

ISSN 1608-635X (Print)

ISSN 2664-4479 (Online)



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

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

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

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

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

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

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

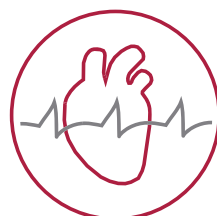
Журнал зареєстровано в наукометричних базах
Scopus, Google Scholar та системі CrossRef

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

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

Матеріали розміщуються в Українському
реферативному журналі «Джерело»

Том Номер
Volume Number
33 1 2026



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2026 • 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:

Г. Вайт (Нова Зеландія)

В. К. Гринь (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

Л. А. Міщенко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

П. Серпітіс (Литва)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Тащук (Чернівці)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

А. В. Ягенський (Луцьк)

Наглядова рада:

К. М. Амосова (Київ)

М. Банах (Польща)

Ж.-П. Бассанд (Франція)

Ф. Верхойт (Нідерланди)

М. Вігмаа (Естонія)

П. Відімскі (Чехія)

С. Гото (Японія)

І. Гусак (США)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

Д. А. Лашкул (Запоріжжя)

М. І. Лутай (Київ)

Д. Малідзе (Грузія)

Б. М. Маньковський (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Л. В. Распутіна (Вінниця)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. В. Федоров (Івано-Франківськ)

Р. Хатала (Словаччина)

Т. В. Чендей (Ужгород)

В. О. Шумаков (Київ)

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.
03191, Київ, а/с 15

E-mail: 4hvyliya@gmail.com

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підписано до друку: 26.02.2026 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:

H. White (New Zealand)

V. K. Grin (Kyiv)

O. J. Zharinov (Kyiv)

O. A. Koval (Dnipro)

S. M. Kozhukhov (Kyiv)

O. I. Mitchenko (Kyiv)

L. A. Mishchenko (Kyiv)

E. G. Nesukay (Kyiv)

K. V. Rudenko (Kyiv)

Yu. S. Rudyk (Kharkiv)

P. Serpytis (Lithuania)

O. S. Sychoy (Kyiv)

Yu. M. Sirenko (Kyiv)

T. V. Talaieva (Kyiv)

V. K. Tashchuk (Chernivtsi)

S. M. Furkalo (Kyiv)

V. I. Tseluyko (Kharkiv)

A. V. Yagensky (Lutsk)

Supervisory board:

K. M. Amosova (Kyiv)

M. Banach (Poland)

J.-P. Bassand (France)

F. Verheugt (Netherlands)

M. Viigimaa (Estonia)

P. Widimsky (Czech Republic)

S. Goto (Japan)

I. Gusak (USA)

M. M. Dolzhenko (Kyiv)

V. Ye. Dosenko (Kyiv)

Yu. A. Ivaniv (Lviv)

Yu. I. Karpenko (Odesa)

D. A. Lashkul (Zaporizhzhia)

M. I. Lutai (Kyiv)

D. Malidze (Georgia)

B. M. Mankovskyi (Kyiv)

V. Z. Netyazhenko (Kyiv)

L. V. Rasputina (Vinnytsia)

M. V. Rishko (Uzhhorod)

A. V. Rudenko (Kyiv)

B. M. Todurov (Kyiv)

S. V. Fedorov (Ivano-Frankivsk)

R. Hatala (Slovakia)

T. V. Chendey (Uzhhorod)

V. O. Shumakov (Kyiv)

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

03191, Ukraine, Kyiv, PO Box 15

E-mail: 4hvyliya@gmail.com

Computer layout: T. Yu. Tsyhanchuk

Literary editor: I. M. Chubko

Corrector: L. O. Sidko

Prepared for publication: 26.02.2026

Paper size 84×108 1/16. Set of Myriad Pro

Circulation 100 copies

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

6 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Негативний вплив поєднання гострого інфаркту міокарда, активного COVID-19 та факторів, асоційованих із воєнним часом, на особливості віддаленого післяінфарктного періоду

**О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко,
О.А. Скаржевський, Я.М. Лутай,
О.І. Іркін, Д.В. Хомяков**

7 Negative impact of the combination of acute myocardial infarction with active COVID-19 and wartime-associated factors on the course of the long-term post-infarction period

**O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko,
O.A. Skarzhevskiy, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin,
D.V. Khomiakov**

Інвазивна діагностика INOCA/ANOCA, коронарний атеросклероз і вазоспастична стенокардія як поєднані причини ішемії міокарда, їх сучасна інвазивна діагностика та лікування

М.Ю. Соколов, М.В. Левчук, В.С. Шевела

20 Invasive diagnosis of INOCA/ANOCA: coronary atherosclerosis and vasospastic angina as combined causes of myocardial ischemia, contemporary invasive diagnostics and treatment

M.Yu. Sokolov, M.V. Levchuk, V.S. Shevela

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Характеристика та прогнозування перебігу гострого міокардиту в пацієнтів в умовах воєнного стану в Україні: результати довгострокового спостереження

**О.Г. Несукай, Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк,
Є.Ю. Тітов, О.В. Дмитриченко, В.Г. Несукай,
С.В. Чернюк**

37 Characteristics and prognostic assessment of acute myocarditis in patients under martial law in Ukraine: long-term follow-up results

**E.G. Nesukay, R.M. Kirichenko,
A.S. Kozliuk, I.Yu. Titov, O.V. Dmytrychenko,
V.G. Nesukai, S.V. Cherniuk**

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вміст галектину-3 у плазмі крові в пацієнтів із гіпертонічною хворобою III стадії і його зміни за наявності супутніх хронічної коронарної хвороби та частоті шлуночкової екстрасистолії

Ю.Ю. Маслюк, В.П. Іванов, О.І. Афанасюк

50 Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole

Yu.Yu. Masliuk, V.P. Ivanov, O.I. Afanasiuk

Фундаментальна кардіологія / Fundamental cardiology

Ехосонографічна оцінка структурно-функціонального стану серця та кардіопротекторна дія кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при комбінованій кардіотоксичності доксорубіцину і целекоксибу

І.Г. Дробнер, Ф.В. Гладких, В.О. Студент, Т.І. Лядова, М.С. Матвієнко, Т.В. Рубльова

60 Echocardiographic assessment of the structural and functional state of the heart and the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell conditioned medium in combined doxorubicin and celecoxib cardiotoxicity

I.H. Drobner, F.V. Hladkykh, V.O. Student, T.I. Liadova, M.S. Matvieienko, T.V. Rubleva

Огляди / Reviews

Мультидисциплінарний менеджмент хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією

К.В. Руденко, П.А. Данченко, М.І. Ржаний, О.О. Чижевська, А.О. Бей, О.М. Ковальова

75 Multidisciplinary management of patients with hypertrophic cardiomyopathy

K.V. Rudenko, P.A. Danchenko, M.I. Rzhanyi, O.O. Chyzhevska, A.O. Bei, O.M. Kovalyova

Інформація / Information

Інформація для авторів

86 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 авторів надсилається узагальнений висновок.

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

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

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

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

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

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

10. Перевага в публікації надається статтям англійською мовою.

УДК 616.127-005.8-036.8:616.98:578.834.1

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.719>

Негативний вплив поєднання гострого інфаркту міокарда, активного COVID-19 та факторів, асоційованих із воєнним часом, на особливості віддаленого післяінфарктного періоду

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, О.А. Скаржевський, Я.М. Лутай,
О.І. Іркін, Д.В. Хомяков

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

Мета роботи – виявити маркери довготривалого серцево-судинного ризику у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) у поєднанні із активним COVID-19 і стресогенними обставинами воєнного часу та оцінити вплив цих факторів на особливості віддаленого післяінфарктного періоду.

Матеріали і методи. Було обстежено 160 хворих із ГІМ (середній вік – 64 роки, чоловіків було 78 %), з них одна частина хворих (n=80) проходили лікування до пандемії COVID-19 та становили групу контролю, друга частина (n=31) – під час пандемії і активну супутню інфекцію SARS CoV-2; третя частина (n=49) – на тлі воєнного стану в Україні і не мали активного COVID-19. Усі хворі пройшли стандартне госпітальне лікування відповідно до чинних рекомендацій (із відповідним клініко-лабораторним обстеженням). У дослідження не залучали хворих, які померли в стаціонарі. Надалі за всіма хворими досліджуваних груп спостерігали упродовж 2 років. Відзначали випадки смерті, значущі серцево-судинні події, а також комбіновану кінцеву точку «смерть або серцево-судинні події».

Результати та обговорення. Виявлено, що у хворих, які мали супутній COVID-19, спостерігалась вища частота віддаленої смерті (19,4 проти 7,5 % в групі контролю, $p=0,1$), тоді як у хворих із ГІМ під час воєнного стану найвищою була частота нефатальних подій (46,9 проти 27,5 % в групі контролю, $p<0,05$). Значущими маркерами віддаленого серцево-судинного ризику у хворих на ГІМ з активним COVID-19 був відносний рівень лімфоцитів (> 15 % на першу добу ГІМ, > 18 % на 5–10-ту добу), а також шкала, що містила показники відносного рівня лімфоцитів протягом госпітального періоду, рівня загального білірубину та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на першу добу (чутливість 91,7 %, специфічність 87,5 %, $p<0,001$). У хворих із ГІМ під час воєнного стану віддалений ризик можна було передбачати за шкалою, що складається з кількості лейкоцитів, рівня гемоглобіну та відсотка негомogeneity тромбоцитів за розміром на першу добу ГІМ та відсотка лімфоцитів і рівня глюкози на 5–10-ту добу ГІМ, а також з факторів коронарного стентування та призначення тикагрелору в стаціонарі, наявності > 2 значущих (> 70 %) або загалом > 3 коронарних стенозів (чутливість 76,2 %, специфічність 95 %, $p<0,001$).

Висновки. У хворих на ГІМ фактор активного COVID-19 сприяє збільшенню частоти віддаленої смерті, тоді як фактор воєнного часу підвищує віддалений ризик внаслідок нефатальних серцево-судинних подій. Цей вплив асо-

Шумаков Олександр Валентинович, к. мед. н.,
наук. співр. відділу реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної
медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»
ORCID ID: 000-0002-1427-2344
E-mail: o.shumakov02@gmail.com

Стаття надійшла: 10.02.2026

Прийнята після рецензування: 17.02.2026

Опублікована: 27.02.2026

© О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, О.А. Скаржевський,
Я.М. Лутай, О.І. Іркін, Д.В. Хомяков, 2026

Shumakov Oleksandr Valentynovych, PhD, research associate
of the Department of Resuscitation and Intensive Care
of the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute
of Cardiology, Clinic and Regenerative Medicine»
of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 000-0002-1427-2344
E-mail: o.shumakov02@gmail.com

Received: 10.02.2026.

Accepted after review: 17.02.2026

Published: 27.02.2026

© O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, O.A. Skarzhevskiy,
Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, D.V. Khomiakov, 2026

ціуюється з дезадаптивними змінами запальної та стресової відповіді організму людини на інфарктне пошкодження, що відображається у специфічних клініко-лабораторних порушеннях, які (на відміну від відомого раніше маркера нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення) дають змогу індивідуалізовано оцінити довготривалий ризик у цих хворих.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, COVID-19, воєнний стан, віддалені ускладнення

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш розповсюджених і небезпечних нозологічних одиниць серед серцево-судинних захворювань. Зокрема, за даними Institute for Health Metrics and Evaluation: GBD Compare, в Україні у 2023 році смерть від ІХС становила 45,2 % загальної кількості летальних випадків із тенденцією до зростання протягом часу. Серед найтяжчих проявів ІХС слід виділити гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який, навіть за умов своєчасної коронарної реваскуляризації, супроводжується асептичним ішемічно-реперфузійним пошкодженням міокарда, що збільшує обсяг інфарктного ураження [8].

Останніми роками людство зіткнулося з новою, досить поширеною коморбідністю у пацієнтів із ГІМ – COVID-19 [16]. Клінічні прояви COVID-19 варіюють від асимптомного перебігу до важкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому, при цьому вірус SARS-CoV-2 може вражати ендотелій судинної стінки (підвищуючи ризик тромботичних ускладнень), а також сприяти прямому пошкодженню міокарда [1, 5]. На сьогодні існують дані про вплив супутнього COVID-19 у пацієнтів з ГІМ на розвиток госпітальних ускладнень, зокрема летальні наслідки [14]. Проведені дослідження підтверджують, що перенесений COVID-19 погіршує прогноз та перебіг серцево-судинних захворювань у подальшому [10, 19], проте науковий досвід відносно віддалених наслідків перебігу ГІМ у поєднанні з COVID-19 є обмеженим [9]. Водночас як активна інфекція SARS-CoV-2, так і терапія активного COVID-19 (зокрема, антибактеріальна, противірусна та гормональна терапія) у пацієнтів з ГІМ можуть суттєво впливати на інформативність маркерів як госпітального, так і віддаленого прогнозу (які розроблялись у період до пандемії і не можуть оцінити ані вплив на прогноз, ані зміни в клінічному профілі хворих на ГІМ, спричинені цією важкою вірусною інфекцією) [2, 17]. Виділення цих особливостей є важливим в умовах, коли від своєчасної та точної оцінки подальших перспектив хворого може залежати його життя [6].

Умовами тривалого воєнного стану є стійке відчуття небезпеки, втрата близьких, інформаційне перевантаження та соціально-економічний стрес. Це створює постійний стресорно-тривожний стан, що призводить до змін в адаптаційних

системах організму (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та системи імунної відповіді), з підвищенням артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та рівня глюкози в крові [20]. Хронічний стрес (особливо з розвитком депресивного стану) значною мірою впливає на систему імунітету (перш за все – через супресорні цитокіни), порушуючи її роботу та ініціюючи розвиток стрес-обумовленого нейрозапалення [3, 4, 21]. В умовах стресогенного впливу воєнного часу це призводить, окрім сприяння розвитку депресивних розладів, до прогресування серцево-судинних захворювань – зокрема до маніфестації клінічних проявів ІХС [12, 13]. Також відомо, що хронічна експозиція стресогенних факторів у пацієнтів з документованою ІХС пов'язана зі збільшенням ризику серцево-судинних подій (ймовірність розвитку ГІМ зростає принаймні удвічі) [7, 18].

Мета роботи – виявити маркери довготривалого серцево-судинного ризику у хворих з гострим інфарктом міокарда у поєднанні з активним COVID-19 і стресогенними обставинами воєнного часу та оцінити вплив цих факторів на особливості віддаленого післяінфарктного періоду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проспективно обстежено 160 хворих з ІХС (середній вік – 64 роки, чоловіків – 78 %), які перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST у 2019–2023 роках і виписані зі стаціонару для подальшого спостереження протягом 2 років. Хворі групи 1 (n=80) проходили лікування у 2019 році до пандемії COVID-19, групи 2 (n=31) – під час пандемії з активною супутньою інфекцією, групи 3 (n=49) – після початку в Україні воєнного стану (лютий 2022 року – січень 2023 року) і не мали активного вірусного захворювання. Діагноз активного захворювання на COVID-19 здійснювали за даними експрес-методу, позитивної полімерно-ланцюгової реакції і вмісту специфічних імуноглобулінів крові. Всі хворі отримували рекомендовану терапію як для ГІМ, так і для активного вірусного захворювання (група 2) з використанням у більшості випадків фармако-інвазивних підходів до лікування.

У всіх пацієнтів було отримано згоду на проведення комплексу обстежень протягом стаціонар-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда [% (n)]

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Чоловіча стать	83,8 (67)	71,0 (22)	73,5 (36)	0,21	0,98	0,24
Анамнез ІХС	18,8 (15)	29,0 (9)	30,6 (15)	0,35	0,92	0,18
Перенесений ГІМ	11,3 (9)	19,4 (6)	20,4 (10)	0,41	0,86	0,24
ФП в анамнезі	7,5 (6)	9,7 (3)	6,1 (3)	0,49	0,52	0,53
ЧКВ/АКШ	10 (8)	16,1 (5)	18,4 (9)	0,55	0,96	0,28
ГХ	77,5 (62)	80,6 (25)	79,6 (39)	0,92	0,86	0,95
Перенесене ГПМК	2,5 (2)	12,9 (4)	4,1 (2)	0,05	0,15	0,50
ЦД	18,8 (15)	16,1 (5)	18,4 (9)	0,94	0,96	0,88
СН	22,5 (18)	22,6 (7)	22,4 (11)	0,79	0,79	0,83
Перенесений COVID-19 в анамнезі	0 (0)	0 (0)	40,8 (20)	–	–	–
Вакцинації від COVID19	0 (0)	22,6 (7)	65,3 (32)	–	0,001	–
Куріння	37,5 (30)	25,8 (8)	46,9 (23)	0,33	0,09	0,41

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. ІХС – ішемічна хвороба серця; ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ФП – фібриляція передсердь; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; АКШ – аортокоронарне шунтування; ГХ – гіпертонічна хвороба; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ЦД – цукровий діабет; СН – серцева недостатність.

ного лікування. У дослідження не залучали пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок, печінки, важкою анемією, істинним кардіогенним шоком, а також пацієнтів, які померли в стаціонарі.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів програм Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) та Microsoft Excel 2016 з використанням методів описової статистики: t-критерій Стьюдента, критерії Манна – Вітні та Вілкоксона, коефіцієнти кореляції Пірсона (для випадків нормального розподілу) і Спірмена (для випадків ненормального розподілу), тест ксі-квадрат та точний тест Фішера, обчислення відносного ризику (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ), показники чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності (ППЦ) та негативної прогностичної цінності (НПЦ) тесту. Для визначення граничних значень критеріїв використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрокового підбору оптимального граничного значення на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

При аналізі оцінювали традиційні клініко-анамнестичні фактори, результати лабораторних досліджень крові й інструментального (ультразвукового) обстеження. Оцінку особливостей після-

госпітального перебігу хвороби протягом 2 років спостереження проводили з використанням спеціального опитувальника під час телефонних дзвінків або повторних візитів у клініку. В процесі аналізу проведено порівняльну оцінку клініко-анамнестичних показників, лабораторних та інструментальних даних щодо госпітального перебігу ГІМ, а також щодо віддаленого спостереження в групах зіставлення.

Порівняння досліджуваних груп за основними клініко-анамнестичними показниками наведено в *табл. 1* та *2*.

Аналіз клініко-анамнестичних характеристик свідчив про їх подібність у досліджуваних групах. Проте хворі із супутнім COVID-19 були на 8 років старші, ніж хворі до пандемії ($p < 0,005$ порівняно з групою 1), частіше мали перенесене порушення мозкового кровотоку в анамнезі ($p < 0,05$ порівняно з групою 1), проте серед них спостерігалась тенденція до найнижчого відсотка курців (25,8 %, $p < 0,1$ порівняно з групою 3). Хворі групи 3, в яких ГІМ розвинувся під час воєнних дій, більш ніж у третині випадків вже перенесли документований COVID-19, а дві третини були вакциновані.

Усі хворі на ГІМ отримували рекомендоване лікування (*табл. 3*). Воно практично не відрізнялося в досліджуваних групах (зокрема всі пацієнти отримували статини та подвійну антитромбоци-

Таблиця 2

Кількісні клініко-анамнестичні показники у хворих на гострий інфаркт міокарда під час госпіталізації (M±m)

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Вік, роки	59,8±1,1	67,0±2,1	64,2±1,6	0,005	0,298	0,028
ІМТ, кг/м ²	30,1±0,6	26,9±1,7	28,5±0,7	0,267	0,523	0,087
Час від початку симптомів, год	4,39±0,45	5,03±0,88	6,40±0,96	0,529	0,312	0,069
САТ, мм рт. ст.	133,0±2,4	132,6±3,2	137,8±2,9	0,918	0,235	0,214
ДАД, мм рт. ст.	82,6±1,9	81,2±1,7	85,4±1,9	0,581	0,1	0,291
SpO ₂ , %	94,4±0,6	94,0±0,8	95,7±0,6	0,726	0,109	0,132
ЧСС за 1 хв	77,1±1,7	77,4±2,5	80,9±2,2	0,916	0,3	0,177

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАД – діастолічний артеріальний тиск; SpO₂ – насичення крові киснем; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 3

Медикаментозне лікування хворих з гострим інфарктом міокарда [% (n)]

Призначений препарат	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Бета-блокатори	93,8 (75)	93,5 (29)	98 (48)	0,70	0,37	0,30
Низькомолекулярні гепарини	97,5 (78)	96,8 (30)	95,9 (47)	0,79	0,65	0,06
Інгібітори АПФ / Блокатори рецепторів ангіотензину II	91,3 (73)	93,5 (29)	93,9 (46)	0,50	0,69	0,44
Діуретики	17,5 (14)	38,7 (12)	16,3 (8)	0,022	0,045	0,86
Блокатори альдостерону	57,5 (46)	80,6 (25)	59,2 (29)	0,045	0,08	0,92
іНЗКТГ2	10 (8)	3,2 (1)	18,4 (9)	0,23	0,053	0,40
Ін'єкційний кверцетин	98,8 (79)	90,3 (28)	91,8 (45)	0,07	0,15	0,06
Оральні антикоагулянти	7,5 (6)	9,7 (3)	8,2 (4)	0,48	0,71	0,71
Антикоагулянтна терапія в стаціонарі	100 (80)	93,5 (29)	100 (49)	0,073	0,15	1,00
Антидіабетичні засоби в стаціонарі	17,5 (14)	16,1 (5)	20,4 (10)	0,85	0,93	0,89
Блокатори протонної помпи в стаціонарі	97,5 (78)	96,8 (30)	98 (48)	0,81	0,66	0,71

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; іНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

тарну терапію), за винятком того, що хворі групи 2 частіше отримували діуретики й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів з огляду на лікування застійної серцевої недостатності.

РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі характеристик інфарктного ураження та його розвитку (табл. 4) було виявлено, що хворі груп 2 та 3 частіше мали період нестабіль-

ності коронарного кровоплину перед виникненням ГІМ порівняно з хворими групи 1 (p<0,05 в обох випадках). Також хворі групи 3, як і групи 2, були старші за віком порівняно з хворими групи 1 (p<0,05).

Що стосується ураження судин серця, ми не знайшли суттєвої різниці у локалізації гемодинамічно значущих атеросклеротичних бляшок, а також у кількості встановлених стентів між усіма групами хворих. Проте у хворих з активним COVID-19 частіше реєстрували ГІМ передньої

Таблиця 4

Характеристика інфаркту міокарда, ураження коронарного русла та інтервенційних втручань у досліджуваних групах

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ГІМ із зубцем Q, % (n)	91,3 (73)	93,5 (29)	85,7 (42)	0,51	0,24	0,51
Передня локалізація ураження, % (n)	47,5 (38)	71,0 (22)	63,3 (31)	0,044	0,68	0,11
Задня локалізація ураження, % (n)	53,8 (43)	41,9 (13)	40,8 (20)	0,36	0,83	0,25
Нестабільність перед ГІМ, % (n)	22,5 (18)	51,6 (16)	42,9 (21)	0,01	0,59	0,03
Проведення первинного ЧКВ, % (n)	92,5 (74)	71,0 (22)	83,7 (41)	0,014	0,39	0,19
Час до проведення ЧКВ («двері–балон»), год (M±m)	0,66±0,10	1,07±0,28	0,59±0,10	0,197	0,139	0,63
Середня кількість стенозів ≥ 70 % (M±m)	1,53±0,08	1,68±0,19	1,78±0,14	0,460	0,436	0,117
Середня кількість стенозів ≥ 50 % (M±m)	1,92±0,09	1,91±0,18	1,89±0,15	0,954	0,941	0,869
Середня кількість встановлених стентів (M±m)	1,08±0,07	0,84±0,15	1,13±0,09	0,159	0,112	0,701

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Таблиця 5

Ехокардіографічні показники хворих з гострим інфарктом міокарда упродовж госпітального періоду (M±m)

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
КДО на першу добу ГІМ, мл	116,9±3,3	131,6±7,9	112,9±4,3	0,115	0,058	0,468
КДО на десяту добу ГІМ, мл	131,9±4,6	136,2±7,9	117,3±7,7	0,650	0,110	0,128
ФВ ЛШ на першу добу ГІМ, %	50,6±1,0	53,4±3,2	49,9±1,2	0,436	0,339	0,665
ФВ ЛШ на десяту добу ГІМ, %	49,7±1,0	51,2±3,4	49,5±1,9	0,694	0,679	0,922
Товщина стінки ЛШ, см	1,10±0,02	1,05±0,03	1,10±0,02	0,205	0,274	0,857
Розмір лівого передсердя на першу добу ГІМ, см	3,99±0,06	4,25±0,09	4,10±0,10	0,022	0,269	0,351
Відношення Е/А на першу добу ГІМ	1,05±0,08	0,87±0,09	0,98±0,09	0,159	0,415	0,546
Час уповільнення раннього трансмітрального кровоплину на першу добу ГІМ, мс	179,80±9,00	191,90±26,20	196,10±9,9	0,680	0,888	0,236

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. ГІМ – гострий інфаркт міокарда; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Е/А – відношення швидкості раннього (Е) до пізнього (А) діастолічного наповнення лівого шлуночка.

стілки лівого шлуночка, а також (внаслідок певних проблем із забезпеченням карантинних обмежень у лікарні під час пандемії) статистично значущо рідше проводилися інтервенційні втручання. При цьому групи не відрізнялись за строками проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), розподілом локалізації втручань на коронарному дереві та за кількістю виявлених стенозів уражень.

Результати ехокардіографічного обстеження у хворих досліджуваних груп наведені в *табл. 5*.

Як можна бачити з даних, наведених в *табл. 5*, в групі 2 (порівняно із групами 1 та 3) спостерігалась тенденція до більших значень КДО та розміру лівого передсердя на першу добу ГІМ, проте розбіжності за КДО втратили статистичну значущість до 10-ї доби, що вказує на зіставність хворих за

Таблиця 6

Серцево-судинні та інші клінічно значущі події у хворих на гострий інфаркт міокарда протягом 2 років спостереження [% (n)]

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=31)	Група 3 (n=49)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Смерть	7,5 (6)	19,4 (6)	8,2 (4)	0,1	0,13	0,69
ГІМ	8,8 (7)	0 (0)	4,1 (2)	0,091	0,37	0,26
ГПМК	1,3 (1)	3,2 (1)	0 (0)	0,48	0,39	0,62
АКШ	2,5 (2)	0 (0)	2,0(1)	0,52	0,61	0,68
Стентування	8,8 (7)	19,4 (6)	8,2 (4)	0,22	0,13	0,59
Госпіталізація з кардіальних причин ¹	18,8 (15)	35,5 (11)	42,9 (21)	0,106	0,67	0,01
Вакцинація від COVID-19	48,8 (39)	38,7 (12)	65,3 (32)	0,46	0,04	0,12
Підтверджений COVID-19 протягом 2 років спостереження	16,3 (13)	3,2 (1)	4,3 (2)	0,054	0,67	0,03
Кількість хворих із ВССП ²	27,5 (22)	41,9 (13)	46,9 (23)	0,21	0,84	0,04
Смерть та/або ВССП протягом 2 років спостереження	31,3 (25)	61,3 (19)	51,0 (25)	0,007	0,50	0,04

p – рівень статистичної значущості відмінності показників відповідних груп. ¹ Загострення ІХС, ГДСН, гемодинамічно значущий пароксизм фібриляції передсердь, імплантація штучного водія ритму. ² ГІМ, ГПМК, реваскуляризація, госпіталізація з приводу значущого загострення серцево-судинного захворювання. ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; АКШ – аортокоронарне шунтування; ВССП – великі серцево-судинні події; ІХС – ішемічна хвороба серця; ГДСН – гостра декомпенсована серцева недостатність.

кардіогемодинамічними показниками на момент виписки зі стаціонару.

За всіма хворими спостерігали упродовж 2 років, під час цього періоду документували настання смерті та великих серцево-судинних подій: ГІМ, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК),

коронарної реваскуляризації, а також госпіталізації (з приводу загострення ІХС, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, гемодинамічно значущого пароксизму фібриляції передсердь, міокардиту, імплантації штучного водія ритму). Також у хворих під час анкетування збиралася інформа-

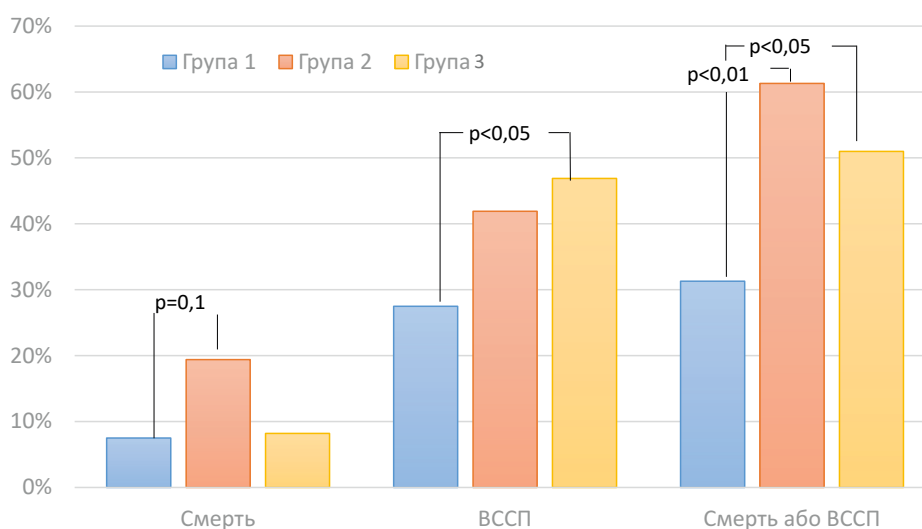


Рисунок. Показники частоти розвитку загальної смерті, великих серцево-судинних подій (ВССП) або комбінованої кінцевої точки «смерть або ВССП» в досліджуваних групах протягом 2 років спостереження.

