необхідні для підтримки нормального рівня АТ. Важливо коригувати час та інтенсивність тренувань, щоб уникнути надмірного впливу тепла [37].

Для зменшення негативних сезонних змін АТ К. Narita та співавтори [9] рекомендують як частину режиму лікування АГ такі заходи:

1. Домашнє моніторування АТ протягом усього року для оцінки сезонних коливань.
2. Раннє титрування та поступове зниження доз антигіпертензивних препаратів перед зимою та літом.
3. Оптимізація факторів навколишнього середовища, таких як температура в приміщенні та житлові умови.
4. Використання медицини на основі інформаційно-комунікаційних технологій для оцінки сезонних коливань АТ та надання раннього терапевтичного втручання.

Систематичний огляд та консенсусна заява Робочої групи Європейського товариства гіпертензії щодо моніторингу АТ та варіабельності серцево-судинних захворювань у 2025 році пропонують використовувати кіоски для самостійного вимірювання АТ без нагляду в громадських місцях та закладах охорони здоров'я в кількох країнах [38].

Ця заява Робочої групи з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності Європейського товариства гіпертензії містить огляд опублікованих даних щодо кіоскових пристроїв для вимірювання АТ та консенсусні рекомендації щодо їхніх вимог та клінічного використання [38].

Отже, кліматичні зміни становлять значну загрозу для здоров'я серцево-судинної системи, зокрема для контролю АТ. Зростання кількості наукових доказів підтверджує цей взаємозв'язок і потребує негайних дій. Індивідуальні стратегії адаптації в поєднанні з рішучими системними заходами щодо пом'якшення кліматичних змін та поліпшення якості довкілля є життєво важливими для захисту громадського здоров'я та запобігання зростанню захворюваності на АГ у світі, що змінюється. Подальші дослідження потрібні для кращого розуміння довгострокових ефектів та розробки ефективніших стратегій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту, формування висновків – О.В.; збір матеріалу, аналіз та написання розділу статті щодо впливу екстремальних температур – О.Д.; збір матеріалу, аналіз та написання розділу статті щодо атмосферного тиску та коливань температури – О.А.; аналіз літературних даних, написання розділу статті щодо впливу забруднення повітря – В.Б., І.Л.

Література

- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1300. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf031>
- Yoneyama K, Nakai M, Higuma T, et al. Weather temperature and the incidence of hospitalization for cardiovascular diseases in an aging society. *Sci Rep.* 2021;11:10863. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90352-x>
- Ebi KL, Capon A, Berry P, Broderick C, de Dear R, Havenith G, Honda Y, Kovats RS, Ma W, Malik A, Morris NB, Nybo L, Seneviratne SI, Vanos J, Jay O. Hot weather and heat extremes: health risks. *Lancet.* 2021 Aug 21;398(10301):698-708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01208-3)
- Liu J, Varghese BM, Hansen A, Zhang Y, Driscoll T, Morgan G, Dear K, Gourley M, Capon A, Bi P. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health.* 2022 Jun;6(6):e484-e495. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00117-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00117-6)
- Wang Q, Li C, Guo Y, Barnett AG, Tong S, Phung D, Chu C, Dear K, Wang X, Huang C. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2017 Jan 1;575:276-286. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.019>
- Brook RD. The Environment and Blood Pressure. *Cardiol Clin.* 2017 May;35(2):213-221. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.003>
- Meade RD, Akerman AP, Notley SR, McGarr GW, McCourt ER, Kirby NV, Costello JT, Cotter JD, Crandall CG, Zanobetti A, Kenny GP. Meta-analysis of heat-induced changes in cardiac function from over 400 laboratory-based heat exposure studies. *Nat Commun.* 2025 Mar 14;16(1):2543. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57868-6>
- Lanzinger S, Hampel R, Breitner S, Rückerl R, Kraus U, Cyrus J, Gerschkat U, Peters A, Schneider A. Short-term effects of air temperature on blood pressure and pulse pressure in potentially susceptible individuals. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Sep;217(7):775-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.04.002>
- Narita K, Hoshide S, Kario K. Seasonal variation in blood pressure: current evidence and recommendations for hypertension management. *Hypertens Res.* 2021 Nov;44(11):1363-1372. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00732-z>
- Kamiński M, Cieślak-Guerra UI, Kotas R, Mazur P, Marańda W, Piotrowicz M, Sakowicz B, Napieralski A, Trzos E, Uznańska-Loch B, Rechciński T, Kurpesa M. Evaluation of the impact of atmospheric pressure in different seasons on blood pressure in patients with arterial hypertension. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(5):783-92. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00546>
- Charach L, Grosskopf I, Karniel E, Charach G. A Meteorological Paradox: Low Atmospheric Pressure-