Таблиця 7

Діагностичне значення клініко-інструментальних показників у прогнозуванні настання комбінованої кінцевої точки протягом 2 років спостереження у хворих з гострим інфарктом міокарда і активною інфекцією SARS CoV-2

Показник	Площа під ROC-кривою	Критерій	Чутливість	Специфічність	ВР (95 % ДІ)	p
Гемоглобін на 1-шу добу, г/л	0,6991	> 103	94,44	50,00	5,17 (0,83–32,28)	<0,01
Лімфоцити на 1-шу добу, %	0,6711	> 15	89,47	50,00	2,96 (0,87–10,06)	<0,05
Лімфоцити на 5–10-ту добу, %	0,8081	> 18	94,44	63,64	6,48 (1,02–40,9)	<0,01
Гранулоцити на 5–10-ту добу, %	0,7083	< 73	81,25	77,78	2,89 (1,10–7,60)	<0,01
Тромбоцити на 1-шу добу, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,6645	< 186	42,11	83,33	1,53 (0,92–2,55)	<0,1
PDW на 1-шу добу, %	0,6458	> 41	50,00	75,00	1,80 (0,56–5,79)	0,1
P-LCR на 1-шу добу, %	0,5476	> 46	33,33	100,00	2,75 (1,26–6,01)	<0,1
NLR на 1-шу добу	0,7105	< 5,3	89,47	50,00	2,96 (0,87–10,06)	<0,05
Загальний білірубін на 1-шу добу, мкмоль/л	0,7333	> 15	86,67	72,73	4,06 (1,15–14,35)	<0,01
Холестерин ЛПВЩ на 1-шу добу, ммоль/л,	0,6146	< 0,9	31,25	100,00	1,82 (1,22–2,70)	<0,05
С-РБ на 1-шу добу, мг/л	0,6932	< 9	50,00	90,91	2,29 (1,13–4,61)	<0,05
Фібриноген на 1-шу добу, г/л	0,7014	< 3	41,67	100,00	1,86 (1,12–3,07)	<0,05
КДО на 1-шу добу, мл	0,7143	> 121	87,50	71,43	4,67 (0,75–28,89)	<0,05
Е/А на 1-шу добу	0,7856	> 0,67	77,78	75,00	2,19 (0,72–6,60)	<0,05
Анамнез ФП	–	Наявність	72,13	45,00	1,71 (1,06–2,77)	<0,05

ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; PDW – ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом; P-LCR – відсоток тромбоцитів, об'єм яких перевищує 12 фл; NLR – відношення нейтрофілів до лімфоцитів; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; С-РБ – С-реактивний білок; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Е/А – відношення швидкості раннього (Е) до пізнього (А) діастолічного наповнення лівого шлуночка.

ція про клінічно значущі кровотечі (не виявлено), випадки підтвердженого COVID-19 та вакцинацію від COVID-19 (табл. 6).

За результатами аналізу в групах (див. табл. 6) частота настання смерті протягом 2 років після виписки зі стаціонару була найвищою у хворих групи 2, проте тенденції до статистичної значущості ця різниця набула лише із групою 1 (19,4 % в групі 2 проти 7,5 % в групі 1, $p=0,1$). Водночас частота госпіталізації з приводу кардіальних причин була найнижчою в групі 1 (18,8 %, $n=15$) і найвищою в групі 3 (42,9 %, $n=21$). Різниця між групами 1 та 3 за цим показником ($p<0,01$) здебільшого і обумовила різницю між цими ж групами за кумулятивним показником нефатальних серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару (27,5 % в групі 1 проти 46,9 % в групі 3, $p<0,05$). Група 2 мала проміжне положення за цим показником (41,9 %). Найбільш значна різниця між

групами спостерігалась за комбінованою кінцевою точкою «настання смерті або клінічно значущої серцево-судинної події протягом 2 років після виписки зі стаціонару». За цим показником групи 2 та 3 мали істотно гірший 2-річний прогноз порівняно з групою 1. Зокрема, група 2 статистично значущо відрізнялась за цим показником від групи 1 (31,3 % в групі 1 проти 61,3 % в групі 2, $p<0,01$), подібна ситуація спостерігалась і для групи 3 (27,5 % в групі 1 проти 51,0 % в групі 4, $p<0,05$) (рисунки).

Надалі ми провели порівняльну оцінку інформативності якісних та кількісних клініко-лабораторних показників госпітального періоду ГІМ в групах 2 та 3 щодо передбачення настання комбінованої кінцевої точки. Критерієм інформативності був показник площі під ROC-кривою для кількісних показників та ВР для якісних/категоріальних показників. Також оцінювалась статистична зна-

Таблиця 8

Діагностичне значення клініко-інструментальних показників у передбаченні настання комбінованої кінцевої точки протягом 2 років спостереження у хворих з гострим інфарктом міокарда на тлі воєнного стану

Показник	Площа під ROC-кривою	Критерій	Чутливість	Специфічність	BP (95 % ДІ)	p
Гемоглобін на 1-шу добу	0,6748	< 131	48,00	82,61	1,85 (1,11–3,06)	<0,05
Лейкоцити на 1-шу добу	0,6435	< 9	40,00	86,96	1,79 (1,11–2,91)	<0,05
Лейкоцити на 3-тю добу	0,6259	< 9	66,67	63,64	1,83 (0,99–3,41)	Тенд.
Лімфоцити (%) на 5–10-ту добу	0,6667	> 25	60,87	72,22	1,80 (1,02–3,18)	<0,05
NLR на 5–10-ту добу	0,6751	< 2	26,09	94,44	1,71 (1,09–2,69)	<0,05
PDW на 1-шу добу, %	0,5890	< 20	34,78	90,48	1,81 (1,11–2,96)	<0,05
Глюкоза на 3–10-ту добу	0,6212	< 5,9	45,83	81,82	1,68 (1,02–2,76)	<0,05
Кількість значних коронарних стенозів (> 70 % просвіту судини)	–	> 2	39,13	91,30	2,05 (1,25–3,35)	<0,05
Загальна кількість коронарних стенозів	–	> 3	43,48	86,96	1,95 (1,16–3,28)	<0,05
Коронарне стентування в стаціонарі	–	Ні	29,17	95,83	2,06 (1,32–3,21)	<0,05
Призначення тикагрелору в стаціонарі	–	Ні	32,0	91,3	1,79 (1,12–2,86)	<0,05

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; PDW – ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом; NLR – відношення нейтрофілів до лімфоцитів.

чуність при виділенні групи ризику за допомогою кожного з показників (для кількісних показників використовувались оптимальні граничні значення, які обчислювались автоматично за алгоритмом, що враховує співвідношення чутливості та специфічності). Результати монофакторного аналізу в групі 2 представлені в *табл. 7*.

Подібний аналіз інформативності клініко-інструментальних показників госпітального періоду у хворих на ГІМ в умовах воєнного часу був проведений в групі 3. Результати монофакторного аналізу в групі 3 представлені в *табл. 8*.

Під час монофакторного аналізу було з'ясовано, що серед категоріальних показників у групі 2 з розвитком комбінованої кінцевої точки був пов'язаний анамнез фібриляції передсердь, тоді як в групах 1 та 3 (*див. табл. 8*) із розвитком комбінованої кінцевої точки були пов'язані такі характеристики коронарного ураження, як кількість гемодинамічно значущих (> 70 % просвіту судини) стенозів > 2 (BP (95 % ДІ) 2,23 (1,05–4,75); $p=0,05$ для групи 1) та загальна кількість коронарних стенозів > 3, а також такі елементи лікування ГІМ в стаціонарі, як стентування (BP (95 % ДІ) 0,85 (0,69–1,04); $p<0,1$ для групи 1) та призначення тикагрелору в стаціонарі (BP (95 % ДІ) 0,83 (0,66–1,04); $p=0,05$ для групи 1). Водно-

час у групі контролю (групі 1) унікальними предикторами були такі типові для ГІМ маркери, як анамнез ХСН (BP (95 % ДІ) 4,07 (1,57–10,54); $p<0,01$), персистенція ГЛШН після третьої доби в стаціонарі (BP (95 % ДІ) 5,87 (1,70–20,3); $p<0,01$). Загалом істотна розбіжність між групами 2 та 3 за маркерами прогнозування настання комбінованої кінцевої точки протягом 2 років спостереження представлена в *табл. 7* та *8*. Так, інформативними щодо прогнозування настання комбінованої кінцевої точки протягом 2 років спостереження в групі 2 були такі кількісні показники (*див. табл. 7*): на першу добу – підвищені рівні гемоглобіну та загального білірубину, знижені рівні холестерину ЛПВЩ, С-реактивного протеїну та фібриногену, зменшення кількості тромбоцитів (зі збільшенням показників, які характеризують негомогенність тромбоцитів за розміром), а також збільшення ехокардіографічних показників КДО та відношення Е/А. Водночас у групі 3 настання комбінованої кінцевої точки протягом 2 років спостереження при монофакторному аналізі дозволяли прогнозувати: на першу добу – нижчий рівень гемоглобіну, загального холестерину, зменшений показник розподілу тромбоцитів за розміром; на 5–10-ту добу ГІМ – нижчий рівень глюкози (*див. табл. 8*).

Таблиця 9

Компоненти та вагові коефіцієнти шкали для оцінки ризику розвитку смерті або значущих серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару у хворих з гострим інфарктом міокарда і активним COVID-19

Показник	Критеріальне значення	Ваговий коефіцієнт
Відсоток лімфоцитів на першу добу, %	> 15	1
Відсоток лімфоцитів на 5–10-ту добу, %	> 18	4
Загальний білірубін на першу добу, мкмоль/л	> 15	3
Холестерин ЛПВЩ на першу добу, ммоль/л	< 0,9	2

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

Таблиця 10

Компоненти та вагові коефіцієнти шкали для оцінки ризику розвитку смерті або значущих серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару у хворих з гострим інфарктом міокарда під час воєнного стану

Показник	Критеріальне значення	Ваговий коефіцієнт
Кількість лейкоцитів на першу добу, $\times 10^9$ /л	< 9	1
Відсоток лімфоцитів на 5–10-ту добу, %	> 25	5
PDWс на першу добу, %	< 20	6
Гемоглобін на першу добу, г/л	< 131	2
Глюкоза на 5–10-ту добу, ммоль/л	< 5,9	4
Коронарне стентування в стаціонарі	Ні	7
Призначення тикагрелору в стаціонарі	Ні	5
Понад 2 значущих (> 70 %) або загалом понад 3 коронарних стенози	Так	2

PDWс – ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом.

При цьому важливою спільною рисою в групах 2 та 3 (на відміну від групи 1) була зворотна інформативність у прогнозуванні віддаленої комбінованої кінцевої точки загальновідомого гематологічного маркера ризику NLR. Так, у групі 2 на першу добу ГІМ високий ризик віддалених кардіальних подій та смерті прогнозували значення $NLR < 5,3$ (ВР (95 % ДІ) 2,96 (0,87–10,06); $p < 0,05$), а в групі 3 на 5–10-ту добу ГІМ – значення $NLR < 2,0$ (ВР (95 % ДІ) 1,71 (1,09–2,69); $p < 0,05$), тоді як у групі 1 на першу добу ГІМ високий ризик настання віддаленої комбінованої кінцевої точки прогнозували, навпаки, значення $NLR > 4,0$ (ВР (95 % ДІ) 3,03 (1,14–8,05); $p < 0,01$).

Далі на підставі отриманих даних ми побудували багатофакторну модель у вигляді шкали, яка визначає за бальною системою критерії, які мають самостійне прогностичне значення і покращують діагностичну точність моделі. Отримана шкала для оцінки ризику розвитку

смерті або значущих серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару у хворих на ГІМ із супутнім активним COVID-19 містить 4 компоненти (табл. 9).

Шкала має такі показники інформативності: площа під ROC-кривою 0,97, значення понад 4 ум. од. мали чутливість 91,7 %, специфічність 87,5 %, ППЦ 91,7 %, НПЦ 87,5 %, діагностичну міць 179,2 %, ВР 7,33 (1,16–46,2), $p < 0,001$.

Під час монофакторного аналізу в групі 3 ми не виявили достатньо інформативних для самостійного використання монокритеріїв високого ризику настання смерті або значущих серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару у хворих на ГІМ у воєнний час. Отже, після відповідної статистичної обробки отриманих даних ми також побудували багатофакторну шкалу для оцінки ризику розвитку комбінованої кінцевої точки у хворих на ГІМ під час воєнного стану, яка містить 8 компонентів (табл. 10).

В результаті розробки шкала відповідає таким характеристикам: площа під ROC-кривою 0,85, значення понад 12 ум. од. мають чутливість 63,6 %, специфічність 100,0 %, ППЦ 100,0 %, НПЦ 71,4 %, діагностичну міць 163,6 %, ВР 21,0 (3,10–142,2), $p < 0,0000005$).

ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, ми з'ясували, що на стан пацієнта у віддаленому післяінфарктному періоді має вплив як фактор активного COVID-19, так і дія факторів, асоційованих з воєнним часом, що певною мірою узгоджується з попередніми спостереженнями [10, 14, 19]. Зокрема, ми виявили розбіжність за частотою виникнення комбінованої кінцевої точки (смерть або значущі серцево-судинні події) протягом 2 років після виписки зі стаціонару між групами 2 та 3, з одного боку, та групою 1 – з іншого.

Однією з важливих знахідок при аналізі характеристик хворих на момент надходження в стаціонар (див. табл. 4) було те, що у хворих із COVID-19 і у хворих, в яких ГІМ розвинувся під час воєнних дій, частіше реєструвався період нестабільної стенокардії перед розвитком ГІМ [7]. Це може свідчити про те, що у хворих груп 2 і 3 важливими чинниками дестабілізації атеросклерозу коронарних артерій були фактори системного запалення, дисфункції ендотелію судин на тлі дії стресогенних факторів та вірусної інфекції [5, 18]. Підвищення в групах 2 та 3 вже на першу добу ГІМ відсотка лімфоцитів [(23,0±2,2) % в групі 2 та (19,7±1,3) % в групі 3 проти (16,7±1,0) % в групі 1, $p < 0,05$] із подальшим нівелюванням цієї розбіжності (за рахунок зростання цього показника в групі 1 до (25,6±1,3) %, при відносно сталих значеннях в групах 2 та 3) свідчить про вплив факторів, асоційованих із пандемією COVID-19 та воєнним станом, на лімфоцитарну ланку з розвитком стійкої її активації від самого початку ГІМ. Це, разом із даними про вищий початковий рівень С-реактивного білка в групі 2 [(27,6±6,2) мг/л] та групі 3 [(18,2±6,2) мг/л] порівняно із групою 1 [(9,97±2,08) мг/л], $p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно, може свідчити про наявність у хворих груп 2 та 3 більш виражених прозапальних та стрес-індукованих змін вже від самого початку госпітального періоду ГІМ та виснаження механізмів адаптації систем імунної та стресової відповіді у хворих, в яких в подальшому настала комбінована кінцева точка протягом 2 років після виписки зі стаціонару [3, 4, 17]. На підтвердження цьому, в період стабілізації інфарктної ділянки (5–10-та доба ГІМ) в групі 2 одними з найбільш інформативних маркерів у прогнозуванні настання 2-річної

комбінованої кінцевої точки при монофакторному аналізі були вищі значення відсотка лімфоцитів на першу та на 5–10-ту добу ГІМ та нижчі значення відсотка гранулоцитів на 5–10-ту добу ГІМ (до того ж показник відсотка лімфоцитів крові на п'яту добу ГІМ був самостійним достатньо міцним предиктором високого ризику смерті чи значущих серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару: площа під ROC-кривою 0,8081, значення понад 18 % мали чутливість 94,4 %, специфічність 63,4 %, ППЦ 81,0 %, НПЦ 87,5 %, ВР 6,48 (1,02–40,9), $p < 0,005$).

Подібно до цього, і в групі 3 настання 2-річної комбінованої кінцевої точки дали змогу прогнозувати: на першу добу – менша кількість лейкоцитів, на 5–10-ту добу ГІМ – збільшення відсотка лімфоцитів на тлі нижчої загальної кількості лейкоцитів. Важливим у практичному аспекті наслідком цих особливостей реакції клітинного імунітету в групах 2 та 3 є те, що широко відомий маркер NLR мав у цих хворих зворотну інформативність (із вищим серцево-судинним ризиком були пов'язані нижчі значення показника). Така парадоксальна, на перший погляд, поведінка маркера прозапальної відповіді пояснюється насамперед тим, що він має в знаменнику кількість/відсоток лімфоцитів, середній рівень яких в групах 2 та 3 був вищим у хворих, в яких протягом 2 років спостереження настала комбінована кінцева точка. Подібна картина докорінно відрізняється від ситуації, притаманної перебігу ГІМ у звичайних умовах. Так, більшість дослідників отримували типове зниження рівня лімфоцитів (і відповідне збільшення NLR) на початку ГІМ у хворих із гіршим віддаленим прогнозом [11, 15]. В нашому дослідженні хворі групи 1 із подальшим настанням віддаленої комбінованої кінцевої точки також мали нижчі середні рівні лімфоцитів порівняно з іншими хворими групи 1 ((13,60±1,25) % проти (18,00±1,26) %; $p = 0,02$; для значень < 15 % ВР (95 % ДІ) 2,59 (0,97–5,85); $p < 0,05$), що відповідає даним інших дослідників [11].

Отже, отримані дані свідчать, що поєднання ГІМ та активного COVID-19 у хворих, які в подальшому виписались із стаціонару, створюють умови для зрушень у метаболізмі та в системах імунної і стресової відповіді (зниження загальної кількості лейкоцитів за рахунок гранулоцитів з одночасним зростанням відсотка лімфоцитів, рівня С-РБ тощо), які надалі пов'язані з гіршим 2-річним прогнозом щодо настання смерті та значущих серцево-судинних подій [14]. Важливим є те, що подібна ситуація (зокрема стосовно змін клітинних/біохімічних маркерів запальної відповіді) спостерігається також і в групі 3, що дає змогу припустити, що у хворих на ГІМ, в період після пандемії COVID-19, дія факторів, асоційованих із воєнним часом, впли-

ває на стан імунної системи та на ризик настання серцево-судинних подій у віддаленому періоді після виписки зі стаціонару подібно до впливу гострої супутньої коронавірусної інфекції [3, 21]. Причому стрес-індуковані зміни біохімічних маркерів запалення (зокрема С-РБ) у хворих на ГІМ вже були описані раніше, але не в контексті популяційного впливу стресогенних факторів воєнного часу і без дослідження їх впливу на довготривалий прогноз у хворих на ГІМ [4]. З огляду на виявлений нами зв'язок параметрів клінічного перебігу ГІМ і даних інструментально-лабораторного обстеження з віддаленим прогнозом у групах 2 та 3, ми створили прогностичні моделі у вигляді шкал із високою інформативністю для передбачення ризику настання смерті та серцево-судинних подій протягом 2 років після виписки зі стаціонару як у хворих на ГІМ із супутнім COVID-19 (чутливість 76,2 %, специфічність 95,0 %), так і у хворих на ГІМ в умовах воєнного часу (чутливість 63,6 %, специфічність 100,0 %).

Обмеження дослідження

1. Проведене дослідження є одноцентровим із відносно невеликими вибірками, тому верифікація отриманих результатів потребує проведення іншого дослідження із залученням більшої кількості хворих.

2. Групи хворих мали певні вихідні розбіжності (за віком, частотою проведення ЧКВ, перенесених епізодів COVID-19, вакцинацій від SARS CoV-2), що могло певним чином вплинути на отримані результати.

ВИСНОВКИ

1. Хворі з гострим інфарктом міокарда і активним COVID-19 мають гірший прогноз щодо смерті

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., О.Ш.; збір матеріалу – О.Ш., Я.Л., О.С., О.І., Д.Х.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; оформлення статті – О.Ш., О.П.

Література

1. Aikawa T, Takagi H, Ishikawa K, Kuno T. Myocardial injury characterized by elevated cardiac troponin and in-hospital mortality of COVID-19: an insight from a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93:51-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.26108>
2. Alle S, Kanakan A, Siddiqui S, Garg A, Karthikeyan A, Mehta P, Mishra N, Chattopadhyay P, Devi P, Waghdhare S, Tyagi A, Tarai B, Hazarik PP, Das P, Budhiraja S, Nangia V, Dewan A, Sethuraman R, Subramanian C, Srivastava M, Chakravarthi A, Jacob J, Namagiri M, Konala V, Dash D, Sethi T, Jha S, Agrawal A, Pandey R, Vinod PK, Priyakumar UD. COVID-19 Risk Stratification and Mortality Prediction in Hospitalized Indian Patients: Harnessing clinical data for public health benefits. *PLoS One.* 2022 Mar 17;17(3):e0264785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264785>
3. Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity – the circuit makes the difference. *Nat Immunol.* 2022;23:1137-9. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01276-1>
4. Bilovol OM, Knyazkova II, Barbashova VO, Kirienko OM, Podpryadova AV. Analysis of prevalence and incidence of

- arterial hypertension in a frontline city. *Ukrainian J Cardiol.* 2025;32(Suppl 1):79. Ukrainian. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/74/pdf>
5. Bonaventura A, Vecchì A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
 6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32150360
 7. Garcia M, Moazzami K, Almuwaqqat Z, Young A, Okoh A, Shah AJ, Sullivan S, Lewis TT, Elon L, Ko YA, Hu Y, Daaboul O, Haddad G, Pearce BD, Bremner JD, Sun YV, Razavi AC, Raggi P, Quyyumi AA, Vaccarino V. Psychological Distress and the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *JACC Adv.* 2024;3(2):100794. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100794>
 8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92-100. <https://doi.org/10.1172/JCI62874>
 9. Hilser JR, Spencer NJ, Afshari K, Gilliland FD, Hu H, Deb A, Lusic AJ, Tang WHW, Hartiala JA, Hazen SL, Allayee H. COVID-19 is a coronary artery disease risk equivalent and exhibits a genetic interaction with ABO blood type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Nov;44(11):2321-33. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321001>
 10. Hovornian AV, Ilashchuk TO. Long-term cardiovascular complications after COVID-19: the role of biomarkers and prognostic models. *Ukrainian J Cardiol.* 2025;32(Suppl 1):6. Ukrainian. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/74/pdf>
 11. Institute for Health Metrics and Evaluation: GBD Compare. Ukraine. Both sexes. All ages. 2023. Deaths. <http://ihmeuw.org/7ei2>
 12. Kovnick MO, Young Y, Tran N, Teerawichitchainan B, Tran TK, Korinek K. The Impact of Early Life War Exposure on Mental Health among Older Adults in Northern and Central Vietnam. *J Health Soc Behav.* 2021;62(4):526-44. <https://doi.org/10.1177/00221465211039239>
 13. Lutay MI, Holikova IP, Bugaienko VV, Shvydka MP. Features of coronary artery disease course in internally displaced persons under martial law conditions. *Ukrainian J Cardiol.* 2025;32(Suppl 1):20-1. Ukrainian. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/74/pdf>
 14. Nanavaty D, Sinha R, Kaul D, Sanghvi A, Kumar V, Vachhani B, Singh S, Devarakonda P, Reddy S, Verghese D. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction: A National Inpatient Sample Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Jan;49(1 Pt A):102030. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030>
 15. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:154-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
 16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
 17. Palmblad J, Karlsson CG, Levi L, Lidberg L. The erythrocyte sedimentation rate and stress. *Acta Med Scand.* 1979;205(6):517-20. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb06094.x>
 18. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010;33(4):303-14. <https://doi.org/10.2165/11531850-000000000-00000>
 19. Roohafza H, Talaei M, Sadeghi M, Mackie M, Sarafzadegan N. Association between acute and chronic life events on acute coronary syndrome: a case-control study. *J Cardiovasc Nurs.* 2010;25(5):E1-7. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e3181d81799>
 20. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Acute Myocardial Infarction during the COVID-19 Pandemic: Long-Term Outcomes and Prognosis –A Systematic Review. *Life* 2024 Jan 31;14(2):202. <https://doi.org/10.3390/life14020202>
 21. Schneider M, Kraemmer MM, Weber B, Schwerdtfeger AR. Life events are associated with elevated heart rate and reduced heart complexity to acute psychological stress. *Biol Psychol.* 2021 Jul;163:108116. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108116>
 22. White AG, Elias E, Orozco A, Robinson SA, Manners MT. Chronic Stress-Induced Neuroinflammation: Relevance of Rodent Models to Human Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(10):5085. <https://doi.org/10.3390/ijms25105085>

Negative impact of the combination of acute myocardial infarction with active COVID-19 and wartime-associated factors on the course of the long-term post-infarction period

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, O.A. Skarzhevskiy, Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, D.V. Khomiakov

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

The aim – to identify markers of long-term cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction (AMI) with concomitant active COVID-19 and in patients with AMI during wartime, and to evaluate the impact of these factors on the course of the post-infarction period.

Materials and methods. A cohort of 160 patients with AMI was examined (mean age 64 years; 78 % men). The first group (n=80) was treated before the COVID-19 pandemic and served as a control group. The second group (n=31) was treated during the pandemic with active concomitant SARS-CoV-2 infection. The third group (n=49) was treated during wartime in Ukraine and had no active COVID-19 infection. All patients received standard in-hospital treatment according to current guidelines with appropriate clinical and laboratory evaluation. Patients who died during hospitalization were excluded. All enrolled patients underwent a 2-year follow-up. Outcomes included all-cause mortality, major cardiovascular events, and a composite endpoint of death or cardiovascular events.

Results and discussion. Patients with concomitant COVID-19 demonstrated a higher rate of long-term mortality (19.4 % vs 7.5 % in controls, $p=0.1$), whereas patients with AMI during wartime had the highest rate of nonfatal cardiovascular events (46.9 % vs 27.5 % in controls, $p<0.05$). Significant markers of long-term cardiovascular risk in AMI patients with COVID-19 included the lymphocyte percentage (> 15 % on day 1 of AMI and > 18 % on days 5–10), as well as a composite scale incorporating in-hospital lymphocyte percentages, total bilirubin, and HDL cholesterol measured on day 1 (sensitivity 91.7 %, specificity 87.5 %, $p<0.001$). In wartime AMI patients, long-term risk was predicted by a scale including leukocyte count, hemoglobin level and platelet inhomogeneity percentage by size on day 1, lymphocyte percentage and glucose level on days 5–10, as well as coronary stenting, in-hospital ticagrelor therapy, and the presence of > 2 significant (> 70 %) or > 3 total coronary stenoses (sensitivity 76.2 %, specificity 95 %, $p<0.001$).

Conclusions. In AMI patients, concomitant COVID-19 is associated with increased long-term mortality, while wartime factors increase long-term risk primarily through nonfatal cardiovascular events. These effects on the post-infarction period are linked to maladaptive inflammatory and stress responses to myocardial injury, reflected in specific clinical and laboratory changes. Unlike the previously widely used neutrophil-to-lymphocyte ratio, these markers allow individualized assessment of long-term cardiovascular risk in these patients.

Key words: COVID-19, acute myocardial infarction, wartime conditions, long-term complications, cardiovascular risk, inflammation, stress response

УДК 616.132.2-073+085

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.2036>

Інвазивна діагностика INOCA/ANOCA, коронарний атеросклероз і вазоспастична стенокардія як поєднані причини ішемії міокарда, їх сучасна інвазивна діагностика та лікування

М.Ю. Соколов, М.В. Левчук, В.С. Шевела

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

Мета роботи – оцінити безпечність та ефективність застосування інвазивної провокаційної проби з ацетилхоліном для ендотипування пацієнтів із INOCA/ANOCA та визначити механізми ішемії при поєднанні функціональних розладів із коронарним атеросклерозом, а також розробити персоналізовані підходи до лікування.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 61 пацієнта (досліджувана група А (n=42) та контрольна група Б (n=19)) із симптомами стенокардії та об'єктивними ознаками ішемії міокарда на ЕКГ (насамперед, депресія або елевация сегмента ST під час тесту з дозованим фізичним навантаженням) і за даними проведеної коронарної ангіографії. Сформовані групи є статистично порівнянними за демографічними показниками та факторами серцево-судинного ризику. Не виявлено значущої різниці між групами за віком (p=0,57), статтю (p=0,76), наявністю артеріальної гіпертензії (p=0,68), цукрового діабету (p>0,99) та дисліпідемії (p=0,37). Протокол проведення провокаційної проби передбачав ступінчасте внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну під моніторингом ЕКГ та коронароангіографії.

Результати та обговорення. Переважно механізмом виникнення ішемії без обструкції коронарних артерій (INOCA) є епікардіальний вазоспазм, його було діагностовано у 59,5 % випадків. Ендотеліальна дисфункція виявлена у 26,2 % пацієнтів, а ізольований мікроvasкулярний спазм – у 14,3 %. Найчастіше маркером ішемії на ЕКГ була інверсія зубця Т (59,5 %). Доведено високу безпечність методу: небезпечних для життя аритмій (шлуночкова тахікардія/фібриляція шлуночків) не зафіксовано. Виявлені ускладнення (атріовентрикулярні блокади II–III ступенів у 28,6 % пацієнтів досліджуваної групи) мали виключно транзиторний характер. Особливу увагу приділено феномену «подвійного удару» – поєднанню атеросклерозу й вазоспазму, що суттєво обтяжує прогноз пацієнтів.

Висновки. Провокаційна проба з ацетилхоліном дає змогу точно ендотипувати пацієнтів з INOCA та персоналізувати терапію: призначення блокаторів кальцієвих каналів при вазоспазмі та обов'язкову відміну неселективних бета-блокаторів, що запобігає небажаній вазоконстрикції.

Ключові слова: ішемія міокарда без обструкції коронарних артерій, INOCA/ANOCA, провокаційна проба з ацетилхоліном, вазоспастична стенокардія, мікроvasкулярна стенокардія

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

Стаття надійшла: 10.12.2025

Прийнята після рецензування: 29.12.2025

Опублікована: 27.02.2026

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

Received: 10.12.2025

Accepted after review: 29.12.2025

Published: 27.02.2026

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у світі, і в їх основі переважно лежить патологічний процес, відомий як атеросклероз [1]. Особливе клінічне значення має його локалізація в коронарних судинах, які забезпечують кровопостачання міокарда – коронарний атеросклероз. Однак, крім обструктивних змін, пов'язаних із формуванням атеросклеротичних бляшок, існують необструктивні порушення функції коронарних артерій. На думку авторів, поєднання атеросклеротичних змін та необструктивних дисфункцій коронарних артерій (INOCA/ANOCA) суттєво ускладнює діагностику і лікування цих пацієнтів.

INOCA (Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries) та ANOCA (Angina with Non Obstructive Coronary Arteries) – це «сіра зона», яка тривалий час ігнорувалася клінічною кардіологією, але зараз перебуває в центрі уваги фахівців Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейської асоціації перкутанних коронарних втручань (EAPCI) та інших міжнародних товариств.

Стенокардія як симптом проявляється в більше ніж 112 мільйонів людей у всьому світі [2]. Ба більше, у 70 % пацієнтів, яким проводиться інвазивна ангіографія щодо стенокардії, не мають обструктивного ураження коронарних артерій. Значна частина цих пацієнтів страждає від INOCA/ANOCA [2].

INOCA/ANOCA не є доброякісним станом, як вважалося раніше. Порівняно з безсимптомними пацієнтами, зазначені стани асоціюються з підвищеною частотою серцево-судинних подій, повторних госпіталізацій, погіршенням якості життя і зростанням витрат на охорону здоров'я [2].

Пацієнти часто мають неправильний діагноз (некардіальний біль), що призводить до неправильної діагностики і, як результат, неадекватної терапії тих станів, які істотно погіршують якість життя пацієнтів.

Патофізіологія INOCA

У пацієнтів з хронічними коронарними синдромами невідповідність потреб міокарда в крові та можливостей коронарних артерій забезпечувати міокард кров'ю може призвести до транзиторної або рецидивної стенокардії внаслідок ішемії міокарда через недостатній об'єм у клітині аденозин-5-трифосфату. Хоча обструктивна ішемічна хвороба серця є частою і загально визнаною причиною ішемії міокарда, багато стенозів, що оцінюються як гемодинамічно значущі при візуальній оцінці, не є такими при більш детальному обстеженні спеціальними методиками, які використовуються в дослідженнях з коронарної фізіології. Помилка

функціональної значущості обструктивних уражень коронарних артерій часто стається при стенозі 40–80 %, особливо вона значна у пацієнтів із множинними і багатосудинними ураженнями коронарних судин [3, 4, 5]. Для визначення гемодинамічної значущості стенозу слід визначати фракційний резерв кровоплину (FFR) [6].

Ішемія міокарда також може бути викликана судинною дисфункцією без обструктивних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), станом, що нещодавно отримав назву INOCA. В INOCA невідповідність між кровопостачанням та потребою міокарда в кисні може бути викликана коронарною мікровазкулярною дисфункцією (КМД) та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій, як правило, на тлі необструктивного коронарного атеросклерозу [7].

Виділяють два основні механізми (ендотипи) INOCA/ANOCA:

- мікровазкулярна стенокардія (МВС);
- вазоспастична стенокардія (ВСС).

МВС є клінічним проявом ішемії міокарда, спричиненої коронарною КМД. При цій клінічній формі ішемія міокарда може бути результатом структурного ремоделювання мікросудинного русла (призводить до стійкого зниження мікроциркуляторної активності) або вазомоторних розладів, які вражають коронарні артеріоли (викликає динамічну артеріолярну обструкцію) [8, 9]. Обидва механізми судинної дисфункції можуть співіснувати та сприяти розвитку МВС.

Вазоспастична стенокардія – це клінічний прояв ішемії міокарда, спричиненої динамічною епікардіальною коронарною обструкцією внаслідок вазомоторного розладу. У 1959 році Prinzmetal описав клінічні й електрокардіографічні прояви (транзиторний підйом сегмента ST) захворювання, ймовірно, обумовленого спазмом епікардіальних коронарних артерій. Стенокардія Принцметала (або варіантна стенокардія) – це клінічний синдром, який характеризується нападами болю в грудях, що виникають у стані спокою (а не при навантаженні) і супроводжуються миттєвим підйомом сегмента ST на ЕКГ [10]. Згодом були описані інші форми вазомоторних розладів, які викликають біль у грудях, з транзиторною депресією сегмента ST або інверсією зубця Т. Загалом ці клінічні стани, викликані спазмом епікардіальних судин, були об'єднані терміном – вазоспастична стенокардія [11].

КМД та епікардіальна ВСС можуть поєднуватися, що пов'язано з погіршенням прогнозу захворювання [12].

Епідеміологія. У більшості пацієнтів, скерованих на інвазивне обстеження з приводу стенокардії, немає обструктивних змін у коронарних артеріях. У рандомізованих групах пацієнтів, ске-

рованих на обстеження, обструктивна ІХС із гемодинамічними стенозами спостерігається менше ніж у 10 % пацієнтів [13, 14]. У всіх дослідженнях серед пацієнтів із INOCA/ANOCA значно переважають жінки. Велике багатоцентрове дослідження у США показало, що майже 39 % пацієнтів, відібраних для коронарної ангіографії, яких обстежили через підозру на стенокардію та/або позитивний результат стрес-тесту, є необструктивна ІХС [15]. Цю групу становили переважно жінки (приблизно 50–70 %). У ретроспективному реєстрі зі Східної Данії, що охоплював 11 223 пацієнтів зі стенокардією, яким проводили коронарну ангіографію в 1998–2009 роках, 65 % жінок і 33 % чоловіків мали необструктивну ІХС. Частота виявлення збільшилася за 10-річний період дослідження в обох статей, досягнувши 73 % у жінок у 2009 році [16].

Поширеність коронарної мікроциркуляторної дисфункції

У різних дослідженнях, в яких оцінювали КМД інвазивним шляхом або за допомогою позитронно-емісійної томографії з різними граничними значеннями, виявили 39–54 % пацієнтів з КМД [15, 17]. У великому дослідженні з інвазивною оцінкою КМД у 1439 чоловіків та жінок зі стенокардією та без обструктивних ознак ІХС, залучених у дослідження протягом 19 років, у 30 % спостерігався аномальний показник резерву швидкості коронарного кровоплину (CFVR) у відповідь на аденозин [18].

Зв'язок між традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань та INOCA не до кінця вивчений. Куріння, вік, цукровий діабет корелюють з розвитком КМД [19], а артеріальна гіпертензія та дисліпідемія були пов'язані з порушеннями КМД як у дослідженні iPower, так і в дослідженні WISE [15, 20]. Інші дослідження показали, що цукровий діабет був рідкістю в пацієнтів зі стенокардією та необструктивною ІХС, тоді як гіпертензія та дисліпідемія були досить поширені [18, 21].

КМД пов'язана з прозапальними маркерами в жінок з INOCA [22, 23]. У когорті WISE нові змінні ризику, як ті, що пов'язані із запаленням, можливо, відіграють роль у КМД [24]. Наприклад, системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит пов'язані з КМД і часто трапляються в пацієнтів зі стенокардією та КМД [25, 26]. Після менопаузи запальні захворювання виникають частіше в жінок порівняно з чоловіками, що може визначати статеві відмінності щодо розвитку КМД [27]. Однак для остаточних висновків потрібно проводити більше великих досліджень.

Поширеність вазоспастичної стенокардії

В японців стенокардія, пов'язана з коронарними вазомоторними розладами [28], більш поширена порівняно із західними популяціями. Крім того, при провокаційному тестуванні частота множинного коронарного спазму (2 спастичні артерії) в японців (24,3 %) [29] і тайванців (19,3 %) [30] помітно вища, ніж в європейців (7,5 %) [31]. В азієцькій популяції ВСС частіше трапляється в чоловіків, ніж у жінок [30]. Більшість пацієнтів із ВСС перебувають у віці від 40 до 70 років, і поширеність має тенденцію до зниження після 70 років [30]. Попередні азієцькі дослідження пацієнтів із необструктивною ІХС показали, що поширеність коронарних вазомоторних розладів становить близько 50 % у пацієнтів зі стенокардією [32, 33]. Європейські дослідження також показали високу поширеність епікардіального вазоспазму при систематичному тестуванні [34, 35]. Однак через відмінності в протоколах стрес-тесту та застосовуваних визначеннях ці дослідження не можна порівнювати безпосередньо. Пацієнти жіночої статі були більш чутливі до ацетилхоліну.

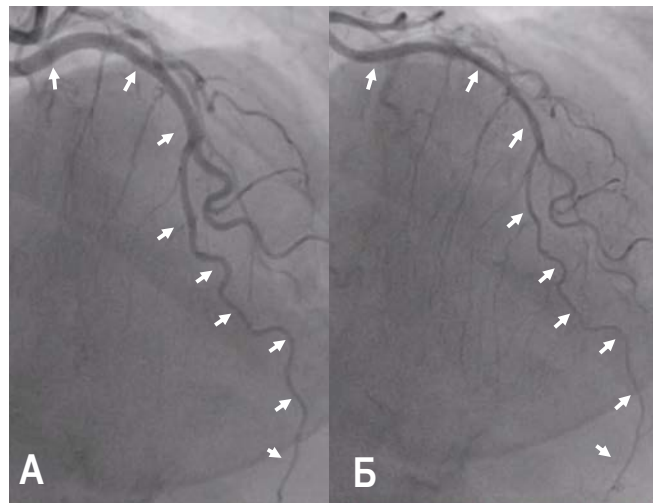


Рис. 1. Ангіограма пацієнтки У, 50 років: А – у правій косій проекції виявлено на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) з помірною звивистістю дистальної частини судини до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції визначається ізольований (тобто без морфологічних змін коронарної артерії) спазм ПМШГ ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньокоронарного введення 100 мкг ацетилхоліну.

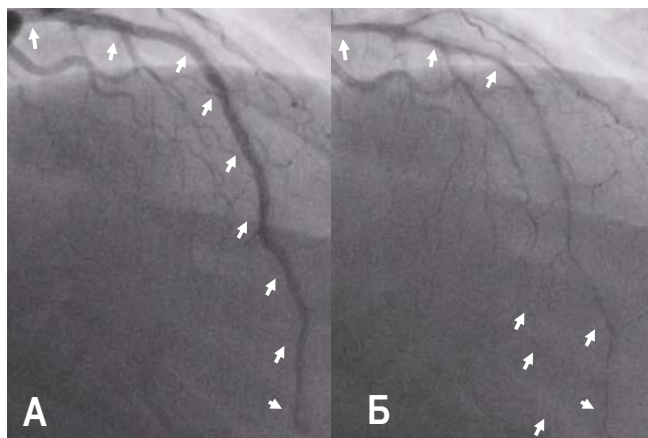


Рис. 2. Ангіограма пацієнта W, 48 років: А – у правій косій проекції виявлено на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції визначається ізольований (тобто без морфологічних змін коронарної артерії) спазм ПМШГ ЛКА, великих діагональних та гирла септальних гілок ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньовенного введення 50 мкг ацетилхоліну.

Перший тест з ацетилхоліном у нашій клініці справді був позитивним у жінки (рис. 1). Клініка вазомоторної дисфункції виникала при нижчих дозах ацетилхоліну, порівняно з пацієнтами чоловічої статі. Однак другий пацієнт у нашій клініці був чоловіком (рис. 2). Тому треба зазначити, що всупереч думці, що ВСС – це особливість коронарних артерій у жінок, чоловіки також можуть мати позитивний тест з ацетилхоліном (див. рис. 2). Куріння є фактором ризику розвитку ВСС, на відміну від діабету та гіпертензії, а його зв'язок з дисліпідемією незрозумілий [36, 37].

Провокаційне тестування коронарних артерій є золотим стандартом діагностики ВСС та мікросудинного спазму.

Протокол інвазивного провокаційного тесту на вазоспазм з ацетилхоліном (Acetylcholine Provocation Test)

Тест виконується після відкидання припущення про значущий обструктивний атеросклероз і, зазвичай, після оцінки індексів мікроциркуляторного опору (CFR/IMR), щоб уникнути впливу вазодилататорів на судинний тонус.

Підготовка пацієнта та умови проведення: для забезпечення значущості результатів критично

Таблиця 1

Схема дозування ацетилхоліну при внутрішньокоронарному введенні в процесі проведення провокаційної проби на вазоспазм

Етап	Доза ацетилхоліну для ЛКА, мкг	Доза ацетилхоліну для ПКА, мкг	Швидкість введення
Ступінь 1	20	20	2–3 хв
Ступінь 2	20	50	2–3 хв
Ступінь 3	100	макс. 80	2–3 хв
Ступінь 4	макс. 200		2–3 хв

ЛКА – ліва коронарна артерія; ПКА – права коронарна артерія.

важливим є дотримання періоду «відмивання» (washout period) вазоактивних препаратів: антагоністи кальцію та нітрати тривалої дії – скасування за 24–48 год до процедури; нітрати короткої дії – скасування за 4 год; кофеїн – утримання від вживання за 12–24 год.

Безпечність методу: необхідна наявність венозного доступу та готових до введення розчинів атропіну (для усунення вираженої брадикардії) та нітроглицерину (для усунення спазму). Рекомендується монітування у 12 відведеннях ЕКГ в реальному часі.

Приготування розчину та дозування: ацетилхолін вводиться внутрішньокоронарно через діагностичний катетер. Використовується ступінчастий підхід із підвищенням дози (step-up protocol) для оцінки реакції коронарного русла. Введення здійснюється вручну повільним болюсом (протягом 2–3 хв) або за допомогою інфузійного насоса, щоб уникнути механічного подразнення гирла артерії. Починається введення з найменшої дози ацетилхоліну, далі дозу збільшують внутрішньовенно до 50 мкг, а згодом і до 100 мкг. Якщо є сумніви в адекватній відповіді або ми хочемо отримати максимально точні показники, то можна і безпечно внутрішньокоронарно вводити 200 мкг в ліву (ЛКА) або 80 мкг у праву (ПКА) коронарну артерію. Стандартна схема дозування для ЛКА та ПКА представлена у табл. 1.

Ендотипи INOCA/ANOCA

За відсутності гемодинамічно значущих звужень у коронарних артеріях, ішемія міокарда може бути результатом специфічних мікроциркуляторних дисфункцій [9]. Два ендотипи мікроциркуляторної дисфункції обумовлюють більшість випадків МВС (табл. 2):

Таблиця 2

Ендотипи порушень у пацієнтів із симптомами ішемії міокарда при необструктивних ураженнях коронарних артерій

Фенотип (ендотип)	Критерії діагностики
Мікросудинна стенокардія	1. Симптоми ішемії 2. Відсутність обструкції 3. CFR < 2,0 і/або IMR ≥ 25 (або HMR ≥ 2,5)
Вазоспастична стенокардія	1. Відтворення болю під час тесту з ацетилхоліном 2. Ішемічні зміни на ЕКГ 3. Спазм епікардіальної артерії > 90 %
Мікросудинний спазм	1. Відтворення болю під час тесту з ацетилхоліном 2. Ішемічні зміни на ЕКГ 3. Немає епікардіального спазму (< 90 %)
Змішаний тип	Поєднання патологічного IMR/CFR і позитивного тесту на спазм
Біль у грудях несерцевого походження	Нормальні IMR, CFR і негативний тест на спазм

CFR – резерв коронарного кровоплину; IMR – індекс мікроциркуляторного опору; HMR – індекс резерву міокарда.

– структурне мікроциркуляторне ремоделювання та

– функціональна дисрегуляція артеріол. Іншими словами, мікросудинна дисфункція може бути структурною, функціональною або і тією, й іншою одночасно в одного і того ж пацієнта [9, 38].

Структурне ремоделювання коронарного мікросудинного русла пов'язане зі зниженням мікроциркуляторної прохідності та порушенням здатності доставлення кисню [39]. Зазвичай це викликано внутрішнім ремоделюванням коронарних артеріол зі збільшенням співвідношення товщини стінки до просвіту судини, втратою щільності капілярів міокарда (капілярне розрідження) або обома цими факторами [40]. Ремодельовання може відбуватися внаслідок серцево-судинних факторів ризику, атеросклерозу, гіпертрофії лівого шлуночка або кардіоміопатії [40]. Прямим наслідком цих патологічних змін є зменшення вазодилаторного діапазону коронарного мікроциркуляторного русла, що обмежує максимальне кровопостачання та надходження кисню до міокарда. Крім того, ремодельовані артеріоли гіперчутливі до вазоконстрикторних стимулів [41]. Гемодинамічними проявами структурного мікроциркуляторного ремоделювання у відповідь на ендотелійнезалежний вазодилатор, такий як аденозин, є зниження загального резерву коронарного кровоплину (CFR) та збіль-

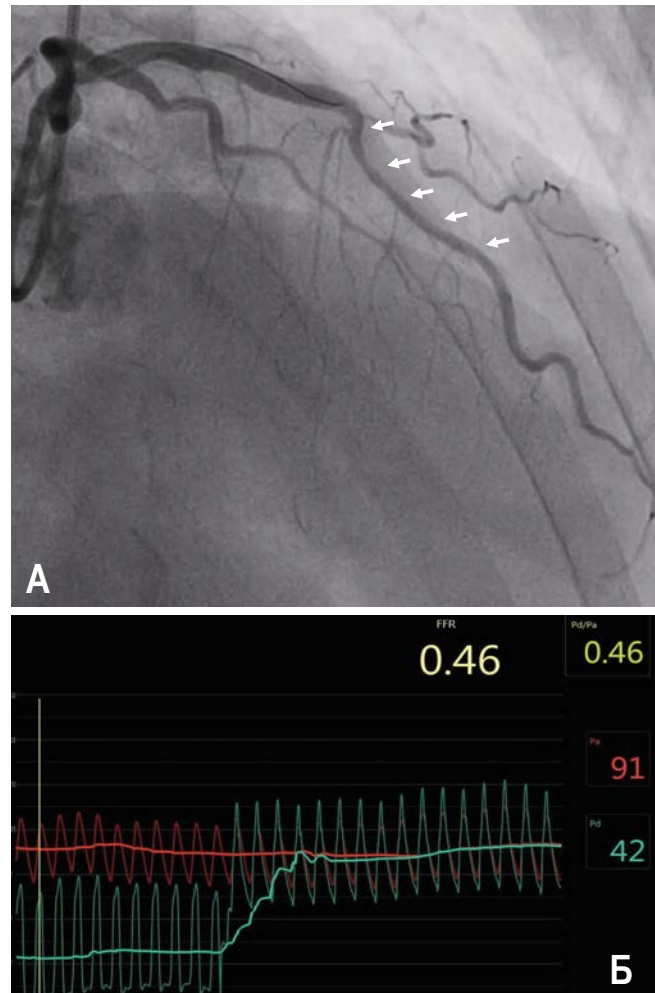


Рис. 3. А – на ангіограмі у правій косій проєкції візуалізується тунельований сегмент («м'язовий місток») у середньому сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Стрілками показано це анатомічне утворення перед проведенням дослідження щодо визначення фракційного коронарного резерву (FFR); Б – графічні та цифрові показники тесту з аденозином для визначення FFR у пацієнта з тунельованою коронарною артерією (див. рис. 3А).

шення мінімального (гіперемічного) мікроциркуляторного опору (IMR) (див. табл. 2).

Функціональна дисрегуляція артеріол зазвичай спостерігається в артеріолах середнього та великого діаметра, де переважає вазодилатація, опосередкована потоком крові [9]. У фізіологічних умовах збільшення споживання кисню міокардом запускає каскад вазодилатації в коронарних резистивних судинах. Цей каскад ініціюється метаболічно стимульованою вазодилатацією дистальних артеріол, особливо чутливих до певних метаболітів, а потім відбувається опосередкована

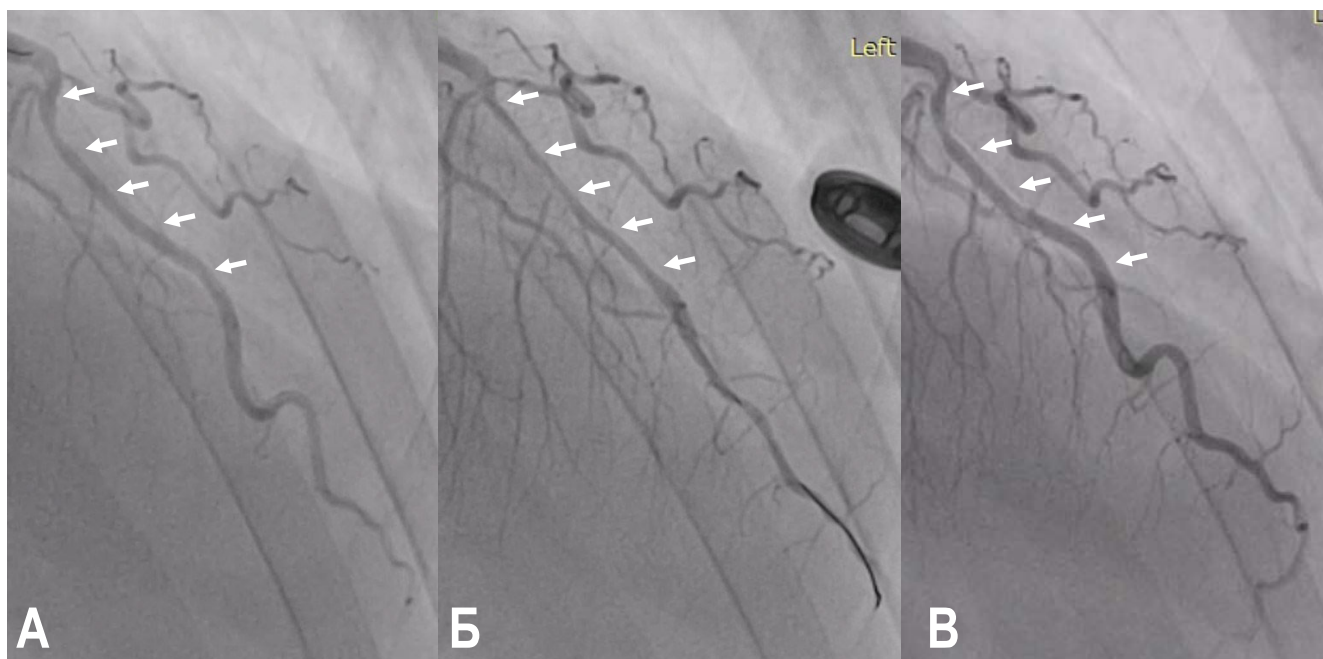


Рис. 4. А – ангиографічні ознаки тунельованого сегмента коронарної артерії («м'язовий місток») з ознаками компресії систоли; Б – результати тесту з ацетилхоліном (доза 100 мкг) з вираженим спазмом усього тунельованого сегмента коронарної артерії та дистальної частини коронарної артерії; В – коронарна артерія після внутрішньокоронарного введення нітрогліцерину в дозі 200 мкг.

плином крові (ендотеліязалежна) вазодилатація великих артерій, розташованих у більш проксимальних частинах коронарного русла, а згодом і епікарді.

За наявності ендотеліальної дисфункції порушується регулювання описаного каскаду вазодилатації. Таким чином, ендотеліальна дисфункція пов'язана з порушенням вазодилатації та навіть парадоксальною вазоконстрикцією артерій та артерійол, у більш проксимальних частинах коронарного русла, при підвищенні потреби міокарда в кисні, що може бути результатом гіперчутливості до вазоконстрикторних стимулів [42]. Деякі гемодинамічні прояви артеріолярної дисрегуляції, що спостерігаються при внутрішньокоронарному введенні ацетилхоліну, охоплюють: обмежену вазодилатаційну відповідь на препарат (менше ніж у 1,5 раза перевищує кровоплин у стані спокою), виражене зниження кровоплину, еквівалентне феномену *no-reflow*, без дифузного звуження дистальних епікардіальних судин без осередкового, напруженого коронарного спазму. Ці зміни часто поєднуються з розвитком симптомів стенокардії та ішемічних змін на електрокардіограмі, що підтверджує ішемічний потенціал цього ендотипу мікроциркуляторної дисфункції. Вплив коливань рівня естрогену на вазомоцію епікардіальних судин та артеріол був постульований як пояснення щодо вищої

частоти симптомів у жінок у пременопаузі без обструктивної ІХС [43].

Спазм епікардіальних судин зазвичай виникає в гіперреактивному епікардіальному коронарному сегменті, який зазнає максимального скорочення при впливі вазоконстрикторного стимулу [44]. Серед таких провокативних стимулів – куріння, наркотики, піки артеріального тиску (АТ), вплив холоду, емоційний стрес та гіпервентиляція. Тяжкий коронарний вазоспазм може також виникати в контексті алергійних реакцій (синдром Коуніса).

Субстрат коронарного спазму може бути пов'язаний з аномальною функцією як судинних гладеньких м'язів, так і ендотеліальних клітин. Первинна і неспецифічна гіперреактивність гладеньком'язових клітин коронарних артерій постійно виявлялася в пацієнтів з варіантною стенокардією і, мабуть, є ключовим компонентом спазму епікардіальних судин.

Ще один результат провокаційного тесту з ацетилхоліном – діагностика симптоматичних тунельованих сегментів коронарних артерій («м'язових містків»). Коли на тлі внутрішньовенного введення препарату спостерігається або виражена систолічна компресія тунельованої судини, або тривалий спазм коронарної артерії (рис. 3, 4). У нашій клініці це досить помітна група

пацієнтів. Якщо раніше на цю вроджену анатомічну особливість коронарних артерій практично не звертали увагу при діагностиці ішемії в пацієнтів з ІХС, то сьогодні більша частина цих пацієнтів потребує проведення тесту з ацетилхоліном для виявлення «симптоматичних містків» (див. рис. 3, 4), що часто може пояснити симптоматику в пацієнтів з INOCA.

Прогноз пацієнтів з INOCA

Прогноз у пацієнтів з INOCA дуже несприятливий. Стенокардія без обструктивних змін у коронарних артеріях пов'язана з погіршенням якості життя пацієнтів [45, 46], вищим ризиком інвалідації [68], а також з вищою частотою MACE (несприятливих кардіоваскулярних подій) [16], включно зі зростанням смертності, захворюваності та видатків на здоров'я високими показниками проведення повторних коронарографій (кожен із пацієнтів намагається виявити причину стенокардії у різних клініках і щоразу «нова» ангіографія) [48–53]. У метааналізі [53] показник смертності від усіх причин та кількість нефатальних інфарктів міокарда у пацієнтів з необструктивним атеросклерозом були статистично значущо вищими (1,32/100 людино-років), ніж у тих, у кого не було діагностовано INOCA (0,52/100 людино-років). Підтверджена ішемія міокарда за допомогою неінвазивних методів візуалізації (стрес-ехокардіографія, сцинтиграфія, позитронно-емісійна томографія) була пов'язана з вищою частотою подій (1,52/100 людино-років) порівняно з ішемією, виявленою за допомогою тестів з дозованим фізичним навантаженням (0,56/100 людино-років).

Слід зазначити, що стан INOCA неоднорідний, і не у всіх пацієнтів зі стенокардією та без обструктивної ІХС причиною їх симптомів є ішемія. Однак коли ішемія документується з підтвердженням КМД або ендотеліальною дисфункцією, прогноз суттєво погіршується. Метааналізи показали, що ризик несприятливого серцево-судинного результату в два-чотири рази вищий у пацієнтів з КМД, діагностованою за допомогою позитронно-емісійної томографії, та вдвічі вищий у пацієнтів з епікардіальною ендотеліозалежною дисфункцією [46]. Вазоспастична стенокардія пов'язана з MACE, включно з раптовою серцевою смертю, гострим інфарктом міокарда [54–56].

Якщо лікар, який не зважає на можливість необструктивних причин ішемії, не виявляє значних стенозів на коронарній ангіографії та не визначає INOCA, то це може призвести до неправильної інтерпретації симптомів пацієнта, відмови від подальшого діагностичного обстеження та адекватного лікування. Дійсно, в пацієнтів з

INOCA при коронарній ангіографії коронарні артерії часто не виглядають обструктивними, що може призвести до необґрунтованого припинення медикаментозної терапії, парадоксальних запевнень лікаря («всезагальний остеохондроз») і, таке буває, навіть спростування основних симптомів. Такий підхід не орієнтований на пацієнта, оскільки в багатьох пацієнтів зберуться симптоми, які призведуть до повторної госпіталізації, повторних діагностичних досліджень та неадекватної терапії.

Одним із найбільш важливих клінічних питань INOCA/ANOCA, на думку авторів статті, є поєднання необструктивних дисфункцій коронарних артерій та/або коронарних мікроvasкулярних дисфункцій з коронарним атеросклерозом. Цей змішаний ендотип може бути діагностований у пацієнтів як з гемодинамічно незначущими стенозами, так і зі значущими звуженнями коронарних артерій, що поєднуються, наприклад, із вазоспастичною дисфункцією епікардіальних артерій (причому в одній і тій же артерії).

Наявність морфологічних змін (атеросклероз) і водночас функціональних дисфункцій фундаментально змінює прогноз і значно підвищує ризик ускладнень.