- Associated Decrease in Blood Pressure Is Accompanied by More Cardiac and Cerebrovascular Complications: Five-Year Follow-Up of Elderly Hypertensive Patients. *Atmosphere*. 2022;13:235. <https://doi.org/10.3390/atmos13020235>
12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 7 Sep 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 13. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100-2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
 14. Rajagopalan S, Brauer M, Bhatnagar A, Bhatt DL, Brook JR, Huang W, Münzel T et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Personal-Level Protective Actions Against Particulate Matter Air Pollution Exposure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):e411-e431. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000931>
 15. Hu J, Xue X, Xiao M, Wang W, Gao Y, Kan H, Ge J, et al. The acute effects of particulate matter air pollution on ambulatory blood pressure: A multicenter analysis at the hourly level. *Environ Int*. 2021 Dec;157:106859. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106859>
 16. Zhu A, Liu M, Yu J, Zhang R, Zhang Y, Chen R, Ruan Y. Association between air pollution and hypertension hospitalizations: a time series analysis in Lanzhou. *BMC Public Health*. 2024 Nov 23;24(1):3260. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20740-1>
 17. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the Heart. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1881-1892. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2030281>
 18. Li X, Zhang W, Laden F, Curhan GC, Rimm EB, Guo X, Hart JE, Wu S. Dietary nitrate intake and vegetable consumption, ambient particulate matter, and risk of hypertension in the Nurses' Health study. *Environ Int*. 2022 Mar;161:107100. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107100>
 19. Arku RE, Brauer M, Ahmed SH, AlHabib KF, Avezum B, Bo J, Choudhury T et al. Long-term exposure to outdoor and household air pollution and blood pressure in the Prospective Urban and Rural Epidemiological (PURE) study. *Environ Pollut*. 2020 Jul;262:114197. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114197>
 20. Zhang J, Zhang F, Xin C, Duan Z, Wei J, Zhang X, Han S, Niu Z. Associations of long-term exposure to air pollution, physical activity with blood pressure and prevalence of hypertension: the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Front Public Health*. 2023 May 3;11:1137118. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1137118>
 21. Niu Z, Duan Z, Yu H, Xue L, Liu F, Yu D, Zhang K, et al. Association between long-term exposure to ambient particulate matter and blood pressure, hypertension: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*. 2023 Mar;33(3):268-283. <https://doi.org/10.1080/09603123.2021.2022106>
 22. Hahad O, Rajagopalan S, Lelieveld J, Sørensen M, Kuntic M, Daiber A, Basner M, et al. Noise and Air Pollution as Risk Factors for Hypertension: Part II-Pathophysiologic Insight. *Hypertension*. 2023 Jul;80(7):1384-1392. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20617>
 23. Hahad O, Wojciechowska W, Kuntic M, Pozzer A, Grassos C, Rajzer M. Air pollution and hypertension: Mechanistic and epidemiological insights. *Kardiol Pol*. 2025;83(5):546-555. <https://doi.org/10.33963/v.phj.105320>
 24. Salimi S, Yanosky JD, Huang D, et al. Long-term exposure to particulate air pollution and brachial artery flow-mediated dilation in the Old Order Amish. *Environ Health*. 2020;19(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00593-y>
 25. Kuntic M, Kuntic I, Krishnankutty R, et al. Co-exposure to urban particulate matter and aircraft noise adversely impacts the cerebro-pulmonary-cardiovascular axis in mice. *Redox Biol*. 2023;59:102580. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102580>
 26. Wang H, Wang T, Rui W, et al. Extracellular vesicles enclosed-miR-421 suppresses airpollution (PM)-induced cardiac dysfunction via ACE2 signalling. *J Extracell Vesicles*. 2022;11(5):e12222. <https://doi.org/10.1002/jev2.12222>
 27. Liang Y, Chu PH, Tian L, Ho KF, Ip MSM, Mak JCW. Targeting mitochondrial permeability transition pore ameliorates PM2.5-induced mitochondrial dysfunction in airway epithelial cells. *Environ Pollut*. 2022 Feb 15;295:118720. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118720>
 28. Tsai DH, Riediker M, Wuerzner G, Maillard M, Marques-Vidal P, Paccaud F, Vollenweider P et al. Short-term increase in particulate matter blunts nocturnal blood pressure dipping and daytime urinary sodium excretion. *Hypertension*. 2012 Oct;60(4):1061-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195370>
 29. Laumbach R, Meng Q, Kipen H. What can individuals do to reduce personal health risks from air pollution? *J Thorac Dis*. 2015;7(1):96-107. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.21>
 30. Rocha-Velasco OA, Morales-Suárez-Varela M, Llopis-González A. Dietary Flavonoids: Mitigating Air Pollution's Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2024;16(16):2647. <https://doi.org/10.3390/nu16162647>
 31. WHO Global Air Quality Guidelines: Particulate Matter (PM2.5 and PM10), Ozone, Nitrogen Dioxide, Sulphur Dioxide and Carbon Monoxide. WHO. Retrieved 1 June 2025. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>
 32. Miller MR, Di Cesare M, Rahimzadeh S, Adeoye M, Perel P, Taylor S, Shrikhande S, et al. Clearing the Air to Address Pollution's Cardiovascular Health Crisis. *Global Heart*. 2024;19(1):82. <https://doi.org/10.5334/gh.1364>
 33. Zero Pollution Action Plan Towards zero pollution for air, water and soil: European Commission. https://environment.ec.europa.eu/strategy/zero-pollution-actionplan_en (accessed: June 2, 2025)
 34. Nieuwenhuijsen MJ. Urban and transport planning pathways to carbon neutral, liveable and healthy cities; A review of the current evidence. *Environ Int*. 2020 Jul;140:105661. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105661>
 35. Diener A, Mudu P. How can vegetation protect us from air