У пацієнтів з INOCA/ANOCA та наявністю атеросклеротичних бляшок ризик розвитку інфаркту міокарда статистично значущо вищий, ніж у пацієнтів з незміненими коронарними артеріями [2], та вищий, ніж у пацієнтів, у яких не вдалося діагностувати (спровокувати під час тесту з ацетилхоліном) функціональні порушення коронарних артерій, проте атеросклероз є субстратом для тромбозу, а вазоспастичні дисфункції епікардіальних артерій стимулюють деструктивні процеси в атеросклеротичній бляшці.

Ефект «подвійного удару» (double hit): атеросклероз створює постійне обмеження резерву або ендотеліальну дисфункцію, а вазоспазм/КМД додають динамічний компонент. Це означає, що ішемія настає швидше і за менших навантажень.

Наявність коронарного атеросклерозу при клінічному вазоспазмі епікардіальних судин – це патогенетично найбільш небезпечна комбінація. Клінічна ситуація може ускладнитися з кількох причин.

– **спазм на бляшці:** спазм, що виникає в місці розташування атеросклеротичної бляшки (навіть невеликий), з більшою ймовірністю призведе до повної оклюзії судини, ніж спазм в інтактній судині, що посилює клінічну картину захворювання та підвищує ризик ускладнень;

– **ушкодження бляшки:** інтенсивний вазоспазм може спровокувати надрив покришки атеросклеротичної бляшки (plaque rupture) або ерозію

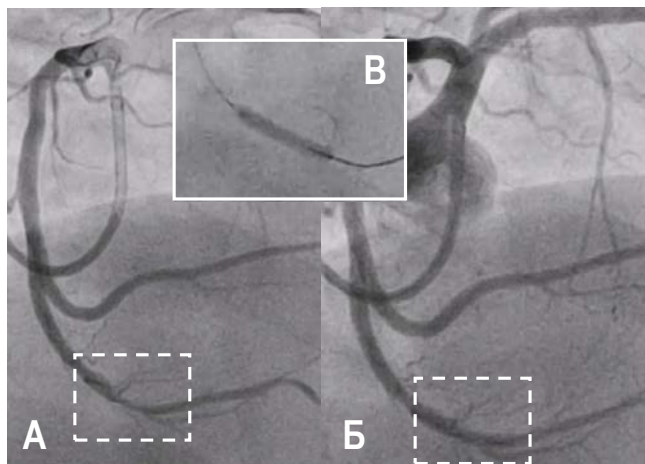


Рис. 5. Ангіограма пацієнта А, чоловік 48 років: А – у правій косій проекції 5 років тому до останнього обстеження було виявлено стеноз у дистальній частині обвідної гілки лівої коронарної артерії (виділено пунктиром); Б – стан безпосередньо після стентування (виділено пунктиром); В – процес імплантації стента.

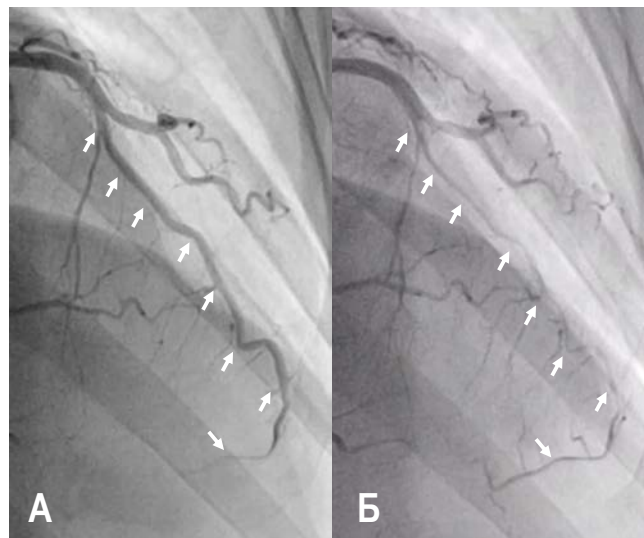


Рис. 6. Ангіограма пацієнта А, чоловік 48 років: А – у правій косій проекції на фоні відсутності ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу виявлено повністю прохідну артерію (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії – ПМШГ ЛКА) до внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну; Б – у тій же проекції виявлено спазм ПМШГ ЛКА, великих діагональних та гирла септальних гілок ЛКА у формі критичного звуження (90 %) після внутрішньовенного введення 50 мкг ацетилхоліну.

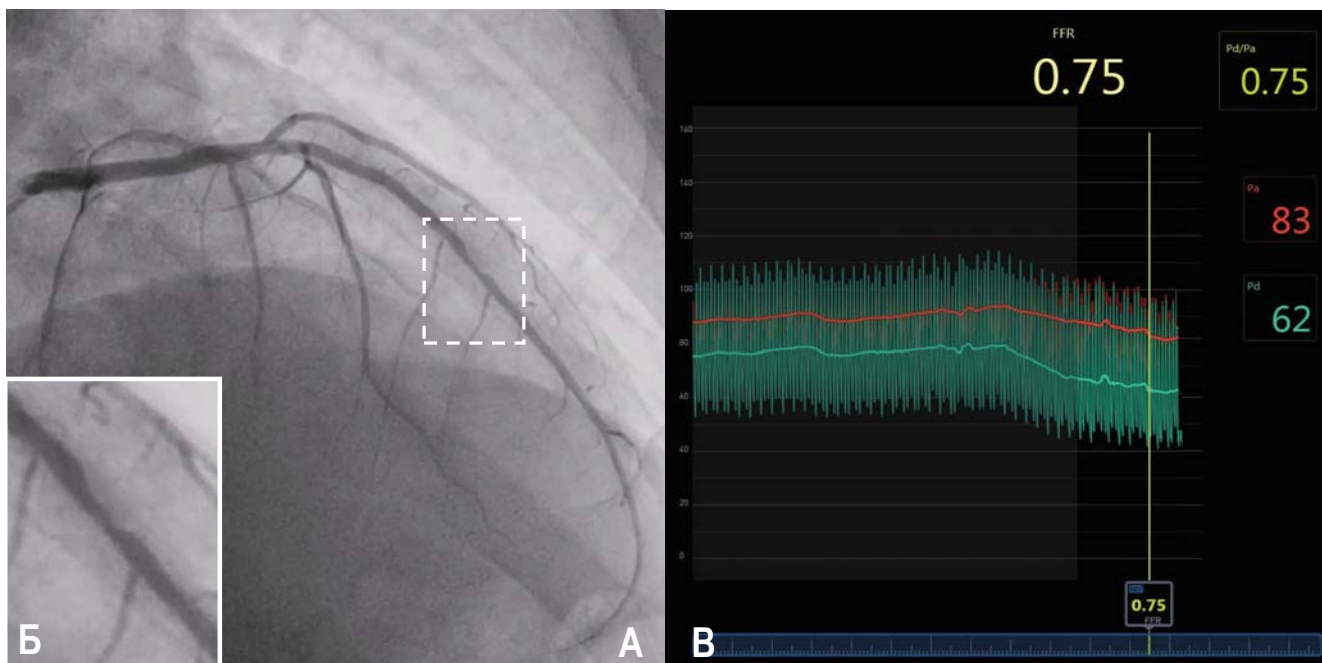


Рис. 7. Ангіограма пацієнта Х: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА); Б – великим планом візуалізується атеросклеротична бляшка, розташована між двома септальними гілками; В – результати проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR) у пацієнта до проведення перкутаних втручань, FFR – 0,75.

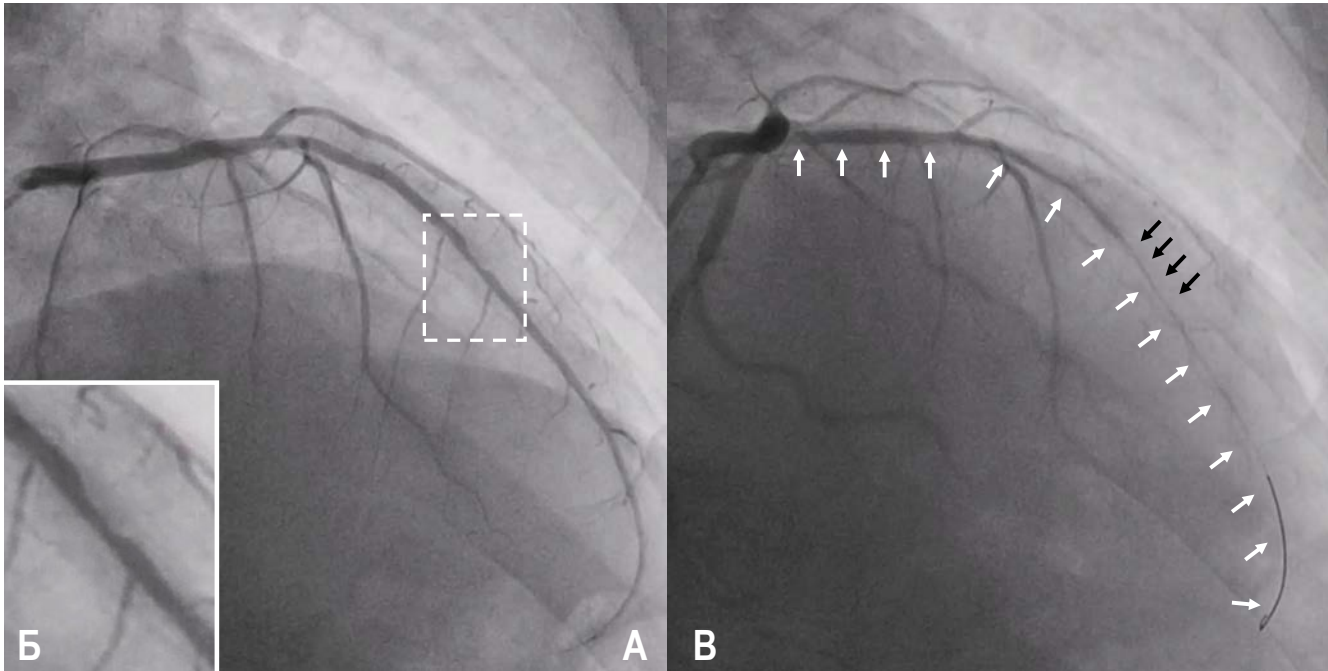


Рис. 8. Ангіограма пацієнта X: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА); Б – великим планом візуалізується атеросклеротична бляшка, розташована між двома септальними гілками; В – після проведення тесту з ацетилхоліном (реакція зафіксована після введення дози ацетилхоліну 100 мкг) виявлено спазм ПМШГ ЛКА, септальних (тобто інтрамуральних) гілок (білі стрілки), спазм у зоні раніше розташованого стенозу (чорні стрілки).

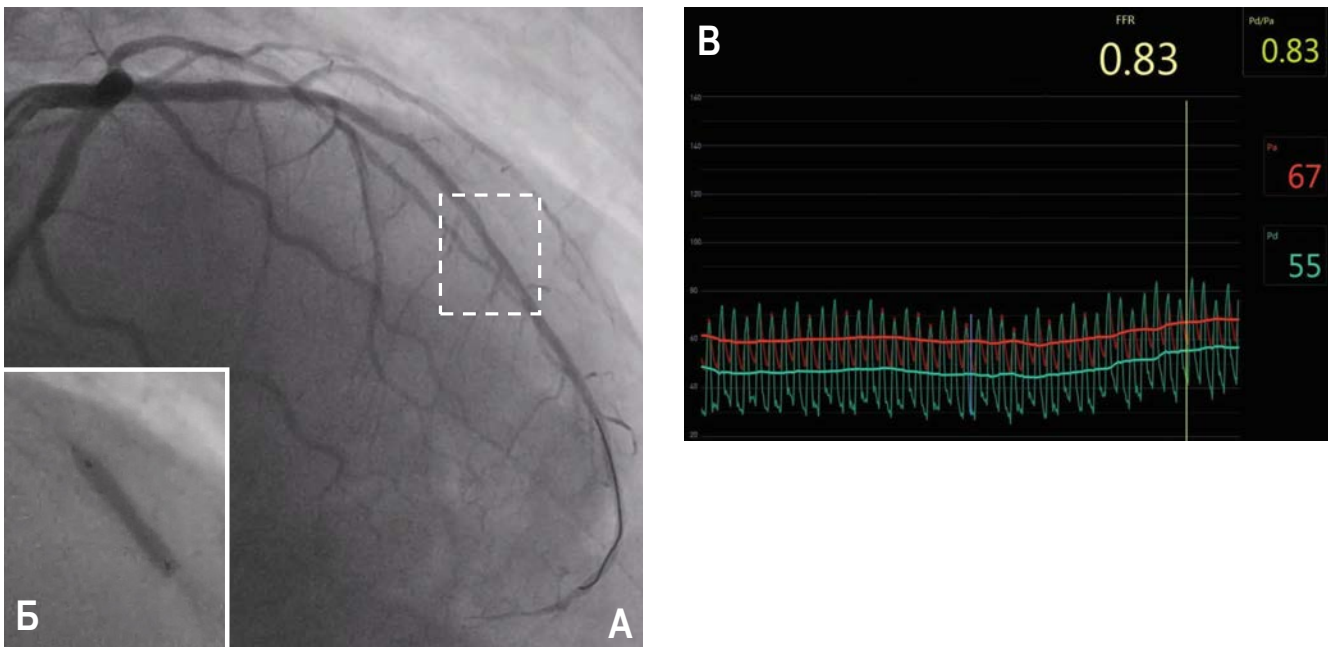


Рис. 9. Ангіограма пацієнта X: А – у правій косій проекції зафіксовано результат проведення балонної ангіопластики з подальшим використанням балона з лікарським покриттям (DCB); Б – великим планом візуалізується результат проведення балонної ангіопластики з використанням DCB; В – результат проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR) у пацієнта після балонної ангіопластики з використанням DCB, FFR – 0,83.

ендотелію над нею, що запускає каскад тромбоутворення;

– **резистентність до терапії:** судини з атеросклерозом (особливо з кальцинозом) жорсткіші (stiff vessels). Вони гірше реагують на вазодилататори (нітрати, блокатори кальцієвих каналів), оскільки структурні зміни стінки обмежують здатність до розслаблення.

Окремого пояснення потребує поєднання інвазивно підтвердженого вазоспазму та ангіографічної ознаки атеросклерозу в пацієнтів, стосовно яких обговорюється стентування гемодинамічно значущих стенозів. Можлива ситуація, коли стеноз у менш значущій артерії може поєднуватися з клінічною спастичною активністю у передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) (рис. 5, 6). У таких ситуаціях стентування не розв'язує клінічну проблему (або розв'язує її частково), а значна залишкова стенокардія знижує ефективність перкутанної терапії. В іншій ситуації стеноз і спазм можуть виникати в одній і тій же артерії. Таке поєднання може змінити тактику лікування атеросклеротичних стенозів, наприклад, заміни стента на балон з лікарським покриттям (DCB) (рис. 7, 8, 9). У представленій клінічній ситуації нам довелося проводити тест на FFR з метою визначення функціональної значущості стенозу перед проведенням ацетилхолінової проби (див. рис. 7B). У результаті ми отримали дані про гемодинамічно значуще звуження (норма FFR $\geq 0,8$), а після проведення провокаційної проби стало очевидним, що спазм поширюється на всю артерію із залученням стенозованого сегмента судини (див. рис. 8). У результаті ми скористалися технологією DCB (див. рис. 9 A, B), щоб уникнути імплантації стента в артерію зі змінною вазоспастичною активністю. Ефективність балонної ангіопластики за допомогою DCB, була підтверджена повторним визначенням FFR після проведення ангіопластики (див. рис. 9B), фракційний коронарний резерв був відновлений у межах фізіологічної норми.

Атеросклероз епікардіальних артерій та дисфункція мікроциркуляції тісно пов'язані патогенетично, що пояснюється такими тезами:

– **дифузний атеросклероз:** найчастіше видимий локальний стеноз – це лише верхівка «айсберга». Наявність бляшок у великих артеріях корелює з дифузним потовщенням інтими та дисфункцією ендотелію у дрібних судинах;

– **гемодинамічний феномен:** навіть помірний стеноз (40–50 %) разом із КМД може бути гемодинамічно значущим. Мікроциркуляторне русло не може адекватно розширитися (низький CFR), щоб компенсувати падіння тиску за ділянкою стенозу при фізичному навантаженні;

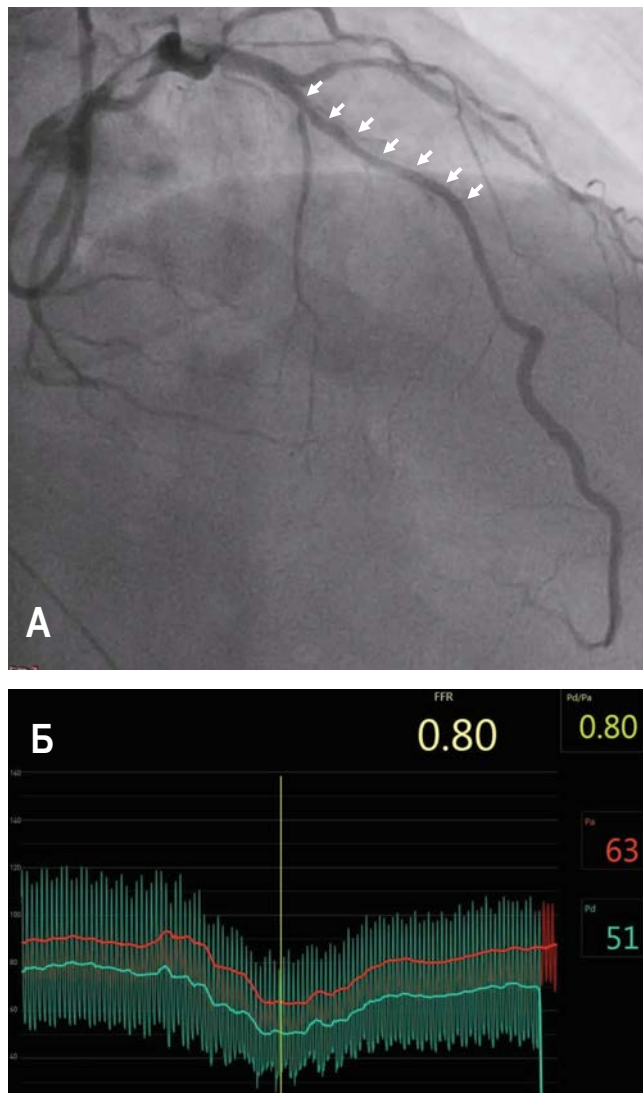


Рис. 10. Ангіограма пацієнта К: А – у правій косій проекції виявлено помірний стеноз на межі середньої та дистальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії; Б – результати проведення дослідження з метою визначення фракційного коронарного резерву (FFR), FFR – 0,80.

– **погіршення перфузії:** КМД підвищує опір мікросудин, що уповільнює кровоплин в епікардіальній артерії. Це сприяє прогресу атеросклерозу через низьку напругу зсуву (low shear stress) на стінку судини.

Дослідження (субаналізи WISE, CorMicA, CONFIRM registry) показують таку ієрархію ризику (від низького до високого) [15, 24, 50, 57]:

INOCA (судини без ангіографічних ознак атеросклерозу): низький ризик смерті / інфаркту міокарда, високий ризик госпіталізації через клінічні прояви стенокардії [2] (див. рис. 1, 2).

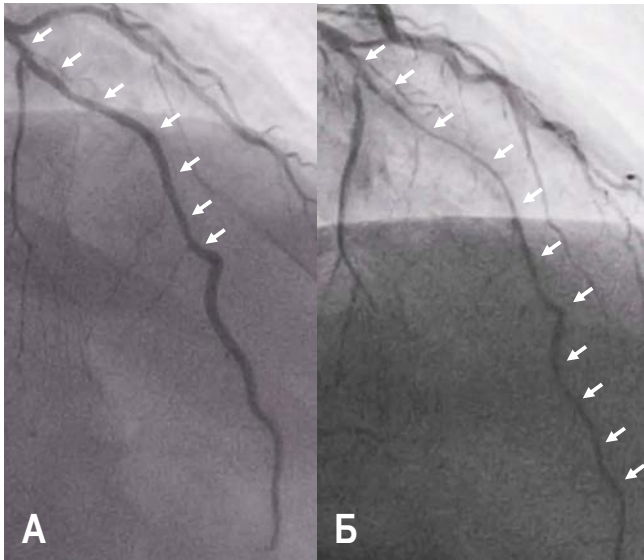


Рис. 11. Ангіограма пацієнта К: А – у правій косій проекції візуалізується помірний стеноз на межі проксимальної та середньої третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), стрілками показана локалізація помірному стенозу; Б – у правій косій проекції після внутрішньовенного введення 100 мкг ацетилхоліну виявлено (позначено стрілками) тотальний спазм усієї ПМШГ ЛКА до 90 %.

INOCA + необструктивний атеросклероз (стенози < 50 %): ризик МАСЕ зростає у двачотири рази порівняно з групою INOCA без ангіографічних ознак атеросклерозу. Наявність атеросклеротичної бляшки, само собою, є маркером системного ризику [2] (рис. 10, 11). У нашій клінічній ситуації було виявлено продовжений стеноз на межі проксимальної та середньої частин ПМШГ ЛКА близько 50 % (див. рис. 10А). З погляду послідовності обстеження, то доцільно починати з визначення FFR, щоб оцінити гемодинамічну значущість звуження (див. рис. 10Б). У нашому випадку стеноз виявився межовим, але гемодинамічно незначущим (норма FFR $\geq 0,8$). Цей факт дає змогу нам не проводити процедури стентування чи ангіопластики. Тому далі ми провели провокаційний тест з ацетилхоліном (див. рис. 11 А, Б). У результаті було діагностовано спазм усієї ПМШГ ЛКА (див. рис. 11Б). Це пацієнт з вищим ризиком, ніж пацієнт з INOCA, проте основна стратегія – оптимальна медикаментозна терапія.

INOCA + обструктивний атеросклероз (гемодинамічно значущий стеноз): найвищий ризик [58]. Клінічний випадок такого ураження коронарної артерії вже було представлено у статті (див. рис. 7, 8, 9). Однак клінічна ситуація може ускладнити-

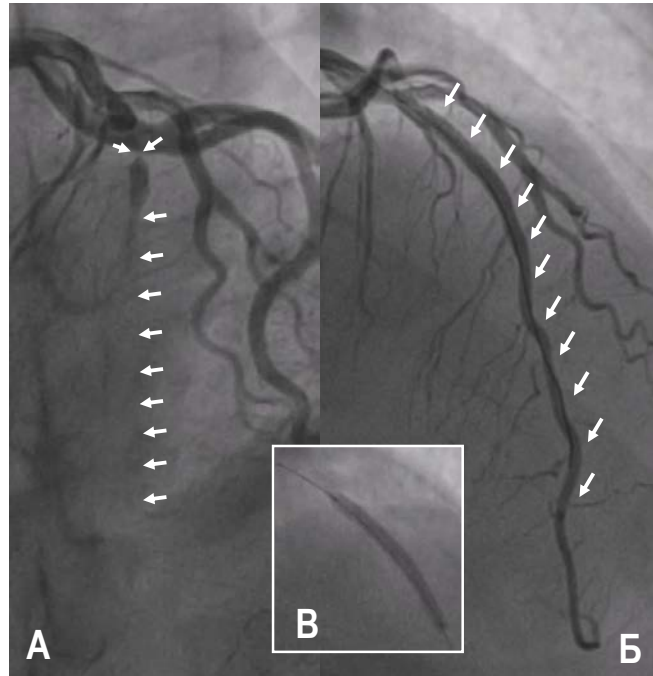


Рис. 12. Ангіограма пацієнта Р: А – у лівій косій проекції визначається тромботична оклюзія проксимального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА). Стрілками показано місце тромботичної оклюзії та приблизне розташування артерії, яка не заповнюється контрастом у результаті оклюзії її проксимального відділу; Б – у правій косій проекції показано відновлений кровоплин після проведеного стентування з прохідністю інфарктозалежної артерії ТІМІ-3; В – момент імплантації стента в оклюзію проксимального сегмента ПМШГ ЛКА.

ся, коли пацієнт надходить до клініки з діагнозом гострий коронарний синдром. У такому випадку проведення реперфузійних процедур виходить на перше місце, зокрема, коли діагностується тромботична оклюзія епікардіальної артерії, тобто пацієнт зі STEMI (рис. 12 А, Б, В). Основна мета перкутанної процедури – проведення реперфузії, відновлення епікардіального кровоплину та міокардіальної перфузії.

Однак на етапах реабілітації або у віддалений період пацієнт може звернутися зі скаргами на залишкову стенокардію, як це сталося в нашому клінічному випадку. У деяких пацієнтів причиною залишкової стенокардії може бути не рестеноз (рис. 13 А), а наявність вазоспастичної дисфункції у тій самій артерії, де раніше було проведено ургентне стентування з метою реперфузії. Після стандартної коронарної ангіографії, коли

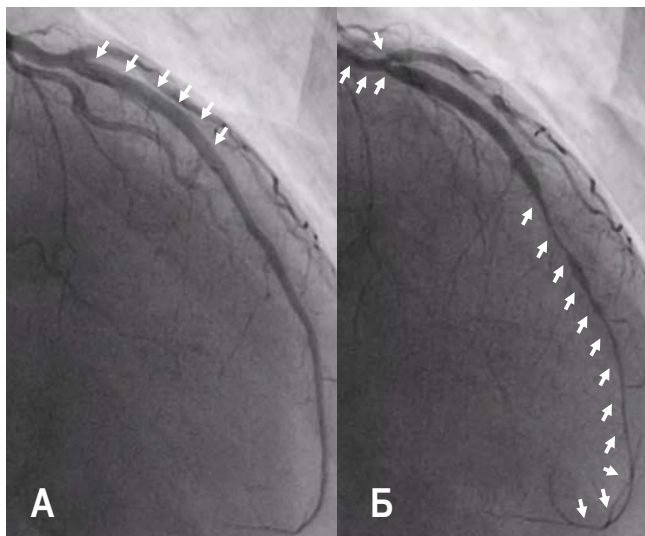


Рис. 13. Ангіограма пацієнта Р: А – у лівій косій проекції визначається раніше встановлений стент у проксимальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), без ознак гіперплазії, контрольна ангіограма. Стрілками показано місця імплантації стента; Б – у правій косій проекції ПМШГ ЛКА після внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну в дозі 100 мкг стрілками показано спазм коронарної артерії проксимальніше і дистальніше раніше встановленого стента.

було підтверджено повну прохідність раніше встановленого стента, в катетерній лабораторії зроблено провокаційну пробу ацетилхоліном (див. рис. 13 А, Б) під час проведення контрольної коронарографії.

Аналіз та обговорення результатів

19 лютого 2025 року вперше в Україні на базі відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» була проведена інвазивна (внутрішньокоронарне введення препарату) провокаційна проба з ацетилхоліном, з метою виявлення пацієнтів з різними ендотипами необструктивної форми ішемічної хвороби серця (INOCA/ANOCA). Перед нами постало завдання оцінити застосування ацетилхолінової проби для діагностики таких ендотипів, як ендотеліальна дисфункція, епікардіальний та мікросудинний вазоспазм або їх комбінації, а також поєднання цих станів з атеросклерозом коронарних артерій. Крім того, нашою метою було визначення частоти позитивних відповідей у

пацієнтів із підозрою на INOCA/ANOCA та визначення механізму ішемії в пацієнтів з тунельованим ходом ПМШГ ЛКА.

У дослідження було залучено 61 пацієнта (досліджувана група А (n=42) та контрольна група Б (n=19)) із симптомами стенокардії та об'єктивними ознаками ішемії міокарда на ЕКГ (насамперед депресія або елевація сегмента ST під час тесту з дозованим фізичним навантаженням) та за даними проведеної коронарної ангіографії. Досліджувану групу становили пацієнти без ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу або з гемодинамічно незначущим звуженням (INOCA) на ангіограмі.

Середній вік пацієнтів у групах становив (56,4±10,8) та (54,7±11,5) року відповідно. Чоловіки становили 64,3 та 68,4 % відповідно. Серед факторів серцево-судинного ризику превалювала артеріальна гіпертензія, що спостерігалася у 90,5 та 94,7 % пацієнтів відповідно. Іншими факторами ризику були цукровий діабет, дисліпідемія та куріння, які статистично не відрізнялися в групах (табл. 3).

Сформовані групи є статистично порівнянними за демографічними показниками та факторами серцево-судинного ризику. Не виявлено значущої різниці між групами за віком (p=0,57), статтю (p=0,76), наявністю артеріальної гіпертензії (p=0,68), цукрового діабету (p>0,99) та дисліпідемії (p=0,37). Це підтверджує, що отримані результати обумовлені функціональним станом коронарних судин, а не супутніми факторами ризику (див. табл. 3).

У пацієнтів з ішемією без обструкції коронарних артерій (INOCA) найчастішим механізмом є епікардіальний вазоспазм, який було діагностовано у 59,5 % випадків. Ендотеліальна дисфункція виявлена у 26,2 % пацієнтів, а ізольований мікровазкулярний спазм – у 14,3 % (див. табл. 3).

Серед зафіксованих ішемічних змін на ЕКГ найчутливішим маркером ішемії міокарда виявилася інверсія зубця Т (59,5 % пацієнтів) (див. табл. 3).

У групі А реакція на введення ацетилхоліну розподілилася рівномірно між різними дозами: 31,0 % пацієнтів зреагували на 50 мкг, 33,3 % – на 100 мкг, та 35,7 % – на максимальну дозу 200 мкг. Це обґрунтовує необхідність використання ступінчастого протоколу зі збільшенням дози для точної діагностики всіх ендотипів (див. табл. 3).

Провокаційний тест з ацетилхоліном продемонстрував високий профіль безпечності щодо загрозливих аритмій. У жодній із груп (0 % випадків) не було зафіксовано шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків (p=1,0). Усі зафіксовані ускладнення мали транзиторний характер. Частота

Таблиця 3

Аналіз результатів провокаційних проб з ацетилхоліном у пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця

Показник	Досліджувана група, n=42	Контрольна група, n=19	p
Вік, роки	56,4±10,8	54,7±11,5	0,57
Чоловіча стать	27 (64,3 %)	13 (68,4 %)	0,76
Фактори серцево-судинного ризику			
Артеріальна гіпертензія	38 (90,5 %)	18 (94,7 %)	0,68
Цукровий діабет	5 (11,9 %)	2 (10,5 %)	>0,99
Дисліпідемія	17 (40,5 %)	10 (52,6 %)	0,37
Куріння	13 (31,0 %)	2 (10,5 %)	0,09
Позитивний тест з ацетилхоліном	42 (100 %)	0 (0 %)	<0,001*
Ендотипи INOCA (досліджувана група)			
Епікардіальний вазоспазм	25 (59,5 %)	–	–
Ендотеліальна дисфункція	11 (26,2 %)	–	–
Мікрovasкулярний спазм	6 (14,3 %)	–	–
Ішемічні зміни на ЕКГ			
Елевація сегмента ST	13 (30,9 %)	–	–
Депресія сегмента ST	18 (42,9 %)	–	–
Інверсія зубця T	25 (59,5 %)	–	–
Доза ацетилхоліну, що викликала реакцію			
50 мкг	13 (31,0 %)	–	–
100 мкг	14 (33,3 %)	–	–
200 мкг	15 (35,7 %)	–	–
Транзиторні аритмічні ускладнення	18 (42,9 %)	2 (10,5 %)	0,012*
Співвідношення шансів (95 % ДІ)		6,37	
АВ-блокада II–III ступеня	12 (28,6 %)	1 (5,3 %)	0,046*
Фібриляція/тріпотіння передсердь	3 (7,1 %)	0 (0 %)	0,54
Шлуночкова екстрасистоія (СВЕ/ШЕС)	4 (9,5 %)	1 (5,3 %)	0,67
Фібриляція шлуночків / шлуночкова тахікардія	0 (0 %)	(0 %)	1

ДІ – довірчий інтервал; АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада; СВЕ – суправентрикулярна екстрасистоія; ШЕС – шлуночкова екстрасистоія.

транзиторних ускладнень у групі А, пацієнтів із вазоспастичними розладами, була статистично значущо вищою (42,9 %), ніж у контрольній групі Б (10,5 %, $p=0,012$). Відношення шансів свідчить, що наявність позитивної реакції на ацетилхолін підвищує ризик виникнення транзиторних порушень ритму або провідності у 6,37 раз. Найчастіше

побічним явищем під час тестування були брадикардія та атріовентрикулярні блокади II–III ступенів, які спостерігалися у 28,6 % пацієнтів групи А і 5,3 % у групі Б ($p=0,046$).

Лікування. Отримані результати провокаційного тестування стали фундаментом для персоналіфікації медикаментозної терапії, що відповідає

сучасним рекомендаціям. Лікування кардинально змінювалося залежно від реакції коронарного русла на ацетилхолін.

У групі з підтвердженим епікардіальним вазоспазмом терапією першої лінії було призначення блокаторів кальцієвих каналів у максимальних переносимих дозах та/або нітратів пролонгованої дії. Принциповим моментом стала відміна неселективних β -адреноблокаторів, які здатні провокувати вазоконстрикцію внаслідок блокади β_2 -адренорецепторів.

У пацієнтів з мікросудинним вазоспазмом лікування також базувалося на блокаторах кальцієвих каналів, проте з додатковим фокусом на корекцію ендотеліальної дисфункції (статири, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента, ранолазин).

Висновки

Насамперед провокаційна проба з ацетилхоліном є безпечним та ефективним методом селекції хворих із вазоспастичною стенокардією, мікроваскулярною дисфункцією та ендотеліальними функціональними порушеннями коронарних артерій, у пацієнтів з ішемією та необструктивними змінами коронарних артерій (INOCA). Методика дає змогу ефективно ендотипувати пацієнтів з INOCA, що не тільки визначає патогенетичну терапію для цієї

групи пацієнтів та суттєво покращує профілактику можливих ускладнень захворювання, а й дозволяє глибше зрозуміти механізми ішемії у величезній частині пацієнтів, яким раніше взагалі не діагностували ішемічну хворобу серця.

Важливим практичним висновком дослідження є наявність в одного й того ж пацієнта вазоспастичної стенокардії та ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу. Атеросклероз може бути представлений у вигляді як гемодинамічно значущих, так і гемодинамічно незначущих уражень коронарних артерій. Цей факт може пояснити залишкову стенокардію в деяких пацієнтів після анатомічно повної реваскуляризації міокарда, зокрема стентування, й оптимізувати медикаментозну терапію таких пацієнтів.

Найважливішим практичним напрямом подальшого дослідження може стати глибше вивчення коронарної фізіології: визначення фракційного резерву кровоплину і ацетилхолінової проби, а надалі визначення індексу міокардіальної резистентності (з метою діагностики мікроваскулярної дисфункції) в пацієнтів з різними проявами коронарного атеросклерозу та вазоспастичної стенокардії. Така глибока інвазивна діагностика, що ґрунтується на показниках коронарної фізіології, може суттєво оптимізувати показання для проведення перкутанних втручань та контроль за пацієнтами, яким уже провели реваскуляризацію.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція статті, огляд літератури, підготовка тексту статті, формулювання висновків – М.С.; збір матеріалів власного дослідження, аналіз результатів – М.Л.; участь у проведенні тестів з ацетилхоліном у клініці, статистична обробка даних – М.С., М.Л., В.Ш.

Література

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, Mensah GA, Razo C, Stark B, Varieur Turco J, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Dec 20;80(25):2372-425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>
2. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Buchanan GL, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention.* 2021;16:1049-69. https://doi.org/10.4244/EIJY20M07_01
3. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy. *Circulation.* 2018;137:1475-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
4. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain: the RIPCORDER study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:248-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978>
5. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation.* 2018;137:480-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907>
6. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo MA, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the

- management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurh>.
7. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23:511-19. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x>
 8. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, et al. International standardization of diagnostic criteria for micro-vascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
 9. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1041-59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
 10. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)
 11. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2015;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
 12. Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2350-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
 13. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
 14. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
 15. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2825-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
 16. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>
 17. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>
 18. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1445-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>
 19. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92:1094-100. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1094>
 20. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003064. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003064>
 21. Chhabra L, Kowligi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary micro-vascular dysfunction: an intriguing association. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:395-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.017>
 22. Schroder J, Mygind ND, Frestad D, et al. Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100370. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100370>
 23. Quarta R, Martino G, Romano LR, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Patients with Coronary Microvascular Disease. *Biomolecules*. 2025;15(2):177. <https://doi.org/10.3390/biom15020177>
 24. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:660-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011>
 25. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:27-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
 26. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, et al. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:1837-43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205>
 27. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8s3:49-59. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
 28. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1442-52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x)
 29. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology*. 2004;55:403-11. <https://doi.org/10.1177/000331970405500407>
 30. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, et al. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:1094-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
 31. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-306. <https://doi.org/10.1161/01.cir.65.7.1299>
 32. Hung MJ, Cheng WJ, Cheng CW, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute

- coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:1429-34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.035>
33. Hung MJ, Cheng CW, Yang NI, et al. Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2007;117:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.055>
34. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2349-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
35. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:655-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015>
36. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000227. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000227>
37. Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. *Am Heart J.* 1992;124:32-8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90917-k](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90917-k)
38. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):48-62. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.160>
39. Escaned J, Flores A, Garcha-Pavía P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation.* 2009;120:1561-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834739>
40. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015;36:3134-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv100>
41. Sorop O, Merkus D, de Beer VJ, et al. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res.* 2008;102:795-803. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172528>
42. Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS, et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H1339-51. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00458.2015>
43. Morise AP, Beto R. The specificity of exercise electrocardiography in women grouped by estrogen status. *Int J Cardiol.* 1997;60:55-65. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)02953-7](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)02953-7)
44. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
45. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:571-81. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0568-z>
46. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.052>
47. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation.* 2006;114:894-904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990>
48. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e93170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170>
49. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2008;117:1787-801. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562>
50. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:849-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
51. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009;169:843-50. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.50>
52. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S21-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
53. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:2135-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy185>
54. Igarashi Y, Tamura Y, Tanabe Y, et al. Angina-linked syncope and lack of calcium antagonist therapy predict cardiac arrest before definitive diagnosis of vasospastic angina. *Coron Artery Dis.* 1994;5:881-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7719520/>

55. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, et al. Coronary artery spasm is a major cause of sudden cardiac arrest in survivors without underlying heart disease. *Coron Artery Dis.* 1993;4:177-85. <https://doi.org/10.1097/00019501-199302000-00008>
56. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118:41-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.016>
57. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
58. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018;104:284-92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>

Invasive diagnosis of INOCA/ANOCA: coronary atherosclerosis and vasospastic angina as combined causes of myocardial ischemia, contemporary invasive diagnostics and treatment

M.Yu. Sokolov, M.V. Levchuk, V.S. Shevela

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

The aim – to evaluate the safety and efficacy of the invasive acetylcholine provocation test for endotyping patients with INOCA/ANOCA, to determine the mechanisms of ischemia in cases where functional disorders coexist with coronary atherosclerosis, and to develop personalized treatment approaches.

Materials and methods. The study included 61 patients: experimental group A (n=42) and control group B (n=19) with symptoms of angina and objective signs of myocardial ischemia on ECG (primarily ST-segment depression or elevation during an exercise stress test) and coronary angiography findings. The groups were statistically comparable regarding demographic characteristics and cardiovascular risk factors. No significant differences were found between the groups in terms of age (p=0.57), sex (p=0.76), presence of arterial hypertension (p=0.68), diabetes mellitus (p>0.99), or dyslipidemia (p=0.37). The provocation test protocol involved a step-up intracoronary administration of acetylcholine under continuous ECG and coronary angiography monitoring.

Results and discussion. In patients with ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA), the predominant mechanism was epicardial vasospasm, diagnosed in 59.5 % of cases. Endothelial dysfunction was detected in 26.2 % of patients, and isolated microvascular spasm in 14.3 %. The most frequent ECG marker of ischemia was T-wave inversion (59.5 %). The method proved to have a high safety profile: no life-threatening arrhythmias (VT/VF) were recorded. The observed complications (grade II–III AV blocks in 28.6 % of group A patients) were exclusively transient. Particular attention was paid to the «double hit» phenomenon – the combination of atherosclerosis and vasospasm, which significantly worsens the patient's prognosis.

Conclusions. The acetylcholine provocation test allows for precise endotyping of INOCA patients and personalization of therapy, including the prescription of calcium channel blockers for vasospasm and the mandatory discontinuation of non-selective beta-blockers to prevent undesirable vasoconstriction.

Key words: ischemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA/ANOCA, acetylcholine provocation test, vasospastic angina, microvascular angina

UDC 616-085-036.8:616.127-002-036.11

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.3749>

Characteristics and prognostic assessment of acute myocarditis in patients under martial law in Ukraine: long-term follow-up results

E.G. Nesukay¹, R.M. Kirichenko¹, A.S. Kozliuk¹, I.Yu. Titov¹,
O.V. Dmytrychenko¹, V.G. Nesukai², S.V. Cherniuk¹

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

² Municipal Non-commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Hospital № 8», Kyiv, Ukraine

The aim of the study – to investigate the course of myocarditis in patients, including combatants, with different risk profiles and to determine prognostic factors for an unfavorable outcome over 24 months of observation under martial law conditions.

Material and methods. A total of 204 patients with AM (134 men and 70 women; mean age 38.2±8.6 years), including 90 combatants, were examined. Patients were stratified into three risk categories: the 1st group consisted of 80 high risk patients with de novo reduced LVEF ($\leq 40\%$), clinical signs of heart failure, and extensive LGE on cardiac MRI; the 2nd group comprised 64 intermediate risk patients with moderately reduced LVEF (41–49 %) and ≥ 2 affected LV segments on MRI; the 3rd group included 60 low risk patients with preserved LVEF ($\geq 50\%$) and < 2 affected LV segments. All patients underwent speckle-tracking echocardiography, 24-hour ECG monitoring with arrhythmia and HRV assessment, cardiac MRI with LGE. Comprehensive diagnostic assessments were performed within the AM onset and repeated at 12 and 24 months.

Results and discussion. Predictors of persistent myocarditis over the 24-month follow-up were identified: baseline LV EDVi ≥ 105 mL/ml, LVEF $\leq 40\%$, GLS $\leq 9.0\%$, GCS $\leq 8.0\%$, presence of NSVT paroxysms, a total of ≥ 5 affected LV segments and ≥ 3 LV segments with inflammatory involvement. Predictors of transition to dilated cardiomyopathy included an LV EDVi ≥ 105 mL/ml, LVEF $< 30\%$, GLS $\leq 8.0\%$, GCS $\leq 7.0\%$, a total of ≥ 9 affected LV segments, and ≥ 5 LGE-positive segments during baseline investigation. Predictors of recovery at 24 months were an LV EDVi ≤ 85 mL/ml, LVEF $\geq 50\%$, GLS $\geq 11.0\%$, GCS $\geq 12.0\%$, involvement of ≤ 3 LV segments, and absence of NSVT during the baseline assessment within the first month after symptom onset. Among combatants with myocarditis predictors of persistent frequent supraventricular ectopy and atrial fibrillation at 24 months included a HADS anxiety score ≥ 11 , HAM-A score ≥ 25 , LF/HF ratio ≤ 1.20 , ≥ 5 affected LV segments, and ≥ 2 LV segments with LGE on baseline MRI. Additional predictors of persistent atrial fibrillation included an LV EDVi ≥ 105 mL/ml and LVEF $\leq 40\%$.

Conclusions. Results of the study refined contemporary approaches to prognosticating the clinical course of myocarditis and identified predictors of recovery, long-term disease persistence and transition to dilated cardiomyopathy. Among combatants with myocarditis predictors of persistent frequent supraventricular ectopy and atrial fibrillation paroxysms at 24 months were established, along with an association between these arrhythmias, the presence of anxiety and impaired heart rate variability.

Key words: myocarditis, left ventricle dysfunction, arrhythmias, imaging, heart rate variability, prognosis, dilated cardiomyopathy, combatants

Кириченко Роман, к. мед. н., наук. співр. відділення некоронарних захворювань серця, ревматології та терапії, Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

ORCID ID: 0000-0003-0564-8052

E-mail: kirichenko87se@gmail.com

Стаття надійшла: 08.10.2025

Прийнята після рецензування: 24.11.2025

Опублікована: 28.02.2026

Kirichenko Roman M., cand. of med. sci., researcher, Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of the National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-0564-8052

E-mail: kirichenko87se@gmail.com

Received: 08.10.2025

Accepted after review: 24.11.2025

Published: 28.02.2026

Mycocarditis is characterized by an inflammatory involvement of the myocardium, which clinically may be expressed through a broad and heterogeneous spectrum of symptoms, ranging from asymptomatic forms to fulminant heart failure (HF) [1]. Despite advances in cardiovascular imaging, the evolution of magnetic resonance techniques, and progress in pharmacotherapy, myocarditis remains a diagnostic and therapeutic challenge, limiting the ability to accurately predict its early course. Acute myocarditis (AM) prognosis is largely determined by the degree of left ventricular (LV) dysfunction at the onset, the response to medical therapy, and subsequent changes in clinical and functional parameters [2, 3]. Evidences from long-term follow-up in patients with AM remains limited and is derived predominantly from observational studies [4]. This determines the need to search for new approaches to risk stratification and personalized surveillance strategy development. Early identification of patients at increased risk for persistent arrhythmias or chronic inflammatory activity, LV dysfunction is crucial for optimizing treatment and preventing adverse outcomes. Early identification of such high-risk patients makes it possible to optimize targeted therapeutic decisions, reduces the frequency of hospitalizations, and improves long-term prognosis. Special attention should be given to combatants in whom chronic stress, excessive physical exertion and sustained psychoemotional overload may trigger AM or exacerbate its clinical course. In the context of the increasing prevalence of stress-associated cardiovascular disorders the problem of timely diagnosis and identification of early prognostic markers of complicated AM is of particular medical and social importance.

The aim – to investigate the course of myocarditis in patients, including combatants, with different risk profiles and to determine prognostic factors for an unfavorable outcome over 24 months of observation under martial law conditions.

MATERIAL AND METHODS

In total 204 patients (134 men and 70 women; mean age 38.2 ± 8.6 years) including 90 active combatants (68 men and 22 women; mean age 39.1 ± 8.0 years) were hospitalized due to AM in the Institute's clinic during the period of martial law in Ukraine from 2022 through August 2025. Before enrolment all participants were fully informed about the diagnostic procedures and treatment performed and provided written informed consent for the processing of personal data. The diagnosis of AM was based on clinical presentation, laboratory findings, electrocardiographic (ECG)

and echocardiographic (EchoCG) assessment and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with late gadolinium enhancement (LGE) in accordance with the updated Lake Louise criteria [5–8]. Patients were stratified into 3 groups according to the risk assessment: the 1st group included 80 high risk patients who presented with de novo reduced left ventricular ejection fraction (LVEF $\leq 40\%$), clinical signs of HF and extensive LGE on cardiac MRI; the 2nd group comprised 64 intermediate risk patients with moderately reduced LVEF (41–49%) and involvement of ≥ 2 LV segments; the 3rd group consisted of 60 low risk patients with preserved LVEF ($\geq 50\%$) and involvement of < 2 LV segments [1].

During 24-hour ECG monitoring the total number of supraventricular ectopic beats (SVEB) and ventricular ectopic beats (VEB) per day as well as atrial fibrillation (AF) and non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) paroxysms were assessed. Frequent VEB and SVEB were defined as a burden of $\geq 1.0\%$ relative to the total number of normal sinus beats recorded over 24 hours. Heart rate variability (HRV) was assessed using the frequency parameter SDNN (standard deviation of all RR intervals) and spectral parameters: the low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high-frequency (HF, 0.15–0.5 Hz) spectral components; sympathovagal balance was quantified by the LF/HF ratio [9]. By transthoracic EchoCG LVEF was assessed using the biplane Simpson's method and end-diastolic volume was indexed to body surface area to obtain the end-diastolic volume index (EDVi) [10]. Global longitudinal strain (GLS) and global circumferential strain (GCS) were measured by speckle-tracking EchoCG [11]. HF functional class (FC) was determined according to the New York Heart Association (NYHA) criteria based on the 6-minute walk test (6MWT). A walking distance of 426–550 m corresponded to NYHA FC I, 300–425 m – to FC II, 150–300 m – to FC III, and < 150 m – to FC IV.

Anxiety was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale for Anxiety (HADS-A) which contains 7 items with a 4-point gradation (0–3) and allows evaluating symptoms from 0 to 21 points. Scores ≥ 11 were interpreted as indicative of clinically significant anxiety [12]. Anxiety severity was further evaluated using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), where ≤ 17 points corresponded to the absence/mild anxiety, 18–24 points indicated moderate anxiety and ≥ 25 points – severe anxiety.

Patients received guideline-directed medical therapy for HF, including angiotensin-converting enzyme inhibitors or sacubitril/valsartan, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. When clinically indicated antiarrhythmic agents, anticoagu-

Table 1

Clinical and instrumental characteristics of the 1st group of patients

Parameter	Month 1	Month 12	Month 24
SVEB, %	5.16±0.25	3.20±0.18*	1.80±0.10***
VEB, %	6.80±0.11	2.80±0.07**	1.20±0.05***
NSVT, n (%)	18 (22.5)	11 (13.8)	6 (7.5)
AF, n (%)	14 (17.5)	11 (13.8)	7 (8.8)
SDNN, ms	89.1±8.3	98.3±5.3*	104.9±4.8*
LF/HF	1.17±0.08	1.27±0.07	1.38±0.07*
EDVi, mL/ml	100.8±8.9	82.3±5.8*	75.4±4.3*
LVEF, %	35.2±3.4	43.2±2.8*	49.1±2.9*
GLS, %	6.5±0.6	8.3±0.8*	12.9±0.9**
GCS, %	7.2±0.6	8.6±0.7	11.4±0.9*
Mean NYHA FC, points	3.2	2.8	1.8
6MWT, m	240±18	322±25*	386±29**
LV segments with inflammatory changes, n	4.80±0.27	2.10±0.13**	1.20±0.08***
LV segments with LGE, n	2.25±0.19	2.50±0.21	2.52±0.20
Total number of involved LV segments, n	7.05±0.48	4.60±0.37**	3.72±0.31***
Persistence of inflammation (transition to chronic myocarditis), %	–	49 (61.3)	18 (22.5)
Recovery, n (%)	–	18 (22.5)	42 (52.5)
Transition to DCM, n (%)	–	9 (11.3)	13 (16.3)
Death, n (%)	–	4 (5.0)	7 (8.8)

Differences in the parameters are statistically significant compared with those at the AM onset: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

lants, glucocorticoids, and pregabalin in cases of marked anxiety were administered [13, 14]. All patients were evaluated by a psychotherapist. Follow-up examinations of patients were carried out after 12 and 24 months.

Statistical analysis was performed using a computerized database created in Excel XP (Microsoft Office, USA) and processed with Statistica for Windows v.6,0 (StatSoft, USA). Descriptive statistics included the mean (M), standard error of the mean (m), Student's t-value (t), and corresponding p-values. Comparisons between clinical groups were conducted using Student's t-test with statistical significance defined as $p < 0.05$. Associations between continuous variables were examined using Pearson's parametric correlation analysis. Cut-off thresholds predicting specific clinical characteristics were determined using Student's criterion within a multivariate regression analysis.

RESULTS

At the onset of AM patients in the 1st group exhibited a substantial burden of both supraventricular and ventricular ectopic activity. Episodes of NSVT were identified in 22,5 % patients, whereas paroxysmal AF was documented in 17,5 % patients, both occurring in the context of impaired HRV as reflected by reduced SDNN and LF/HF values (Table 1). LV dilation (elevated EDVi) together with a decline in LV systolic function (EF, GLS, GCS) took place against the background of a significant number of LV segments with inflammatory changes and the presence of LGE, which determined a high NYHA FC and low tolerance to physical activity based on the 6MWT results.

After 12 months of follow-up the 1st group patients demonstrated a marked reduction in the frequency of both ventricular and supraventricular arrhythmias in association with improvements in

Table 2
Clinical and instrumental characteristics of the 2nd group of patients

Parameter	Month 1	Month 12	Month 24
Mean NYHA FC, points	2.6	1.9	1.1
6MWT, m	348.0±19.8	388.0±25.0	445.0±29.0**
EDVi, mL/ml	80.9±7.5	75.8±5.4	71.3±4.1*
LVEF, %	44.5±3.8	48.4±3.0	52.5±3.1*
GLS, %	9.26±0.60	11.95±0.78*	13.69±0.76**
GCS, %	9.08±0.67	10.78±0.91	12.71±0.96**
SVEB, %	7.84±0.28	3.80±0.21**	2.10±0.12***
VEB, %	8.40±0.12	2.30±0.08**	1.90±0.06***
NSVT, n (%)	7 (10.9)	5 (7.8)	2 (3.1)
AF, n (%)	9 (14.1)	6 (9.4)	4 (6.3)
SDNN, ms	98.9±7.2	110.2±5.4*	118.7±5.2**
LF/HF	1.21±0.09	1.28±0.07	1.48±0.07*
LV segments with inflammatory lesions, n	3.2±0.12	1.45±0.12**	0.65±0.05***
LV segments with LGE, n	1.21±0.10	1.32±0.11	1.40±0.11
Total number of involved LV segments, n	4.41±0.29	2.77±0.22**	2.05±0.31***
Persistence of inflammation (transition to chronic myocarditis), n (%)	–	23 (36.5 %)	12 (19.1 %)
Recovery, n (%)	–	35 (55.6 %)	40 (63.5 %)
Transition to DCM, n (%)	–	3 (4.8 %)	7 (11.1 %)
Death, n (%)	–	2 (3.2 %)	4 (6.4 %)

Differences in the parameters are statistically significant compared with those recorded at the onset of AM: * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$. The clinical course among patients of the 2nd group was less severe than that observed in the 1st group; 2 and 4 deaths were recorded by 12 and 24 months respectively. Transition to DCM occurred in 3 and 7 patients and recovery was documented in 35 and 42 patients at 12 and 24-month assessment respectively. Persistence of myocardial inflammation consistent with chronic myocarditis was noted in 23 and 12 patients at 12 months and at the end of the follow-up period respectively.

HRV: SDNN increase by 10.3 % ($p<0.05$) and a trend toward sympathovagal balance improving, indicated by an 8.5 % LF/HF increase. The incidence of NSVT and AF paroxysms remained unchanged, each occurring in 13.8 % of patients. LV systolic function improved substantially with significant increase in LVEF, GLS, and GCS (by 22.7 %, 27.7 % and 19.4 % respectively) together with an 18.4 % EDVi decrease ($p<0.05$). Cardiac MRI demonstrated a twofold decrease in the number of LV segments with inflammatory involvement while the number of LGE-positive segments remained unchanged suggesting a transformation of LV inflammatory changes into fibrotic. These favorable structural changes was supported by a 34.2 % reduction in total amount of LV myocardial damage ($p<0.01$), likely contributing to improved LV contractility and decreased LV dilation.

Consistent with these findings the 6MWT distance increased by an average of 34.2 % ($p<0.05$). At the 24-month follow-up a positive trend towards improvement in the structural and functional state of the heart was maintained: there was 39.5 % LVEF increase and 25.2 % EDVi decrease vs baseline ($p<0.01$). LV contraction geometry showed marked improvement with GLS increasing by 98 % and GCS – by 58.3 % compared with initial values in the background on a fourfold reduction in the number of LV segments with inflammatory involvement and nearly a twofold decrease in the total number of affected segments. The 6MWT distance increased on average by 60.8 % compared to the debut of AM, which corresponded on average to NYHA FC II. After 24 months 42 patients had fully recovered whereas 18 exhibited persistent myocardial inflammation consistent with

Table 3

Clinical and instrumental characteristics of the 3rd group of patients

Parameter	Month 1	Month 12	Month 24
Mean NYHA FC, points	1.6	1.2	0.6
6MWT, m	422±12	480±14*	540±16*
EDVi, mL/ml	74.3±3.6	72.1±3.5	68.9±3.3*
LVEF, %	52.3±3.1	55.1±3.2	56.8±3.8
GLS, %	12.7±0.6	14.5±0.8	15.2±0.9*
GCS, %	12.0±0.5	12.9±0.7	13.6±0.7
SVEB, %	12.6±0.4	6.1±0.3**	2.8±0.1***
VEB, %	7.2±0.1	2.5±0.1**	1.2±0.1***
NSVT, n (%)	3 (5.0)	1 (1.67)	–
AF, n (%)	4 (6.67)	3 (5.00)	2 (3.33)
SDNN, ms	112.4±6.4	118.9±5.8	124.5±6.1*
LF/HF	1.47±0.06	1.56±0.08	1.59±0.08*
LV segments with inflammatory involvement, n	2.01±0.06	0.86±0.04**	0.32±0.02***
LV segments with LGE, n	0.81±0.06	0.91±0.07**	0.69±0.06**
Total number of involved LV segments, n	2.81±0.20	1.77±0.13**	1.01±0.08***
Persistence of inflammation (transition to chronic myocarditis), n (%)	–	19 (31.7 %)	8 (13.3 %)
Recovery, n (%)	–	41 (68.3 %)	52 (86.7 %)
Transition to DCM, n (%)	–	–	–
Death, n (%)	–	–	–

Differences in the parameters are statistically significant compared with those recorded at baseline: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

chronic myocarditis and showed no meaningful improvement in cardiac structure, function or heart rhythm disturbances. AM was transformed into DCM in 13 patients with deterioration of structural and functional indices despite the absence of active inflammation, accompanied by a marked increase in the volume of fibrotic lesions. During this follow-up period 7 patients died.