- pollution? A critical review on green spaces' mitigation abilities for air-borne particles from a public health perspective – with implications for urban planning. *Sci Total Environ.* 2021 Nov 20;796:148605. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148605>
36. Aram F, Higuera García E, Solgi E, Mansournia S. Urban green space cooling effect in cities. *Heliyon.* 2019 Apr 8;5(4):e01339. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01339>
37. Gostimirovic M, Novakovic R, Rajkovic J, Djokic V, Terzic D, Putnik S, Gojkovic-Bukarica L. The influence of climate change on human cardiovascular function. *Arch Environ Occup Health.* 2020;75(7):406-414. <https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1742079>
38. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A, McManus RJ, Menti A, Parati G, Schutte AE, Wang J, Asayama K, Asmar R, Bilo G, Chapman N, Fujiwara T, Head G, Kahn N, Kario K, Li Y, Manios E, Marigliis D, Mihailidou AS, Muntner P, Myers M, Niiranen T, Ohkubo T, Omboni S, Protogerou A, Saladini F, Sharman J, Shimbo D, De La Sierra A, Palatini P. Blood pressure measurement at kiosks in public spaces: systematic review and consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability endorsed by the International Society of Hypertension and the World Hypertension League. *J Hypertens.* 2025 Apr 1;43(4):577-588. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003965>

Climate change, air pollution and arterial hypertension: prevention strategies

O.B. Voloshyna¹, V.V. Buheruk¹, O.O. Abrahamovych², O.R. Dukova¹, I.S. Lysyi¹

¹ Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The aim of this literature review is to assess the role of climatic factors on blood pressure and the course of arterial hypertension, and to analyze ways to reduce the negative environmental impact on patients. This article focuses on analyzing scientific data linking climate change, particularly extreme temperatures, air pollution, and changing weather conditions, to an increased risk of arterial hypertension and its complications. The article examines the main mechanisms of this impact and proposes practical prevention and adaptation strategies to minimize the negative effects of climate and the environment on blood pressure and the cardiovascular system as a whole.

Conclusions. A comprehensive approach to preventing the negative consequences of climate change should include a patient-centered strategy for blood pressure control, a healthy lifestyle, avoiding extreme temperatures, and individual adaptation and protection methods. The implementation of WHO recommendations at the state level regarding air quality monitoring and maintenance is a key factor in preventing arterial hypertension and the development of its complications under the influence of negative climatic factors.

Key words: climatic factors, extreme temperatures, atmospheric pressure, air pollution, blood pressure, arterial hypertension, prevention.

Інформація для 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, системи 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 СІ і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріали і методи».

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

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

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4hvyliya@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 khvyliya; 2021. s. 122-43. Ukrainian.

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

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

* Список літератури має бути тільки латиницею з використанням стилю Vancouver.