The 2nd group patients exhibited baseline mild LV dilation and a moderate reduction in LVEF, GLS and GCS (Table 2). Analysis of 24-hour ECG monitoring demonstrated a considerable number of SVEB and VEB, however, in contrast to the 1st group, isolated ectopic complexes predominated occurring in the context of reduced HRV and impaired sympathovagal balance. Cardiac MRI revealed a pronounced degree of inflammatory myocardial involvement, while the extent of fibrotic tissue was lower than that in the 1st group. After 12 months a trend toward improvement in

LVEF was noted, whereas GLS showed a significant increase and GCS exhibited a tendency to rise, with mean changes of 29.1 % and 18.7 %, respectively. Cardiac MRI revealed a more than twofold reduction in the number of LV segments with inflammatory involvement, while the prevalence of LGE-positive (fibrotic) segments remained unchanged. Overall LV involvement decreased 1.6-fold ($p < 0.01$). By 24 months LVEF had restored (> 50 %) with an 11.9 % reduction in EDVi ($p < 0.05$) and further improvement in LV contraction geometry (GLS, GCS). Cardiac MRI continued to demonstrate regression of inflammatory involvement, with a more than twofold reduction in the total number of affected LV segments compared with the initial evaluation. Significant positive dynamics have been registered in terms of reducing the number of VEB and SVEB and further increasing the values of the frequency and spectral parameters of the HRV. Functional capacity improved substantially with the

Table 4

Comparison of HADS-A and HAM-A anxiety scores and 24-hour ECG results between combatants and civilian patients at the onset of AM

Parameter	Combatants (n=90)	Civilians (n=114)
HADS-A		
Absence of anxiety, % (n)	31.1 (28)	55.2 (43)
Subclinical anxiety, % (n)	36.7 (33)	25.4 (29)
Clinically manifest anxiety, % (n)	31.1 (28)	19.3 (22)
Mean anxiety score, points	12.65±1.28**	7.67±1.04
HAM-A		
Absent/mild anxiety, % (n)	24.4 (22)	50.8 (58)
Moderate anxiety, % (n)	42.3 (38)	36.9 (42)
Severe anxiety, % (n)	33.3 (30)	12.3 (14)
Mean anxiety score, points	22.12±2.09**	16.67±1.37
24-hour ECG monitoring		
Frequent SVEB, % (n)	18.9 (17)	12.3 (14)
Frequent VEB, % (n)	17.8 (16)	17.5 (20)
NSVT, % (n)	16.6 (15)	15.8 (18)
AF, % (n)	20.0 (18)	11.4 (13)
SDNN, ms	103.2±6.3*	121.0±7.4
LF/HF	1.21±0.09*	1.57±0.10

Differences in the parameters are statistically significant compared with civilian patients: * – p<0.05; ** – p<0.01.

6MWT distance increasing by an average of 27.9 %, corresponding to NYHA FC I.

Patients in the 3rd group exhibited the most benign initial course of AM with preserved LVEF without LV dilation, moderate reductions in GLS and GCS and a limited number of LV segments with inflammatory or fibrotic lesions (Table 3). These patients were characterized by predominantly supraventricular rhythm disturbances, with VEB occurring far less frequently. At 12 and 24 months the number of VEB decreased 2,8- and 6-fold respectively, whereas SVEBs decreased 2- and 4,5-fold over the same periods. By the end of the follow-up period the frequency of AF paroxysms had declined by half and no episodes of NSVT were recorded. Throughout both the 12- and 24-month follow-up no deaths or transition to DCM were observed. Persistence of myocardial inflammation consistent with chronic myocarditis was documented in 19 and 8 patients whereas recovery was noted in 41 and 52 patients at 12 and 24 months respectively.

The subsequent stage of the study focused on characterizing key features and conducting a comparative analysis of the clinical presentation and structural-functional parameters of AM in combatants (n=90)

relative to civilian patients (n=114). The groups were comparable in LVEF, EDVi, the extent of inflammatory LV involvement, the mean number of LGE-positive LV segments and NYHA FC. According to the HADS-A and HAM-A results combatants exhibited a higher frequency of both subclinical and clinically manifest anxiety at disease onset compared with civilians, severe anxiety was observed 2.7 times more often among combatants (Table 4). The mean HADS-A anxiety score in combatants was 40.8 % higher than in civilians, while the mean HAM-A score exceeded that of civilians by 24.6 %.

Evaluation of HRV indices and arrhythmic burden at AM onset revealed substantial intergroup differences. The mean daily percentage of SVEB was significantly higher in combatants (4.05±0.18 % vs. 1.77±0.23 % in civilians, p<0.01). In addition, AF paroxysms occurred 1,75 times more frequently and frequent SVEB-1,54 times more often in combatants compared with civilians. Combatants demonstrated more pronounced impairment of autonomic heart rhythm regulation, evidenced by a 14.7 % lower SDNN value and a significantly reduced LF/HF ratio which indicated a more pronounced impairment of autonomic regulation

of heart rhythm. No significant between-group differences were observed in the prevalence of ventricular rhythm disturbances, including frequent VEB or episodes of NSVT. At the 12-month ECG follow-up both groups demonstrated a reduction in ventricular and supraventricular rhythm disturbances, along with HRV increase. Combatants continued to show more pronounced sympathovagal imbalance: the LF/HF ratio remained 24.3 % lower suggesting persistent predominance of sympathetic activity. Moreover the mean daily frequency of SVEB remained higher in combatants (0.87 ± 0.08 % vs. 0.54 ± 0.07 % in civilians, $p < 0.01$). AF paroxysms and frequent SVEB were observed 1,76-fold and 1,69-fold more often in combatants compared with civilians respectively.

According to the results of the correlation analysis performed at the 12-month follow-up combatants demonstrated significant positive associations between the clinically manifest anxiety and the persistence of frequent SVEB ($r = 0.51$, $p < 0.05$) as well as AF paroxysms ($r = 0.65$, $p < 0.02$). Thus combatants who continued to exhibit clinical symptoms of anxiety at 12 months after AM onset were more likely to experience supraventricular rhythm disturbances, including frequent SVEB and AF paroxysms, as a pattern associated with a sympathovagal balance shift toward sympathetic predominance in the context of anxiety disorders. In contrast the persistence of ventricular arrhythmias showed no clear association with the presence of anxiety.

At the final stage of the study, based on the results of the 24-month longitudinal follow-up, multivariate regression models were developed to identify predictors of recovery, persistence of chronic myocarditis and transition to DCM. Recovery was defined in 82 patients (40.4 %) by the absence of clinical symptoms, the absence of rhythm and conduction disturbances on 24-hour ECG monitoring, preserved LVEF (≥ 50 %) and a normal EDVi (≤ 75 mL/m²), no evidence of inflammatory LV involvement on cardiac MRI and normal performance on the 6MWT. Persistence of chronic myocarditis in 58 patients (28.5 %) was defined by the presence of inflammatory myocardial changes in ≥ 3 LV segments on cardiac MRI at 24 months, reduced/moderately reduced LVEF (< 50 %) and clinical HF manifestation. Transition to DCM in 18 patients (8.8 %) was defined by the absence of inflammatory myocardial changes on cardiac MRI, the presence of LGE in ≥ 5 LV segments; reduced LVEF (≤ 40 %) and marked LV dilation ($\text{EDVi} \geq 105$ mL/m²) despite optimal medical therapy. Eleven patients (4.4 %) died.

The regression models were appeared as follows:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

where y represents the initial model (recovery, persistence of myocarditis or transition to DCM at 24

months); x_1, \dots, x_n – denote the independent variables (threshold values of parameters identified during the initial assessment); and a_0, \dots, a_n – are the model coefficients.

Table 5 presents the regression model parameters. According to the β -coefficients the following baseline parameters demonstrated a significant contribution to the persistence of myocardial inflammation at 24 months: $\text{EDVi} \geq 105$ mL/m² ($\beta = 0.722$, $p_a = 0.023$); $\text{LVEF} \leq 40$ % ($\beta = 0.798$, $p_a = 0.034$); $\text{GLS} \leq 9.0$ % ($\beta = 0.877$, $p_a = 0.039$); $\text{GCS} \leq 8.0$ % ($\beta = 0.419$, $p_a = 0.043$); presence of NSVT episodes ($\beta = 0.522$, $p_a = 0.023$); total number of affected LV segments ≥ 5 ($\beta = 0.912$, $p_a = 0.013$) and the number of LV segments with inflammatory involvement ≥ 3 ($\beta = 0.460$, $p_a = 0.046$). Predictors of transition to DCM included baseline parameters: $\text{EDVi} \geq 105$ mL/m² ($\beta = 0.697$, $p_a = 0.019$); $\text{LVEF} < 30$ % ($\beta = 0.608$, $p_a = 0.037$); $\text{GLS} \leq 8.0$ % ($\beta = 0.702$, $p_a = 0.030$); $\text{GCS} \leq 7.0$ % ($\beta = 0.531$, $p_a = 0.028$); total number of affected LV segments ≥ 9 ($\beta = 0.921$, $p_a = 0.009$) and the number of LGE-positive LV segments ≥ 5 ($\beta = 0.809$, $p_a = 0.017$). Predictors of recovery at 24 months were: $\text{EDVi} \leq 85$ mL/m² ($\beta = 0.645$, $p_a = 0.041$); $\text{LVEF} \geq 50$ % ($\beta = 0.730$, $p_a = 0.026$); $\text{GLS} \geq 11.0$ % ($\beta = 0.745$, $p_a = 0.008$); $\text{GCS} \geq 12.0$ % ($\beta = 0.498$, $p_a = 0.047$); total number of affected LV segments ≤ 3 ($\beta = 0.699$, $p_a = 0.038$) and the absence of NSVT episodes ($\beta = 0.521$, $p_a = 0.035$) at baseline.

Given the uncertainty in the contemporary international literature and the considerable scientific and clinical interest surrounding patients with AM and intermediate risk our study employed multivariate regression analysis to identify predictors of myocarditis persistence in the 2nd group. The corresponding regression model, with parameters presented in Table 6, was appeared as follows:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

where y represents the model initial (persistence of myocarditis at the 24-month follow-up); x_1, \dots, x_n – denote the independent variables (threshold parameter values identified during the initial evaluation) and a_0, \dots, a_n – are the model coefficients.

Based on the multivariate analysis results the following baseline parameters were identified as predictors of myocarditis persistence at 24 months in intermediate-risk patients: $\text{EDVi} \geq 95$ mL/m² ($\beta = 0.671$, $p_a = 0.019$); $\text{LVEF} < 50$ % ($\beta = 0.863$, $p_a = 0.030$); $\text{GLS} \leq 11.0$ % ($\beta = 0.761$, $p_a = 0.022$); presence of NSVT episodes ($\beta = 0.481$, $p_a = 0.034$); number of LGE-positive LV segments ≥ 2 ($\beta = 0.922$, $p_a = 0.029$) and number of LV segments with inflammatory involvement ≥ 3 ($\beta = 0.851$, $p_a = 0.020$).

In addition, multivariate regression models were developed specifically for combatants with AM to enable early prediction of long-term persistence of frequent SVEB (≥ 1.0 % of total daily heartbeats) and AF

Table 5

Parameters of the multivariate regression models for predicting the clinical course of myocarditis

Factors (Baseline Parameters)	β	S_{β}	α	P_{α}
Predictors of chronic myocarditis persistence				
EDVi \geq 105 mL/m ²	0.722	0.178	5.721	0.023
LVEF \leq 40 %	0.798	0.161	3.412	0.034
GLS \leq 9.0 %	0.877	0.160	2.190	0.039
GCS \leq 8.0 %	0.419	0.158	3.132	0.043
Presence of NSVT paroxysms	0.522	0.168	2.916	0.023
Total number of affected LV segments \geq 5	0.912	0.184	5.007	0.013
LV segments with inflammatory involvement \geq 3	0.412	0.139	0.572	0.032
Predictors of AM transition to DCM				
EDVi \geq 105 mL/m ²	0.697	0.152	2.711	0.019
LVEF $<$ 30 %	0.608	0.177	2.570	0.037
GLS \leq 8.0 %	0.702	0.150	3.299	0.030
GCS \leq 7.0 %	0.531	0.150	2.355	0.028
Total number of affected LV segments \geq 9	0.921	0.191	6.630	0.009
LGE-positive LV segments \geq 5	0.809	0.169	3.988	0.017
Predictors of recovery in patients with AM				
EDVi \leq 85 mL/m ²	0.645	0.149	2.833	0.041
LVEF \geq 50 %	0.730	0.174	3.578	0.026
GLS \geq 11.0 %	0.745	0.177	3.191	0.008
GCS \geq 11.0 %	0.498	0.145	1.987	0.047
Total number of affected LV segments \leq 3	0.699	0.156	2.545	0.038
Absence of NSVT episodes	0.521	0.161	2.718	0.035

Table 6

Parameters of the multivariate regression model predicting myocarditis persistence in patients with intermediate risk

Factors (baseline parameters)	β	S_{β}	α	P_{α}
Predictors of chronic myocarditis persistence				
EDVi \geq 95 mL/m ²	0.671	0.167	1.984	0.019
LVEF $<$ 50 %	0.863	0.181	2.799	0.030
GLS \leq 11.0 %	0.761	0.165	1.290	0.022
Presence of NSVT paroxysms	0.481	0.150	0.934	0.034
LGE-positive LV segments \geq 2	0.922	0.171	2.432	0.029
LV segments with inflammatory involvement \geq 3	0.851	0.170	1.981	0.020

Table 7

Parameters of the multivariate regression models predicting the clinical course of myocarditis in combatants

Factors (baseline parameters)	β	S_{β}	α	P_{α}
Predictors of frequent SVEB persistence				
HADS-A score ≥ 11 points	0.455	0.153	1.109	0.035
HAM-A score ≥ 25 points	0.514	0.168	1.275	0.022
LF/HF ≤ 1.20	0.610	0.138	0.801	0.044
Total number of affected LV segments ≥ 5	0.745	0.171	1.490	0.025
LGE-positive LV segments ≥ 2	0.809	0.173	1.709	0.027
Predictors of persistent AF paroxysms				
EDVi ≥ 105 mL/m ²	0.755	0.164	1.819	0.023
LVEF ≤ 40 %	0.951	0.168	2.654	0.028
HADS-A score ≥ 11 points	0.411	0.138	0.774	0.048
HAM-A score ≥ 25 points	0.498	0.155	1.009	0.045
LF/HF ≤ 1.20	0.547	0.161	1.109	0.027
Total number of affected LV segments ≥ 5	0.981	0.179	2.897	0.006
LGE-positive LV segments ≥ 2	0.880	0.174	2.185	0.026

paroxysms, the parameters are presented in *Table 7*. In general, the regression models were appeared as follows:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

where y represents the model initial (presence of frequent SVEB or AF paroxysms at the 24-month follow-up); x_1, \dots, x_n – denote the independent variables (threshold parameters values identified during the initial evaluation); and a_0, \dots, a_n – the model coefficients.

Thus, in combatants with AM, the following baseline parameters were identified as predictors of the persistence of frequent SVEB at 24 months: HADS-A score ≥ 11 ; HAM-A score ≥ 25 ; LF/HF ratio ≤ 1.20 ; total number of affected LV segments ≥ 5 and ≥ 2 LGE-positive LV segments. Predictors of the persistence of AF paroxysms at 24 months included: LV EDVi ≥ 105 mL/m²; LVEF ≤ 40 %; HADS-A score ≥ 11 ; HAM-A score ≥ 25 ; LF/HF ratio ≤ 1.20 ; total number of affected LV segments ≥ 5 and ≥ 2 LGE-positive LV segments.

DISCUSSION

Despite substantial advances in diagnostic modalities and pharmacotherapy, prognostic assessment in AM remains a highly relevant and challenging clinical issue [15]. Identifying patients at increased risk of adverse cardiovascular events is essential for optimizing follow-up strategies and enabling timely adjust-

ment of therapeutic interventions. A key component of risk stratification is the detection of early prognostic markers that can signal a likelihood of a complicated disease course, facilitate identification of high-risk individuals, and guide the need for intensified surveillance and pharmacotherapy.

We conducted the first study in Ukraine in accordance with the most recent ESC guidelines, incorporating current achievements on the diagnosis and management of patients with myocarditis taking into account stratification by risk profile at initial presentation and evaluate the long-term outcomes with particular attention to those categorized as intermediate risk [1, 16]. A total of 204 patients were assigned to high, intermediate or low risk groups at AM onset. In 2016 D. Sinagra and colleagues proposed a risk-stratification framework for patients with clinically suspected myocarditis, based on three clinical phenotypes – myocarditis with low, intermediate, and high risk. This model was subsequently integrated and further refined in the ESC 2025 recommendations [1, 17]. Each risk category is associated with distinct prognostic implications and requires tailored approaches to patient monitoring.

The results of our study substantially expand current understanding of the spectrum of early prognostic markers associated with the clinical course of myocarditis and may facilitate timely risk stratification in affected patients. To date it has been well established

that reduced LVEF, LV dilation, the presence of LGE on cardiac MRI and ventricular arrhythmias are all associated with a poor prognosis in patients with myocarditis [5, 18, 19]. Our results are consistent with reports from international investigators highlighting the high clinical value of multiparametric risk-assessment tools for predicting adverse outcomes and guiding prognosis in myocarditis [20, 21].

The novelty of our study lies in demonstrating the statistically significant predicting value of the clinical course of myocarditis for LV GLS and GCS, the extent of inflammatory and fibrotic myocardial involvement (LGE), and the total number of affected LV segments. Each of these markers showed a clear association with specific patterns of disease evolution. Our results align with findings reported in other contemporary studies. Speckle-tracking EchoCG plays a key role in the early detection of subclinical myocardial dysfunction and enables quantitative assessment of myocardial deformation, GLS and GCS are highly sensitive markers of early contractile impairment even when LVEF remains preserved [22]. In myocarditis a reduction in GLS reflects inflammatory activity and the extent of myocardial involvement, and its improvement over time correlates with clinical recovery. Incorporating speckle-tracking EchoCG into the comprehensive evaluation of patients with myocarditis enhances the accuracy of risk stratification, facilitates timely detection of relapse or persistent inflammation and supports assessment of therapeutic effectiveness [1]. The extent and temporal evolution of LGE have major prognostic implications in patients with myocarditis. Persistence or progression of LGE beyond the acute phase reflects ongoing inflammation and fibrotic remodeling, which is associated with an increased risk of HF and life-threatening arrhythmias [19, 23]. Evidence from other studies indicates that the combined use of T1/T2 mapping and LGE imaging not only confirms the presence of myocarditis but also allows quantification of the degree of fibro-inflammatory myocardial injury, which directly correlates with clinical prognosis [24, 25]. Modern cardiac MRI is increasingly evolving from a purely diagnostic tool into a powerful instrument for risk stratification, aligning with the principles of personalized cardiology. Follow-up MRI performed at 6–12 months provides essential information on therapeutic response and disease trajectory, underscoring the importance of longitudinal monitoring.

An additional important achievement of our study was the identification of predictors of persistent supraventricular arrhythmias and their association with anxiety symptoms in combatants with AM, a finding of particular relevance under current conditions for guiding timely and individualized treatment strategies.

Anxiety disorders and chronic emotional stress lead to hyperactivation of the sympathetic-adrenal system, reduced HRV, and elevated levels of pro-inflammatory cytokines, creating a milieu that promotes arrhythmogenesis and contributes to the progression of cardiac pathology [26]. Disturbances in autonomic regulation of cardiac function represent one of the key pathophysiological mechanisms underlying the progression of myocarditis and the development of its complications. Exposure to combat-related stress is associated with increased anxiety, sleep disturbances, and signs of post-traumatic maladaptation, which are leading to persistent autonomic cardiac [27]. Chronic sympathetic activation, together with depletion of parasympathetic regulatory capacity, may serve as a pathogenic driver of arrhythmogenic substrate formation, particularly in the presence of inflammatory or fibrotic myocardial involvement.

According to the findings of S. Perek et al. [28], impaired HRV, specifically reduced SDNN, in patients with myocarditis was a significant predictor of adverse clinical outcomes and an increased risk of arrhythmias during 6-month follow-up. When combined with cardiac MRI data, where the presence of LGE reflects the extent of fibrosis and tissue remodelling, HRV serves as a functional risk marker that complements morphological assessment. Previous studies have demonstrated that patients with LGE exhibit markedly higher rates of ventricular arrhythmias and the combination of LGE with a low SDNN value (< 100 ms) increases the predicted risk of sudden cardiac death more than threefold [7, 19]. Thus an integrated assessment that includes evaluation of psychological status, HRV and imaging-derived structural and functional cardiac characteristics in combatants with AM enables the identification of individuals at heightened arrhythmogenic risk. This approach is essential for personalized risk stratification and for optimizing therapeutic management in this vulnerable patient population.

Our results reinforce the value of risk-based stratification in patients with AM as a practical approach for anticipating the clinical course of the disease. The prognostic markers identified in this study enable early detection of individuals at increased risk for adverse outcomes, support timely therapeutic adjustment, and enhance the effectiveness of long-term management. Furthermore our work represents the first Ukrainian study to perform a comparative assessment of structural-functional cardiac parameters, HRV indices and heart rhythm disturbances in combatants in comparison with civilian patients. The analysis underscored the contribution of stress-related factors as triggers for the onset and persistence of arrhythmia with their impact modulated by the psychological profile of the patient.

CONCLUSIONS

1. Predictors of AM persistence over a 24-month follow-up period were identified according to multi-variable regression analysis. Transition to chronic myocarditis was predicted by the following baseline parameters: LV EDVi ≥ 105 mL/m², LVEF ≤ 40 %, GLS ≤ 9.0 %, GCS ≤ 8.0 %, NSVT paroxysms, total number of affected LV segments ≥ 5 and ≥ 3 LV segments with inflammatory lesions. Transition to DCM was associated with an EDVi ≥ 105 mL/m², an LVEF < 30 %, GLS ≤ 8.0 %, GCS ≤ 7.0 %, a total number of affected segments ≥ 9 and ≥ 5 segments with LGE. Predictors of recovery included EDVi ≤ 85 mL/m², LVEF ≥ 50 %, GLS ≥ 11.0 %, GCS ≥ 12.0 %, a total of ≤ 3 affected LV segments and the absence of NSVT paroxysms during the initial assessment.

2. Current approaches to prognostic stratification of the clinical course of myocarditis in patients at inter-

mediate risk were refined, and predictors of long-term disease persistence over a 24-month period were identified: EDVi ≥ 95 mL/m²; LV ejection fraction (LVEF) < 50 %; LV global longitudinal systolic strain ≤ 11.0 %; the presence of paroxysms of non-sustained ventricular tachycardia; the presence of late gadolinium enhancement in ≥ 2 LV segments; and inflammatory changes detected in ≥ 3 LV segments, as assessed at the initial examination.

3. In combatants with myocarditis predictors of persistence of frequent SVEB and AF paroxysms at 24 months of follow-up were identified. These included anxiety scores ≥ 11 points on the HADS-A and ≥ 25 points on the HAM-A; LF/HF ratio ≤ 1.20 ; a total number of affected LV segments ≥ 5 ; and the presence of LGE in ≥ 2 LV segments, at the baseline examination. Additional predictors for AF paroxysm persistence included LVEDVi ≥ 105 mL/m² and LVEF ≤ 40 %.

There is no conflict of interest.

Author contributions: concept and study design – E.N., S.Ch.; data collection – R.K., A.K., O.D., I.T., V.N.; statistical analysis – S.Ch., R.K., A.K., I.T., V.N.; manuscript drafting – E.N., S.Ch., R.K.; manuscript revision – E.N., S.Ch.

References

- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J*. 2025;00:1-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>
- Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.007>
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489>
- Grossman SM, Pravda NS, Orvin K, Hamdan A, Vaturi M, Bengal T, Kornowski R, Weissler-Snir A. Characterization and long-term outcomes of patients with myocarditis: a retrospective observational study. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2021 Mar;17(1):60-7. <https://doi.org/10.5114/aic.2021.104770>
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Comparison of original and 2018 Lake Louise criteria for diagnosis of acute myocarditis. *Radiol Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(3): e190010. <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190010>
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24):3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- Gräni C, Eichhorn C, Büre L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *JACC*. 2017; 70(16):1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kyrychenko RM. Diahnostyka ta likuvannia miokardytu. Rekomendatsii Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2021;28(3):67-88. Ukraine. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>
- Cheng Z, Li-Sha G, Yue-Chun L. Autonomic nervous system in viral myocarditis: Pathophysiology and therapy. *Curr Pharm Des*. 2016;22:485-98. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151222160810>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:605-19. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez041>
- Christensen AV, Dixon JK, Juel K, Ekholm O, Rasmussen TB, Borregaard B, et al. Psychometric properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cardiac disease: results from the DenHeart survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:9. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1264-0>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by

- the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
14. Nesukay EG, Cherniuk SV, Talaieva TV, Kirichenko RM, Slyvna AB, Titov IYu, Adaricheva ZhG, Nesukai VG. Diagnostika ta medikamentozna korektsiya trivogi u patsiyentiv iz sertsevo-sudinnimi zahvoryuvannyami: dosvid odnogo tsentru. *Ukr Med Chasopys*. 2025;4(170):IV-V:73-78 <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.266837>
 15. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
 16. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
 17. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1256-66. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>
 18. Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart rhythm*. 2019;16(5):793-801. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.024>
 19. Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than never! *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1988-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.062>
 20. Ediger DS, Brady WJ, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Myocarditis. *Am J Emerg Med*. 2024 Apr;78:81-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.01.007>
 21. Di Lisi D, Madaudo C, Macaione F, Scelfo D, Alaimo C, Gargano M, Marotta A, Giardina O, Novo G. Myocarditis prognostic score: a new risk assessment tool in patients with myocarditis. *Eur Heart J*. 2024 Oct;45(Suppl 1):ehae666.159. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.159>
 22. Thomas JD, Edvardsen T, Abraham T, Appadurai V, Badano L, et al. Clinical Applications of Strain Echocardiography: A Clinical Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration With the European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025 Aug 26:S0894-7317(25)00395-5. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.07.007>
 23. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):250-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>
 24. Habib G, Lurz P, Puntmann VO. Cardiac magnetic resonance in inflammatory heart disease: current applications and future perspectives. *Heart Fail Rev*. 2024;29(5):1321-35. <https://doi.org/10.1007/s44326-024-00026-x>
 25. Verma M, Kumar A, Thakur AK, Singh R, Kadiwar M, Prasad R, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance parametric mapping as per modified Lake Louise Criteria in acute myocarditis. *Indian Heart J*. 2025;77(1):14-21. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.01.004>
 26. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatr Rep*. 2016;18(11):101. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5>
 27. Pavlova I, Graf-Vlachy L, Petrytsa P, Wang S, Zhang SX. Early evidence on the mental health of Ukrainian civilian and professional combatants during the Russian invasion. *Eur Psychiatr*. 2022;65(1):79. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2335>
 28. Perek S, Nussinovitch T, Cohen R, Gidron Y, Raz Pasteur A. Ultra-shortheart rate variability predicts clinical outcomes in patients with a clinical presentation consistent with myocarditis. *J Clin Med*. 2023;12:89. <https://doi.org/10.3390/jcm12010089>

Характеристика та прогнозування перебігу гострого міокардиту в пацієнтів в умовах воєнного стану в Україні: результати довгострокового спостереження

О.Г. Несукай¹, Р.М. Кириченко¹, А.С. Козлюк¹, Є.Ю. Тітов¹, О.В. Дмитриченко¹, В.Г. Несукай², С.В. Чернюк¹

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

² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 8»

Мета роботи – дослідити перебіг міокардиту в пацієнтів, зокрема військовослужбовців, з різними профілями ризику та визначити прогностичні чинники несприятливих наслідків протягом 24 місяців спостереження в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи. Обстежено 204 пацієнти (134 чоловіки та 70 жінок) з гострим міокардитом (ГМ), серед них було 90 військовослужбовців. Вік пацієнтів становив у середньому (38,2±8,6) року. Пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-шу становили 80 осіб з високим ризиком, які мали виявлену *de novo* знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) – ≤ 40 %, прояви серцевої недостатності та розповсюджене відстрочене контрастування при магнітно-резонансній томографії (МРТ) серця; 2-гу – 64 хворих з помірним ризиком з помірно зниженою ФВ ЛШ (41–49 %) та ураженням ≥ 2 сегментів ЛШ при МРТ серця; 3-тю – 60 пацієнтів з низьким ризиком із ФВ ЛШ ≥ 50 % та ураженням < 2 сегментів ЛШ при МРТ серця. Всім пацієнтам проводили ехокардіографію зі спекл-трекінг методи-

кою, добове моніторування ЕКГ з аналізом порушень серцевого ритму та варіабельності ритму серця, МРТ серця з відстроченим контрастуванням. Обстеження виконували в дебюті ГМ, через 12 та 24 міс спостереження.

Результати та обговорення. Встановлено предиктори персистенції міокардиту протягом 24 міс: індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ ≥ 105 мл/м²; величина ФВ ЛШ ≤ 40 %; показник поздовжньої глобальної деформації ЛШ $\leq 9,0$ %; показник циркулярної глобальної деформації ЛШ $\leq 8,0$ %; наявність пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії; загальна кількість уражених сегментів ЛШ ≥ 5 та кількість сегментів ЛШ із наявністю запальних змін ≥ 3 , визначені на початку ГМ. Предикторами трансформації захворювання в дилатаційну кардіоміопатію були: індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ ≥ 105 мл/м²; ФВ ЛШ < 30 %; показник поздовжньої глобальної деформації ЛШ $\leq 8,0$ %; показник циркулярної глобальної деформації ЛШ $\leq 7,0$ %; загальна кількість уражених сегментів ЛШ ≥ 9 , а також кількість сегментів ЛШ із наявністю відстроченого контрастування ≥ 5 . Предикторами одужання через 24 міс були: індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ ≤ 85 мл/м²; ФВ ЛШ ≥ 50 %; показник поздовжньої глобальної деформації ЛШ $\geq 11,0$ %; показник циркулярної глобальної деформації ЛШ $\geq 12,0$ %; загальна кількість уражених сегментів ЛШ ≤ 3 , а також відсутність пароксизмів шлуночкової тахікардії при ініціальному обстеженні. У військовослужбовців з міокардитом встановлено предиктори персистенції частоті надшлуночкової екстрасистолії та пароксизмів фібриляції передсердь через 24 міс спостереження: наявність ≥ 11 балів тривоги за шкалою HADS-A та ≥ 25 балів за шкалою HAM-A, співвідношення LF/HF $\leq 1,20$, загальна кількість уражених сегментів ЛШ ≥ 5 , кількість сегментів ЛШ із наявністю відстроченого контрастування ≥ 2 , визначені при ініціальному обстеженні; додатковими предикторами персистенції пароксизмів фібриляції передсердь також були: індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ ≥ 105 мл/м², фракція викиду ЛШ ≤ 40 %.

Висновки. За результатами проведених досліджень удосконалено сучасні підходи до прогнозування перебігу міокардиту різного ризику і встановлено предиктори одужання, довготривалої персистенції захворювання та його трансформації в дилатаційну кардіоміопатію. У військовослужбовців з міокардитом встановлено предиктори персистенції частоті надшлуночкової екстрасистолії і пароксизмів фібриляції передсердь через 24 міс спостереження та виявлено зв'язок цих аритмій з наявністю тривоги і порушенням варіабельності ритму серця.

Ключові слова: міокардит, дисфункція лівого шлуночка, аритмії, візуалізація, варіабельність ритму серця, прогноз, дилатаційна кардіоміопатія, військовослужбовці

UDC 616.12-008.331.1-06:616.12-005.4:616.12-008.318.4:612.12:577.112.2

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.5059>

Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole

Yu.Yu. Masliuk, V.P. Ivanov, O.I. Afanasiuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The aim of the work – to investigate the content of galectin-3 in blood plasma in patients with hypertension stage III and its changes in the presence of comorbid chronic coronary artery disease and frequent ventricular extrasystole.

Materials and methods. We examined 120 people, including 34 (28.3 %) women and 86 (71.7 %) men, with an average age of 57.3 ± 0.9 years, with hypertension (HD) stage III with/without comorbidity of chronic coronary disease (CHD) and frequent ventricular extrasystole (VE). All patients undergone echocardiography, Holter monitoring of electrocardiograms, stress tests and/or coronary ventriculography. Considering the presence or absence of comorbid CHD and frequent VE, four groups of patients were identified: 1st (n=30) – patients with HD without concomitant CHD and VE, 2nd (n=30) – patients with HD and frequent VE, 3rd (n=30) – patients with HD and concomitant CHD, 4th (n=30) – patients with HD and concomitant CHD and frequent VE. The content of galectin-3 in EDTA blood plasma was determined by immunoenzymatic method using a commercial kit «Human GAL3 (Galectin 3) ELISA Kit» («Elabscience iotechnology Inc.», USA). Statistical analysis of the study results was performed using methods of variational statistics with Microsoft Excel (2019) and Statistica 12.0 (Statsoft, USA).

Results. It was determined that in patients with HD stage III with and without concomitant CHD and frequent VE (n=120), the mean plasma galectin-3 level was 2.54 ± 1.12 ng/ml (median value – 2.47; interquartile range – 1.67 and 3.27 ng/ml). The rounded median value of the indicator was used to identify uniform groups with relatively low and relatively high galectin-3 content (hereinafter referred to as RLC and RHC, respectively). The RLC of galectin-3 for the examined sample was ≤ 2.5 and the RHC was > 2.5 ng/ml, respectively. Significantly higher plasma galectin-3 levels (3.41 ng/mL) were found in the group with HD and concomitant CHD and VE, and the lowest (1.74 ng/mL) in patients with HD without concomitant CHD and VE.

Conclusions. Increased plasma galectin-3 concentration is associated with older age and male gender, the presence of alimentary-constitutional obesity, concomitant CHD and frequent VE, and the use of 3 and 4 antihypertensive drugs compared to 2, and in cases of use of thiazide/thiazide-like diuretics, antiplatelet drugs, and statins.

Key words: galectin-3, hypertension, chronic coronary disease, ventricular extrasystole

Маслюк Юлія Юріївна, асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
ORCID ID: 0000-0002-8006-5888
E-mail: suskovskaaulia@gmail.com

Стаття надійшла: 22.12.2025

Прийнята після рецензування: 20.02.2026

Опублікована: 27.02.2026

© Ю.Ю. Маслюк, В.П. Іванов, О.І. Афанасюк, 2026

Masliuk Yuliya Yu., PhD Applicant, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-8006-5888
E-mail: suskovskaaulia@gmail.com

Received: 22.12.2025

Accepted after review: 20.02.2026

Published: 27.02.2026

© Yu.Yu. Masliuk, V.P. Ivanov, O.I. Afanasiuk, 2026

Biomarkers are molecules that indicate biological processes and are obtained from peripheral blood. They are used in cardiology to diagnose and evaluate the treatment of cardiovascular diseases (CVD). There are biomarkers that have been extensively studied, such as NT-proBNP or troponins, and others that are newer and have not yet been sufficiently studied, such as galectin-3 [1].

Galectin-3 is involved in the development and progression of many CVDs [2], including hypertensive disease (HD) [3], ischaemic heart disease (IHD) [4], acute cerebrovascular accident [5], myocardial infarction [6], atrial fibrillation [7], myocarditis [8], and heart failure (HF) [9].

Galectin-3 is a pro-inflammatory cytokine associated with atherosclerosis and, accordingly, adverse cardiovascular outcomes [10]. Galectin-3 is expressed by macrophages and participates in the progression of myocardial fibrosis, which is a common autopsy finding in individuals with sudden cardiac death [11].

Anti-galectin-3 therapy may be promising in reducing myocardial fibrosis in CVD and the risk of sudden cardiac death. Clinical studies are investigating the therapeutic efficacy and safety of such therapy [12].

Our study aims to determine the content of galectin-3, its clinical, diagnostic and prognostic significance in patients with HD stage III and its changes in the presence of concomitant chronic coronary artery disease (CHD) and frequent ventricular extrasystole (VE), as well as various clinical indicators.

The aim – to investigate the content of galectin-3 in blood plasma in patients with HD stage III and its changes in the presence of comorbid chronic coronary artery disease and frequent VE, as well as various clinical indicators.

MATERIALS AND METHODS

We examined 120 people, including 34 (28.3 %) women and 86 (71.7 %) men, with an average age of 57.3 ± 0.9 years, with HD stage III with/without comorbidity of CHD and frequent VE.

Table 1 lists the criteria for including patients in the study.

The exclusion criteria for patients in the study were: 1) patients younger than 30 and older than 75 years of age; 2) stage I and II hypertension, symptomatic arterial hypertension; 3) acute forms of coronary artery disease (unstable angina, acute myocardial infarction), previous myocardial infarction, and stable angina pectoris of FC IV; 4) cardiopathies, acute or previous myocarditis, clinically significant congenital and acquired heart defects; 5) second- and third-degree sinoatrial and atrioventricular block, left bundle branch block, implanted or requiring implan-

Table 1

Criteria for including patients in the study

No.	Clinical criteria
1	Patients aged 30 to 75 years
2	Stage III HD
3	Concomitant CHD (optional inclusion criterion), which included only one clinical variant – exertional angina pectoris II–III FC
4	Symptomatic frequent VE (optional inclusion criterion) (> 30 episodes of extrasystole per hour of study)
5	Stage C of HF according to the Heart Failure Society of America, with preserved ejection fraction (> 50 % according to echocardiography), II–III FC according to the New York Heart Association (NYHA), and stage 1 according to M.D. Strazhesko and V.H. Vasilenko
6	Glomerular filtration rate ≥ 30 ml/min/1.73 ml
7	Informed consent of the patient to participate in the study

HD – hypertension; CHD – chronic coronary disease; FC – functional class; HF – heart failure; VE – ventricular extrasystole.

tation of an artificial pacemaker; 6) paroxysmal, persistent, and permanent forms of AF/atrial flutter, paroxysmal supraventricular tachycardia; 7) chronic HF stages A, B, and D according to the Heart Failure Society of America, with an ejection fraction < 50 % according to echocardiography; 8) diabetes mellitus, severe and clinically significant comorbid conditions with organ dysfunction (including end-stage chronic kidney disease), mental disorders, and alcohol abuse; 9) lack of informed consent and unwillingness of the patient to participate in the study.

HD stage III was determined according to the recommendations of the European Society of Hypertension, 2023 [13], as well as the Clinical Protocol for Primary and Specialised Medical Care for Patients with HD, 2024 [14]. Comorbid CHD (optional inclusion criterion) was diagnosed instrumentally using stress tests and/or coronary ventriculography and included only exertional angina of functional classes (FC) II–III according to the recommendations of the European Society of Cardiology, 2024 [15] and the unified clinical protocol ‘Stable ischaemic heart disease’ (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 265 of 16 February 2021) [16]. All patients were diagnosed with arrhythmias using Holter electrocardiogram monitoring (Guideline 00051. Outpatient ECG monitoring) [17]. The study included patients with stages C of HF according to the Heart Failure Society of America, with preserved ejection fraction (> 50 % according to echocardiography) (Recommendations of the ESC, 2023 [18] and the All-

Table 2
Types of antihypertensive therapy prior to patient enrollment in the study

Group of drugs No.	Number of patients (%), n=120
ACE inhibitors	82 (68.3 %)
Angiotensin II receptor blockers	38 (31.7 %)
Beta-blockers	68 (56.7 %)
Thiazide/thiazide-like diuretics	100 (83.3 %)
Lopside diuretics	2 (1.7 %)
Mineralocorticoid receptor antagonists	5 (4.2 %)
Calcium channel blockers	73 (60.8 %)
Antithrombotic drugs	101 (84.2 %)
Statins	98 (81.7 %)

Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine on the diagnosis, treatment and prevention of chronic heart failure, 2024 [19]).

The duration of medical history was as follows: HD – 8.6±6.0, CHD – 4.8±2.6, arrhythmology – 3.5±3.0 years, respectively.

Considering the presence or absence of comorbid CHD and frequent VE, four groups of patients were identified: 1st (n=30) – patients with HD without concomitant CHD and VE, 2nd (n=30) – patients with HD and frequent VE, 3rd (n=30) – patients with HD and concomitant CHD, 4th (n=30) – patients with HD and concomitant CHD and frequent VE.

Table 2 lists the drugs that the examined patients received for antihypertensive purposes.

At the outpatient stage, 34 (56.7 %) patients with VE used various beta-blockers (nebiolol, carvedilol, betaxolol, bisoprolol) for antiarrhythmic purposes, 22 (36.7 %) patients received propafenone (150–600 mg per day), 8 (13.3 %) received etatsizin (50–150 mg per day), and 4 (10.0 %) received amiodarone (200–600 mg per day). It should be noted that antiarrhythmic drugs were used according to different regimens (both as continuous therapy and as needed therapy). In addition, 8 (13.3 %) patients with VE used a combination of beta-blockers and propafenone for antiarrhythmic purposes, and only 2 (3.3 %) patients used a combination of beta-blockers and etatsizin.

The content of galectin-3 in EDTA blood plasma was determined by immunoenzymatic method using a commercial kit «Human GAL3 (Galectin 3) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The coefficient of variation was < 10 %, the analytical sensi-

tivity of the method was 0.1 ng/ml galectin-3, and the detection range was 0.16–10 ng/ml galectin-3.

Statistical analysis of the study results was performed using methods of variational statistics with Microsoft Excel (2019) and Statistica 12.0 (Statsoft, USA). Values are presented as n (%) – absolute number (percentage) and $M \pm \sigma$ – mean value \pm standard deviation of the mean. Given the large number of comparisons, the results are descriptive in nature; C.E. Bonferroni correction was not applied (due to the exploratory nature of the study). The intergroup reliability of the results was calculated using variance analysis – one-way ANOVA and LSD test (4 groups of 30 people) and between quantitative values was calculated using the t-test (2 groups of 60 people), between relative values (%) – using the χ^2 criterion for independent samples. Using the method of variational statistics, it was determined that the content of galectin-3 in plasma in the general cohort of patients (n=120) was within the range of 0.38–5.37 (mean value – 2.54±1.12 ng/ml). According to the W-test, the Shapiro – Wilk criterion was calculated ($W=0.99$, $p=0.31$), confirming the normal distribution of galectin-3 values in the total sample. Confirmation of the hypothesis of normal distribution also necessitated the use of parametric methods of statistical analysis in relation to this indicator and the presentation of its value as the mean (M) and σ – standard deviation from the mean ($M \pm \sigma$). The median of the indicator was 2.47 (rounded value – 2.5), the interquartile range – 1.67 and 3.27 ng/ml, respectively. The rounded median value of the indicator was used to identify uniform groups with relatively low and relatively high galectin-3 content (hereinafter referred to as RLC and RHC, respectively). Thus, the RLC of galectin-3 for the examined sample was ≤ 2.5 and the RHC was > 2.5 ng/ml, respectively.

The research protocol was developed in accordance with the ethical standards of the 1975 Helsinki Declaration and its 1983 revision and was approved by the local ethics committee of the M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University (Protocol No. 8 of 5 October 2017).

RESULTS AND DISCUSSION

Variation statistics were used to determine that the plasma galectin-3 content in the total cohort of patients (n=120) ranged from 0.38 to 5.37 (mean value – 2.54±1.12 ng/ml). According to the W-test, the calculated criterion Shapiro – Wilk ($W=0.99$, $p=0.31$), which confirms the normal distribution of galectin-3 values in the total sample. Confirmation of the hypothesis of normal distribution also necessitated the use of parametric methods of statistical analysis in relation to this indicator and the presentation of its value as the mean

(M) and σ – standard deviation from the mean ($M \pm \sigma$). The median of the indicator was 2.47 (rounded value – 2.5), interquartile range – 1.67 and 3.27 ng/ml, respectively. The rounded median value of the indicator was used to identify uniform groups with relatively low and relatively high galectin-3 content (hereinafter referred to as RLC and RHC, respectively). Thus, the RLC of galectin-3 for the examined sample was ≤ 2.5 and the RHC was > 2.5 ng/ml, respectively.

The results of the study show that in 50 % of patients, the plasma galectin-3 content was within the range of 1.67–3.27 ng/ml, in 25 % of patients it was below 1.67 ng/ml, while in the remaining 25 % it exceeded 3.27 ng/ml.

Analysis of galectin-3 level variation in different clinical groups (Figure 1) shows that its plasma content increased from group to group and reached its maximum value in the 4th clinical group. A significant increase in galectin-3 content in plasma was observed in patients in the 3rd and 4th groups compared to the 1st group (2.72 and 3.41 vs. 1.74 ng/ml, $p=0.0008$ and 0.0001 , respectively), and in patients in the 4th group compared to the 2nd and 3rd groups (3.41 vs. 2.30 and 2.72 ng/ml, $p=0.0002$ and 0.03 , respectively). Thus, the highest concentration of galectin-3 in plasma (3.41 ng/ml) was found in patients with HD and concomitant CHD and frequent VE, while the lowest (1.74 ng/ml) was found in patients with HD. This pattern is also confirmed by further analysis, the results of which are shown in Figure 2.

Figure 2 shows that RLC of galectin-3 (≤ 2.5 ng/ml) was significantly more common in group 1, which is statistically significant in relation to all other groups (83.3 % vs. 50.0 %, 46.7 % and 26.7 %, $p=0.006$, 0.003 and <0.0001 , respectively). In addition, in the second group, compared with the fourth group, a higher percentage of cases with RLC marker levels was recorded, which tended to be statistically significant (50.0 % vs. 26.7 %, $p=0.06$).

The results of the study indicate that in patients with HD in the absence of concomitant CHD and frequent VE, a level of galectin-3 ≤ 2.5 ng/ml is determined significantly more often compared to other groups.

One study has determined that galectin-3 levels in blood serum were higher in patients with CHD compared to patients without CHD (9.07 ± 3.76 ng/ml versus 5.65 ± 1.69 ng/ml, $p < 0.001$) [3]. Serum galectin-3 levels were also significantly higher in the group of patients with IHD than in the group without IHD (3.89 (0.16–63.67) vs. 2.07 (0.23–9.38) ng/ml, $p < 0.001$) [20].

Elevated levels of gal-3 activate fibroblasts and exacerbate myocardial fibrosis, which contributes to the development of ventricular arrhythmias, including unstable ventricular tachycardia. Thus, in patients with HF of both ischemic and non-ischemic origin who underwent implantation of a cardioverter-defibrillator, an increase in galectin-3 concentration predicted the development of further ventricular arrhythmias re-

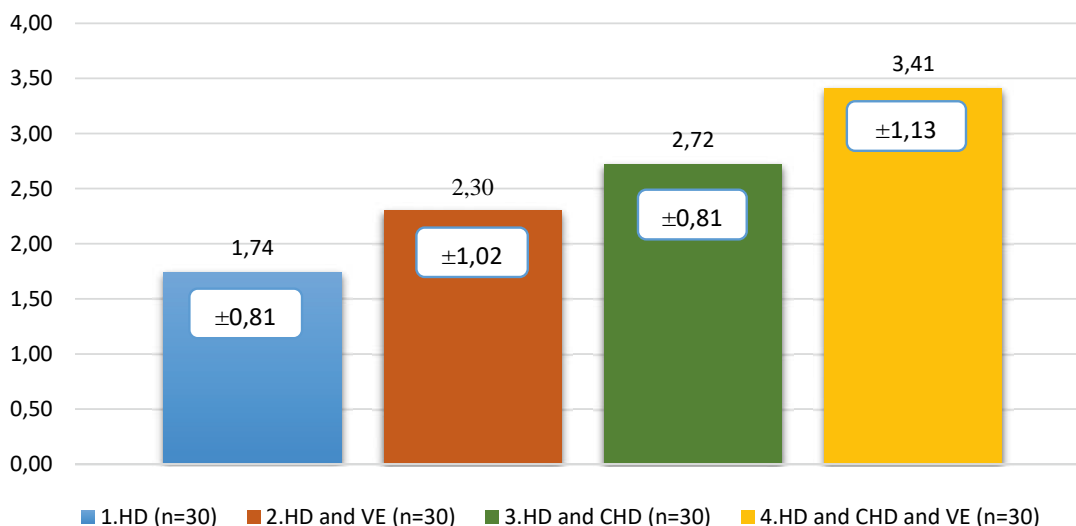


Figure 1. Variations in galectin-3 content (in ng/ml) in patients from different clinical groups (represented by $M \pm \sigma$). Intergroup reliability of results was calculated using one-way ANOVA and LSD test: $p_{1-2}=0.11$; $p_{1-3}=0.0008$; $p_{1-4}=0.0001$; $p_{2-3}=0.32$; $p_{2-4}=0.0002$; $p_{3-4}=0.03$. HD – hypertension; CHD – chronic coronary disease; VE – ventricular extrasystole.

ardless of the presence of previous ventricular arrhythmias in the medical history [21].

In a study by E. Moric-Janiszewska et al. [22], the level of galectin-3 in children with idiopathic supraventricular and ventricular arrhythmias did not differ from that in healthy children. No correlation was found between the concentration of galectin-3 and the age and sex of the children examined. A study by R. Pietrzak et al. [23] showed that adolescents with ventricular arrhythmias had higher galectin-3 levels than their healthy peers.

Table 3 shows the analysis of the dependence of galectin-3 levels on various clinical characteristics. It was observed that in young patients, the average marker content was significantly lower compared to middle-aged patients (1.99 vs. 2.70 ng/mL, $p=0.03$) and slightly lower (with a tendency toward significance) compared to elderly patients (1.99 vs. 2.55 ng/mL, $p=0.09$). At the same time, a significantly higher galectin-3 content was determined in men compared to women (2.68 vs. 2.20 ng/ml, $p=0.03$). Therefore, it is reasonable to assume that young age and female gender are associated with lower plasma galectin-3 content.

A correlation between galectin-3 levels in blood plasma and body mass index was also found. It was determined that in patients with constitutional obesity, the marker level is significantly higher compared to patients with normal weight (3.36 vs. 1.35 ng/ml, $p<0.0001$) and overweight (3.36 vs. 1.84 ng/ml, $p<0.0001$). At the same time, in patients with excess weight, the galectin-3 content is higher than in patients with normal weight, which tends to be reliable (1.84 vs. 1.35 ng/ml, $p=0.06$).

The data in Table 3 show a significantly higher galectin-3 content in groups with comorbid CHD (3.07 vs. 2.02 ng/ml, $p<0.0001$), in patients with HF and HFSA stage C (2.88 vs. 1.94 ng/ml, $p<0.0001$) and in patients with frequent VE (3.07 vs. 2.02 ng/ml, $p<0.0001$).

Somewhat illogical was the higher level of galectin-3 in patients with mild compared to moderate HD (2.84 vs. 2.31 ng/ml, $p=0.05$) and with a shorter history of arrhythmia (1–5 years compared to > 5 years), although this tended to be statistically significant (3.00 vs. 2.34 ng/ml, $p=0.06$).

The results regarding the association between galectin-3 levels and the nature of outpatient antihypertensive treatment in the general cohort of patients were unexpected. Thus, the mediator content was higher in patients who used 3 and 4 antihypertensive drugs compared to 2 (2.67 and 2.89 vs. 1.92 ng, $p=0.007$ and 0.01, respectively). While patients who did not use angiotensin-converting enzyme inhibitors tended to have increased plasma galectin-3 levels, (2.81 vs. 2.42 ng/ml, $p=0.08$), patients who used sartans did not show any significant difference in hormone levels. (2.83 vs. 2.41 ng/ml, $p=0.05$). In addition, plasma galectin-3 levels were significantly higher in patients receiving thiazide/thiazide-like diuretics (2.72 vs. 1.73 ng/ml, $p=0.0002$), antiplatelet drugs (2.65 vs. 1.97 ng/ml, $p=0.01$) and statins (2.68 vs. 1.96 ng/ml, $p=0.006$).

Galectin-3 may serve as a marker of statin therapy efficacy in patients with systolic HF of ischemic etiology [24]. According to the CORONA study, low galectin-3 levels (< 19 ng/mL) were associated with high efficacy of rosuvastatin [25].

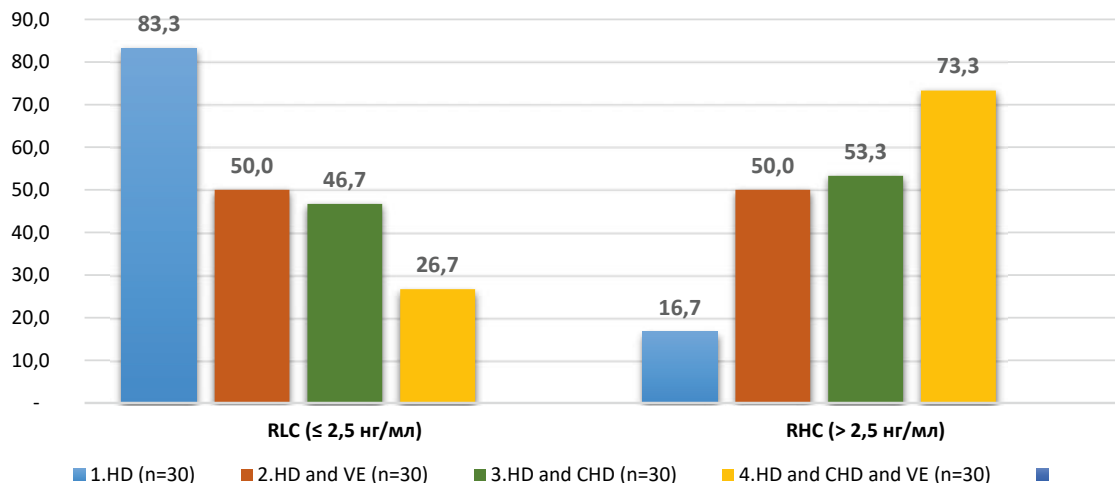


Figure 2. Distribution of galectin-3 levels in different clinical groups (in %). Intergroup reliability of results was calculated using the χ^2 criterion for independent samples: $p_{1-2}=0.006$; $p_{1-3}=0.003$; $p_{1-4}<0.0001$; $p_{2-3}=0.80$; $p_{2-4}=0.06$; $p_{3-4}=0.11$. RLC and RHC – relatively low and relatively high galectin-3 levels, respectively; HD – hypertension; CHD – chronic heart disease; VE – ventricular extrasystole.

Table 3
Galectin-3 content (in ng/ml) in the total cohort of patients depending on various clinical indicators

Clinical characteristics	Number of patients	Median (ng/ml)	$\pm\sigma$
Gender			
1. Women	34	2.20	0.94
2. Men	86	2.68	1.16
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.03$	
WHO age classifications			
1. Young age (up to 44 years)	15	1.99	1.01
2. Middle age (45–59 years)	54	2.70	1.15
3. Old age (60–74 years)	51	2.55	1.09
$P_{\text{One-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.03; p_{1-3}=0.09; p_{2-3}=0.48$	
BMI			
1. Normal body weight (BMI 20.0–25.0 kg/m ²)	11	1.35	0.68
2. Overweight (BMI 25.0–30.0 kg/m ²)	50	1.84	0.65
3. Constitutional-alimentary obesity (BMI > 30.0 kg/ml)	59	3.36	0.88
$P_{\text{One-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.06; p_{1-3}<0.0001; p_{2-3}<0.0001$	
Haemodynamic variants of hypertension			
1. Systolic-diastolic hypertension	108	2.56	1.11
2. Isolated systolic hypertension	9	2.59	1.34
3. Isolated diastolic hypertension	3	1.96	1.15
$P_{\text{One-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.93; p_{1-3}=0.37; p_{2-3}=0.40$	
Duration of hypertensive history			
1. Up to 10 years	73	2.50	1.11
2. From 10 to 15 years	29	2.64	1.27
3. More than 15 years	18	2.56	0.98
$P_{\text{One-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.59; p_{1-3}=0.86; p_{2-3}=1.81$	
Duration of arrhythmological history in years			
1. 1-5 years	46	3.00	1.20
2. > 5 years	14	2.34	1.12
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.06$	
Concomitant CHD present/absent			
1. CHD present	60	3.07	1.03
2. CHD absent	60	2.02	0.96
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}<0.0001$	
FC of angina pectoris			
1. FC II	25	3.22	0.87
2. FC III	35	2.95	1.14
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.32$	
Presence of frequent VE			
1. Frequent VE present	60	3.07	1.03
2. Frequent VE absent	60	2.02	0.96
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}<0.0001$	

Table 3. Continued

Option VE			
1. Allorhythmia	12	3.56	1.00
2. Episodic VE	48	3.00	1.03
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.18$	
Use of specific classes of antihypertensive drugs			
1. ACE inhibitors were used	82	2.42	1.09
2. No ACE inhibitors were used	38	2.81	1.17
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.08$	
1. Sartans were used	38	2.83	1.08
2. No Sartans were used	82	2.41	1.17
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.05$	
1. Beta-blockers were used	68	2.62	1.11
2. No Beta-blockers were used	52	2.45	1.14
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.40$	
1. Thiazide/thiazide-like diuretics were used	100	2.72	1.08
2. No Thiazide/thiazide-like diuretics were used	20	1.73	0.95
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.0002$	
1. CC blockers were used	73	2.51	1.11
2. No CC blockers were used	47	2.59	1.14
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.71$	
1. Antiplatelet drugs were used	101	2.65	1.09
2. No Antiplatelet drugs were used	19	1.97	1.13
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.01$	
1. Statins were used	98	2.68	1.10
2. No Statins were used	22	1.96	1.04
$P_{t\text{-test}}$		$p_{1-2}=0.006$	
Number of antihypertensive drugs received by patients at the outpatient stage			
1. 2 drugs	20	1.92	1.11
2. 3 drugs	82	2.67	1.10
3. 4 drugs	13	2.89	1.19
4. > 4 drugs	5	2.14	0.42
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.007; p_{1-3}=0.01; p_{1-4}=0.89; p_{2-3}=0.49; p_{2-4}=0.32; p_{3-4}=0.22$	
The effectiveness of antihypertensive treatment at the outpatient stage			
1. Controlled hypertension	32	2.38	1.23
2. Uncontrolled hypertension	68	2.62	0.99
3. Untreated	20	2.57	1.38
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$		$p_{1-2}=0.32; p_{1-3}=0.53; p_{2-3}=0.88$	

The intergroup reliability of results between quantitative values was calculated using the t-test, between relative values (%) – using the χ^2 criterion for independent samples. BMI – body mass index; HD – hypertension; CHD – chronic coronary disease; FC – functional class; VE – ventricular extrasystole; ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; CC – calcium channels.

CONCLUSIONS

It was determined that in patients with HD stage III with and without concomitant CHD and frequent VE (n=120), the mean plasma galectin-3 level was 2.54 ± 1.12 ng/ml (median value – 2.47; interquartile range – 1.67 and 3.27 ng/ml).

It has been proven that a significantly higher content of galectin-3 in plasma (3.41 ng/ml) is determined

in the group with HD and concomitant CHD and VE, and the lowest (1.74 ng/ml) – in patients with HD without concomitant CHD and VE.

An increase in plasma galectin-3 concentration is associated with older age and male gender, the presence of alimentary-constitutional obesity, concomitant CHD and frequent VE, when using 3 and 4 antihypertensive drugs compared to 2, when using sartans, thiazide/thiazide-like diuretics, antiplatelet drugs, and statins.

There is no conflict of interest.

Authors' contributions: research concept and design, final approval of the article – V.I.; data collection, article writing – Yu.M.; data analysis and interpretation – Yu.M., V.I.; article editing – O.A.

References

- Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, Saez-Maleta R, Perez-Rivera JA. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review. *Biomolecules*. 2021 Aug 7;11(8):1167. <https://doi.org/10.3390/biom11081167>
- Seropian IM, Cassaglia P, Miksztovcz V, González GE. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Front Physiol*. 2023 Dec 18;14:1304735. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1304735>
- Yao Y, Shen D, Chen R, Ying C, Wang C, Guo J, Zhang G. Galectin-3 Predicts Left Ventricular Remodeling of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Jun;18(6):506-11. <https://doi.org/10.1111/jch.12757>
- Hu HL, Wang YY, Jing DT, Zhu F. Galectin-3 as a Novel Biomarker of Predicting Prognosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2024 Jul;75(6):598-9. <https://doi.org/10.1177/00033197231190513>
- Zhuang JJ, Zhou L, Zheng YH, Ding YS. The serum galectin-3 levels are associated with the severity and prognosis of ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2021 Mar 3;13(5):7454-64. <https://doi.org/10.18632/aging.202610>
- Mitić B, Jovanović A, Nikolić VN, Stokanović D, Andrejić OM, Vučić RM, Pavlović M, Ignjatović A, Momčilović S. Trend of Galectin-3 Levels in Patients with Non-ST-Elevation and ST-Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 14;58(2):286. <https://doi.org/10.3390/medicina58020286>
- Procyk G, Czapla A, Jałocha K, Ty mińska A, Grabowski M, Gąsecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023 Dec;101(12):1481-92. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02378-5>
- Cui X, Song J, Liu P, Chen Z. Analysis of the Clinical Value of Galectin-3 and Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Levels in the Diagnosis and Prognosis of Viral Myocarditis in Children. *Int Heart J*. 2025;66(4):570-6. <https://doi.org/10.1536/ihj.24-781>
- Zaborska B, Sikora-Frać M, Smarż K, Pilichowska-Paszkiel E, Budaj A, Sitkiewicz D, Sygitowicz G. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 23;24(17):13111. <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>
- Onea HL, Homorodean C, Lazar FL, Negrea MO, Calin T, Bitea IC, Teodoru M, Nechita VI, Olteanu AL, Olinic DM. Galectin-3 Reflects Systemic Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jul 30;61(8):1388. <https://doi.org/10.3390/medicina61081388>
- Sherpa MD, Sonkawade SD, Jonnala V, Pokharel S, Khazaeli M, Yatsynovich Y, Kalot MA, Weil BR, Cauty JM Jr, Sharma UC. Galectin-3 Is Associated with Cardiac Fibrosis and an Increased Risk of Sudden Death. *Cells*. 2023 Apr 23;12(9):1218. <https://doi.org/10.3390/cells12091218>
- Buliga-Finis ON, Ouatu A, Tanase DM, Badescu MC, Dima N, Gosav EM, Popescu D, Rezus C. The Role of Galectin-3 as a Biomarker in the Cardio-Renal-Metabolic Pathology Axis. *J Clin Med*. 2025 Aug 27;14(17):6071. <https://doi.org/10.3390/jcm14176071>
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrum M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Jćrai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
- Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 12.09.2024 № 1581 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo protokolu pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Hipertonichna khvoroba (arterialna hipertenzija)». Ukrainian. <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervynnoi-ta-specializovanoi-medichnoi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya>
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA,

- Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
16. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 16 liutoho 2021 roku № 265 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo protokolu medychnoi dopomohy «Stabilna ishemična khvoroba sertsia». Ukrainian. <https://moz.gov.ua/uk/moz-zatverdilo-unifikovaniy-protokol-stabilna-ishemichna-hvoroba-sercja#1>
 17. Nastanova 00051. Ambulatorne monitoruvannia EKH. Ukrainian. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?d=ebm00051&format=pdf>
 18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
 19. Rekomendatsii Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky khronichnoi sertsevoi nedostatnosti, 2024. Ukrainian. <https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Rekomendatsii-KHSN-A6-1.pdf>
 20. Li M, Guo K, Huang X, Feng L, Yuan Y, Li J, Lao Y, Guo Z. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 7;9:818162. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.818162>
 21. Makimoto H, Müller P, Denise K, Clasen L, Lin T, Angendohr S, Schmidt J, Brinkmeyer C, Kelm M, Bejinaru A. Clinical Impact of Circulating Galectin-3 on Ventricular Arrhythmias and Heart Failure Hospitalization Independent of Prior Ventricular Arrhythmic Events in Patients with Implantable Cardioverter-defibrillators. *Intern Med*. 2022;61(7):969-77. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7886-21>
 22. Moric-Janiszewska E, Wawszczyk J, Morka A, Kapral M. Usefulness of Galectin-3 as a Biochemical Marker to Detect Ventricular and Supraventricular Arrhythmias in Children. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Oct 10;46(10):11270-81. <https://doi.org/10.3390/cimb46100669>
 23. Pietrzak R, Książczyk TM, Gyrska E, Małek ŁA, Werner B. Evaluation of Galectin-3 Plasma Concentration in Adolescents with Ventricular Arrhythmia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 2;18(5):2410. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052410>
 24. Ullah A, Sajid S, Qureshi M, Kamran M, Anwaar MA, Naseem MA, Zaman MU, Mahmood F, Rehman A, Shehryar A, Nadeem MA. Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Jul 18;15(7):e42081. <https://doi.org/10.7759/cureus.42081>
 25. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, Adourian A, Böhme M, van Veldhuisen DJ, Komajda M, Cleland JG, Wikstrand J, McMurray JJ, Aukrust P; CORONA Study Group. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(18):2290-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs077>

Вміст галектину-3 у плазмі крові в пацієнтів із гіпертонічною хворобою III стадії і його зміни за наявності супутніх хронічної коронарної хвороби та частої шлуночкової екстрасистолії

Ю.Ю. Маслюк, В.П. Іванов, О.І. Афанасюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета роботи – дослідити вміст галектину-3 у плазмі крові в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) III стадії і його зміни за наявності супутніх хронічної коронарної хвороби (ХКХ) та частої шлуночкової екстрасистолії (ШЕ).

Матеріали і методи. Обстежено 120 осіб, з яких 34 (28,3 %) жінки і 86 (71,7 %) чоловіків, середній вік обстежених – (57,3±0,9) року, із ГХ III стадії із супутніми ХКХ та частою ШЕ та без них. Усім пацієнтам проведено ехокардіографію, холтеровське моніторування електрокардіограми, стрес-тести і/або коронаровентрикулографію. З огляду на наявність або відсутність коморбідних ХКХ і частої ШЕ виділено 4 групи пацієнтів: 1-ша (n=30) – пацієнти з ГХ без супутніх ХКХ і ШЕ, 2-га (n=30) – пацієнти з ГХ і частою ШЕ, 3-тя (n=30) – пацієнти з ГХ і супутньою ХКХ, 4-та (n=30) – пацієнти з ГХ і супутніми ХКХ та частою ШЕ. Вміст галектину-3 в ЕДТА-плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Human GAL3(Galectin 3) ELISA Kit» (Elabscience Biotechnology Inc., США). Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel (2019) і Statistica 12.0 (Statsoft, США).

Результати. З використанням методу варіаційної статистики визначено, що в пацієнтів із ГХ III стадії з та без супутньої ХКХ і частої ШЕ (n=120) середнє значення галектину-3 в плазмі становить (2,54±1,12) нг/мл (медіана показника – 2,47; інтерквартильний розмах – 1,67 і 3,27 нг/мл). Округлене значення медіани показника використовували для виділення рівномірних груп із відносно низьким і відносно високим вмістом (відповідно ВНВ і ВВВ) галектину-3. ВНВ галектину-3 для обстеженої вибірки становив ≤ 2,5 і ВВВ – > 2,5 нг/мл. Суттєво вищий вміст галектину-3

у плазмі (3,41 нг/мл) виявили у групі із ГХ і супутніми ХКХ і ШЕ та найменший (1,74 нг/мл) – у пацієнтів із ГХ без супутніх ХКХ і ШЕ.

Висновки. Підвищення концентрації галектину-3 у плазмі асоційовано зі старшим віком і чоловічою статтю, наявністю аліментарно-конституційного ожиріння, супутньою ХКХ і частою ШЕ, у разі застосування 3 і 4 порівняно з 2 антигіпертензивними препаратами, у разі застосування тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, антитромбоцитарних препаратів і статинів.

Ключові слова: галектин-3, гіпертонічна хвороба, хронічна коронарна хвороба, шлуночкова екстрасистолія

УДК 616.12-008.6-073.43:615.015.8:611.018.74
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.6074>

Ехосонографічна оцінка структурно-функціонального стану серця та кардіопротекторна дія кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при комбінованій кардіотоксичності доксорубіцину і целекоксибу

І.Г. Дробнер^{1,2}, Ф.В. Гладких^{1,3}, В.О. Студент^{1,4}, Т.І. Лядова¹,
М.С. Матвєєнко¹, Т.В. Рубльова³

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України

² КНП «Хмельницький протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради

³ ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

⁴ ТОВ «Медичний центр 3D Діагностика», Львів

Мета роботи – ехосонографічно оцінити структурно-функціональні зміни серця при комбінованій доксорубіцин- та целекоксиб-індукованій кардіоміопатії та визначити кардіопротекторну ефективність кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 28 щурах за змодельованою доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією. Виконано ехокардіографічну оцінку морфометричних, об'ємних і функціональних показників лівого шлуночка. Кардіопротекторну дію кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин порівнювали з ефектами карведилолу із застосуванням параметричної та непараметричної статистики.

Результати та обговорення. Комбінована дія доксорубіцину та целекоксибу призвела до вираженої дилатації лівого шлуночка: кінцеводіастолічний об'єм зростав на 27,7 % ($p=0,049$), кінцевосистолічний – на 194,5 % ($p<0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Маса міокарда збільшувалася на 11,9 % ($p=0,002$), фракція вкорочення знижувалася на 51,3 %, фракція викиду – на 41,2 % ($p<0,001$). Карведилол зменшував кінцевосистолічний об'єм на 56,9 % та підвищував фракцію вкорочення на 90,7 % ($p<0,001$). Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин забезпечувало повнішу корекцію: знижувало кінцеводіастолічний об'єм на 22,1 % ($p=0,004$), кінцевосистолічний – на 60,1 % ($p<0,001$), нормалізувало кінцеводіастолічний діаметр та збільшувало систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки на 109,5 % ($p=0,028$).

Висновки. Комбінована дія доксорубіцину і целекоксибу викликає тяжке дилатаційно-систолічне ремоделювання серця. Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин має потужний кардіопротекторний ефект, демонструючи тенденцію до більш вираженої нормалізації ехокардіографічних показників та відновлення скоротливої функції порівняно з карведилолом.

Ключові слова: доксорубіцин, целекоксиб, мезенхімальні стовбурові клітини, фракція викиду, ударний об'єм, хвилинний об'єм, ультразвук

Дробнер Ігор Гаррієвич, аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України

ORCID ID: 0009-0003-4753-7366

E-mail: drobneri@gmail.com

Стаття надійшла: 18.12.2025

Прийнята після рецензування: 17.02.2026

Опублікована: 27.02.2026

© І.Г. Дробнер, Ф.В. Гладких, В.О. Студент, Т.І. Лядова, М.С. Матвєєнко, Т.В. Рубльова, 2026

Drobner Ihor Harriievych, PhD Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine

ORCID ID: 0009-0003-4753-7366

E-mail: drobneri@gmail.com

Received: 18.12.2025

Accepted after review: 17.02.2026

Published: 27.02.2026

© I.H. Drobner, F.V. Hladkykh, V.O. Student, T.I. Liadova, M.S. Matvieienko, T.V. Rubleva, 2026

На сьогодні одним із найефективніших хіміотерапевтичних засобів, що використовуються для лікування гематологічних та солідних пухлин, залишається антрацикліновий протипухлинний антибіотик доксорубіцин (ДОКС). Проте, як відомо, він викликає дозозалежну кардіотоксичність, яка може призвести до незворотної серцевої недостатності через різні патогенні механізми, які до кінця не з'ясовані [1, 2].

Незважаючи на значний обсяг експериментальних і клінічних досліджень, патогенетичні механізми ДОКС-індукованого ураження міокарда остаточно не з'ясовані та, ймовірно, мають мультифакторний характер. У значній частині пацієнтів у процесі курсової терапії ДОКС відзначається поступове зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), що проявляється зменшенням фракції вкорочення (ФВк) та фракції викиду (ФВ), визначених за допомогою М-режиму ехокардіографії, а в деяких випадках – розвитком загрозливої для життя застійної серцевої недостатності [3].

На сьогодні утворення активних форм кисню, порушення кальцієвого гомеостазу, дисфункція та ушкодження мітохондрій, а також активація апоптотичних шляхів розглядаються як ключові складники кардіотоксичної дії ДОКС [4, 5]. Такий комплекс патогенетичних змін створює передумови для пошуку кардіопротекторних стратегій, спрямованих на зменшення оксидативного стресу, стабілізацію внутрішньоклітинного кальцієвого обміну та збереження життєздатності кардіоміоцитів. У цьому контексті виражені цитопротекторні властивості продемонстрували мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), що здатні реалізовувати кардіопротекторні ефекти завдяки паракринним механізмам і мультипотентним властивостям з формуванням клітин, які мають певні характеристики кардіоміоцитів [6], та розглядаються як перспективні терапевтичні підходи для покращення функціонального стану серця.

Одним із ключових патогенетичних ланцюгів, що поєднує онкологічні та серцево-судинні захворювання, є хронічне системне запалення, яке відіграє центральну роль як у канцерогенезі, так і в розвитку серцево-судинної патології. Виявлено, що персистентне запалення здатне не лише підтримувати ріст пухлин і прогресування атеросклерозу, а й визначати та посилювати процеси імуностаріння, сприяючи формуванню аномальних клонів клітин імунної системи кісткового мозку зі зміненою функціональною активністю. У цьому контексті поява клонального гемопоезу розглядається як спільний

фактор ризику серцево-судинних захворювань і гематологічних злоякісних новоутворень, що концептуально об'єднує атеросклероз і рак через запалення як рушійну патогенетичну силу [7].

Накопичення запальних клітин у вигляді клітинного інфільтрату, як правило, асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що відображає активну участь імунзапальних механізмів у прогресії пухлин. Водночас запальні біомаркери широко використовуються і в кардіології як інструменти діагностики, стратифікації ризику та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань [7]. Таким чином, запалення є універсальним патофізіологічним субстратом, що визначає взаємний вплив онкологічної та серцево-судинної патології.

У цьому контексті потенційна можливість застосування нестероїдних протизапальних засобів розглядається як перспективний, але водночас дискусійний напрям, що потребує подальших цілеспрямованих експериментальних і клінічних досліджень з огляду на баланс користі та ризиків у цієї категорії пацієнтів. Фактично проблеми безпечності, пов'язані з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, призвели до того, що всі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), за винятком целекоксибу (ЦКС), були вилучені з ринку Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) ще у 2004–2005 роках [8]. Проте ЦКС усе ще доступний на ринку, оскільки FDA визначило, що його переваги переважають будь-які можливі ризики.

Водночас наявні експериментальні та клінічні дані свідчать, що в реальній клінічній практиці пацієнти з онкологічними захворюваннями часто піддаються одночасному або послідовному впливу кількох потенційно кардіотоксичних фармакологічних агентів, що може зумовлювати адитивний або синергічний негативний вплив на міокард. У цьому контексті особливої уваги потребує поєднання ДОКС та ЦКС, оскільки обидва препарати впливають на ключові патогенетичні ланки серцево-судинної дисфункції, зокрема запалення, оксидативний стрес, ендотеліальну функцію та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи виживання кардіоміоцитів [8]. За відсутності системного аналізу їхньої сумісної дії існує ризик недооцінки кумулятивного кардіотоксичного ефекту, який може не бути очевидним при ізольованій оцінці кожного препарату окремо. Крім того, селективна інгібіція ЦОГ-2 ЦКС, що реалізується на тлі ДОКС-індукованого ушкодження міокарда, потенційно

здатна модифікувати процес ремоделювання ЛШ, впливати на регуляцію запальної відповіді та змінювати чутливість серцевої тканини до ушкоджувальних стимулів.

За таких умов раннє виявлення субклінічних порушень систолічної функції та ремоделювання міокарда набуває принципового значення, оскільки саме на доклінічному етапі можна запобігти прогресуванню незворотних змін. Це обґрунтовує доцільність застосування сучасних ультразвукових методів оцінки функціонального стану серця для комплексного аналізу поєднаної кардіотоксичності ДОКС і целекоксибу та формує логічне підґрунтя для визначення мети цього дослідження.

Ехокардіографія посідає провідне місце в рутинній оцінці та діагностиці серцево-судинних захворювань і є безпечним, неіонізуючим методом візуалізації. ФВ ЛШ традиційно використовується як основний показник систолічної функції, має добре визначену прогностичну та терапевтичну цінність, однак у низці клінічних і експериментальних ситуацій її чутливість може бути недостатньою для виявлення ранніх субклінічних змін [2]. Через це додаткові параметри скоротливості міокарда можуть надавати суттєво важливу інформацію.

Мета роботи – ехосонографічно оцінити структурно-функціональні зміни серця в щурів при комбінованій доксорубіцин- та целекоксиб-індукованій кардіоміопатії та визначити кардіопротекторну ефективність кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин людини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У роботі використано пуповинні МСК відповідно до етичних вимог та положень, визначених Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної

асоціації (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Пуповинні МСК були попередньо верифіковані як прикріплені, негемопоетичні клітини з характерними морфологічними ознаками та притаманною їм здатністю до спрямованого мультилінійного диференціювання, що є фундаментальною властивістю цього типу стромальних клітин. Їх ідентифікацію підтверджували за допомогою профілю експресії специфічних поверхневих маркерів: позитивної експресії CD90, CD105 та CD73 та відсутності експресії CD14, CD34 і CD45, що свідчить про негемопоетичну природу клітин і відповідає консенсусним критеріям міжнародних дослідницьких спільнот. Верифікацію фенотипу проводили методом імуноцитохімічного аналізу, який дає змогу певною мірою оцінити однорідність популяції та мінімізувати ризик залучення сторонніх клітинних субпопуляцій, здатних впливати на результати експериментів або зумовлювати варіабельність даних [6, 9].

Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) отримували шляхом культивування пуповинних МСК у стандартних умовах газового інкубатора (37 °C, 5 % CO₂). Такий температурний та газовий режим забезпечує оптимальне підтримання фізіологічної активності клітинної культури та сприяє стабільному синтезу секреторних факторів, які є ключовими біологічно активними компонентами КС-МСК. Для підтримання життєздатності та зниження ризику введення сторонніх білкових домішок застосовували безсироваткову поживну суміш DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12). Використання безсироваткового середовища обґрунтоване необхідністю стандартизації експериментальних умов і мінімізації впливу зовнішніх джерел варіабельності,



Рисунок. Схема отримання кондиційованого середовища (КС) мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) [10].

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією (N=28)

Група	n	Умови експерименту
I	7	Інтактні щури, яким щоденно впродовж 28 днів в/шл вводили дистильовану воду, а на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [13]
II	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП без лікування (контрольна група), яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [13]
III	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту в/шл вводили референс-препарат карведилол у дозі 30 мг/кг [14]
IV	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [15]

в/шл – внутрішньошлунково; в/м – внутрішньом'язово; ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

оскільки сироватка містить численні неконтрольовані фактори росту.

Збір культурального середовища проводили на етапі стаціонарного росту після третього пасажу (рисунок), коли клітинна культура досягала суцільного шару. Саме цей етап вважають оптимальним для отримання КС-МСК, оскільки він характеризується стабільною секреторною активністю та зниженням ймовірності стрес-індукованих змін у профілі виділених клітинами біомолекул. Формування суцільного шару візуалізували за допомогою інвертованого мікроскопа, що дозволяло контролювати рівномірність росту клітин та виключати наявність ділянок апоптичної деградації чи надмірної щільності культури, які могли б впливати на якісний та кількісний склад одержаного КС-МСК [6, 9].

Отриманий культуральний супернатант очищали методом ультрафільтрації за допомогою системи Vivaflow-200 (Sartorius) із використанням мембран Millipore (Німеччина). Така методика забезпечує видалення макромолекулярних домішок, потенційних продуктів деградації клітин та низькомолекулярних метаболітів, що дає змогу отримати більш стандартизований та репрезентативний препарат КС-МСК. Крім того, ультрафільтрація знижує ймовірність впливу технічних домішок на подальші експериментальні процедури, сприяє підвищенню відтворюваності і дозволяє використовувати очищений продукт у дослідженнях, які потребують високого ступеня біологічної чистоти.

Подальше очищене середовище розподіляли у стерильні мікропробірки, після чого їх заморожували для забезпечення стабільності біоактивних компонентів та запобігання їх деградації при тривалому зберіганні. Зберігали їх за температури

-20°C до моменту використання, що відповідає прийнятним підходам щодо короткострокової консервації кондиційованих середовищ і мінімізує втрати функціональної активності складу. Усі описані етапи підготовки біологічного матеріалу проведено відповідно до рекомендацій та методологічних вказівок [6, 9]. КС-МСК стандартизували за рівнем галектину-1, який у готовому препараті становив 6,0 пг/мл.

Хронічну поєднану кардіотоксичність ДОКС та ЦКС вивчали на моделі комбінованої доксорубіцин- та целекоксиб-індукованої кардіоміопатії (ДОКС/ЦКС-КМП) у щурів, яку моделювали шляхом внутрішньошлункового введення ЦКС (Целебрекс, «Р-Фарм Джермані ГмбХ», Німеччина) у дозі 100 мг/кг маси тіла 1 раз на день протягом 28 днів [11] нарізно з ДОКС (Доксорубіцин Ебеве, «ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ», Австрія), який вводили у дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиж протягом 4 тиж [12] з кумулятивною дозою 20 мг/кг.

КС-МСК вводили внутрішньом'язово у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на день на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні (усього 5 введень). Дослідження проведено на 28 статевозрілих щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 4 групи (табл. 1) по 7 особин.

Референс-препаратом обрано неселективний (β - та α_1 -) адреноблокатор карведилол (Карведилол-Зентіва, «Зентіва», Чеська Республіка), що належить до базових засобів у кардіологічних протоколах лікування серцевої недостатності, має виражені антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості [14, 16, 17]. Карведилол (КРВ) вводили внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту за 60 хв до ЦКС [14, 16, 17]. КРВ та ЦКС вводили у вигляді водно-полісорбат-

ної суспензії на Tween-80, оскільки обидва препарати не є водорозчинними [18].

Ехокардіографічне дослідження виконували на 35-ту добу експерименту із застосуванням ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна), працюючи у В- та М-режимах і використовуючи лінійний датчик 7,5L38 з робочою частотою 7,5 МГц. Додатково фіксували частоту серцевих скорочень за 1 хв. Під час процедури тварини утримували під інгаляційною анестезією. Сканування здійснювали з парастернального доступу вздовж довгої осі серця, у площині, перпендикулярній до грудної стінки. У М-режимі проводили морфометричну оцінку структур серцевих порожнин, визначаючи такі параметри [19, 20]: кінцеводіастолічний діаметр (КДД) ЛШ, мм; кінцевосистолічний діаметр (КСД) ЛШ, мм; товщина міжшлуночкової перегородки у фазу діастолі (ТМПД), мм; товщина міжшлуночкової перегородки у фазу систолі (ТМПС), мм; товщина задньої стінки ЛШ під час діастолі (ТЗСД), мм; товщина задньої стінки ЛШ під час систолі (ТЗСС), мм.

Після вимірювання зазначених параметрів анатомічних структур в автоматичному режимі проведено розрахунок морфометричних та функціональних характеристик серця: кінцеводіастолічний об'єм (КДО); кінцевосистолічний об'єм (КСО); ударний об'єм (УО); хвилинний об'єм (ХО); відносна товщина стінки ЛШ (ВТС); маса міокарда ЛШ (ММ) за R.V. Devereux [21]. Також розраховували показники скоротливої функції міокарда ЛШ: систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП) у %; систолічне потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ) у %; фракція вкорочення (ФВк); фракція викиду (ФВ) [6].

Експериментальні дослідження проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001); Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010); Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та ін.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали у програмі Microsoft Excel 2010. Тип розподілу даних у вибірках визначали за критерієм Шапіро – Вілка, а однорідність дисперсій – за критерієм Левена. Подальший аналіз відмінностей між групами проводили із застосуванням параметрич-

них або непараметричних методів залежно від характеру розподілу. За нормального розподілу незалежних величин міжгрупові відмінності оцінювали за t-критерієм Стьюдента; при відхиленні від нормальності – за U-критерієм Манна – Вітні. Рівні значущості визначали при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,005$ і $p < 0,001$. Показники з нормальним розподілом подано як $M \pm m$ (або M з 95 % довірчим інтервалом, ДІ). При ненормальному розподілі дані наведено у формі медіани та кuartилів: $Me [LQ; UQ]$ [22].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами ехосонографічного дослідження на 35-й день експерименту визначили структурно-морфометричні зміни ЛШ під впливом ДОКС/ЦКС-КМП та оцінили можливості їх корекції за допомогою КС-МСК і КРВ (табл. 2).

Контрольна група щурів із ДОКС/ЦКС-КМП характеризувалася тенденцією до дилатації порожнини ЛШ: КДД підвищувався до $(6,50 \pm 0,13)$ мм (95 % ДІ 6,3–6,8), що на 8,3 % більше за показник інтактних тварин $((6,00 \pm 0,24)$ мм; 95 % ДІ 5,5–6,5), хоча ця різниця не досягала статистичної значущості ($p = 0,1$). При застосуванні КРВ діаметр зменшувався до $(6,2 \pm 0,11)$ мм (95 % ДІ 6,0–6,4), що відповідало зниженню на 4,4 % відносно контролю ($p = 0,1$). Більш помітний ефект виявлено у групі КС-МСК: КДД дорівнював $(6,00 \pm 0,11)$ мм (95 % ДІ 5,8–6,3), що значущо нижче контролю ($p = 0,016$; 7,2 %) та практично ідентично інтактним значенням. Порівняння показників між групами КС-МСК і КРВ не виявило значущих розбіжностей ($p = 0,3$), проте саме при застосуванні КС-МСК спостерігали відновлення параметра до рівня, максимально близького до фізіологічного.

Більш виражені зміни спостерігалися для КСД, що свідчить про істотні порушення скоротливості ЛШ при ДОКС/ЦКС-КМП. У контролі цей показник зростав до $(5,3 \pm 0,1)$ мм (95 % ДІ 5,1–5,5), що на 44,1 % перевищувало значення інтактних тварин $((3,7 \pm 0,1)$ мм; 95 % ДІ 3,5–3,8) при високій значущості ($p < 0,001$). На тлі терапії КРВ КСД зменшувався до $(4,00 \pm 0,05)$ мм (95 % ДІ 3,9–4,1), що було нижче на 24,4 % порівняно з контролем ($p < 0,001$). Ще кращий ефект спостерігали при КС-МСК, де КСД становив $(3,80 \pm 0,18)$ мм (95 % ДІ 3,5–4,2), що на 27,1 % нижче контрольних значень ($p < 0,001$). При цьому різниця показників у групах КС-МСК і КРВ не досягала значущості ($p = 0,5$), але абсолют-

Таблиця 2

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на морфометричні параметри лівого шлуночка серця щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
КДД, мм	6,00±0,24 (95 % ДІ 5,5–6,5)	6,50±0,13 (95 % ДІ 6,3–6,8) $p_1=0,1$ [8,3 %]	6,20±0,11 (95 % ДІ 6,0–6,4) $p_2=0,1$ [4,4 %]	6,00±0,11 (95 % ДІ 5,8–6,3) $p_2=0,016$ [7,2 %] $p_3=0,3$ [3,0 %]
КСД, мм	3,70±0,10 (95 % ДІ 3,5–3,8)	5,3±0,10 (95 % ДІ 5,1–5,5) $p_1<0,001$ [44,1 %]	4,00±0,05 (95 % ДІ 3,9–4,1) $p_2<0,001$ [24,4 %]	3,80±0,18 (95 % ДІ 3,5–4,2) $p_2<0,001$ [27,1 %] $p_3=0,5$ [3,6 %]
ВТС	0,33 [0,32; 0,34]	0,34 [0,32; 0,37] $p_2=0,4$ [3,1 %]	0,33 [0,29; 0,35] $p_2=0,2$ [3,0 %]	0,33 [0,30; 0,36] $p_2=0,3$ [4,6 %] $p_3=0,4$ [1,6 %]
ММ, г	0,81±0,02 (95 % ДІ 0,77–0,85)	0,91±0 (95 % ДІ 0,89–0,93) $p_1=0,002$ [11,9 %]	0,83±0,01 (95 % ДІ 0,81–0,86) $p_2<0,001$ [8,4 %]	0,80±0,01 (95 % ДІ 0,78–0,82) $p_2=0,002$ [11,5 %] $p_3=0,1$ [3,3 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; КДД – кінцеводіастолічний діаметр лівого шлуночка; КСД – кінцевосистолічний діаметр лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ММ – маса міокарда лівого шлуночка за R.V. Devereux.

ний показник у групі КС-МСК був найбільш наближеним до рівня інтактних щурів, що свідчить про глибшу нормалізацію параметра.

Аналіз ВТС не виявив значних коливань між групами. У контролі вона дорівнювала 0,34 [0,32; 0,37], що лише на 3,1 % перевищувало інтактні 0,33 [0,32; 0,34] без статистичної різниці ($p=0,4$). Під впливом КРВ та КС-МСК показники становили відповідно 0,33 [0,29; 0,35] і 0,33 [0,30; 0,36], з коливаннями у межах 3,0–4,6 % відносно контролю при $p>0,2$. Це підтверджує відсутність значних змін товщини стінки ЛШ на цьому етапі експерименту та вказує, що головним проявом токсичності залишалася порожнинна дилатація і збільшення КСД.

Особливу увагу привертає оцінка ММ. У контрольній групі спостерігалось її статистично значуще зростання до (0,91±0) г (95 % ДІ 0,89–0,93), що на 11,9 % більше за ММ в інтактній групі – (0,81±0,02) г (95 % ДІ 0,77–0,85) при $p=0,002$. На тлі лікування КРВ маса знижувалася до (0,83±0,01) г (95 % ДІ 0,81–0,86), що відповідало зменшенню на 8,4 % відносно контролю ($p<0,001$). КС-МСК забез-

печував ще більш виражений ефект – (0,80±0,01) г (95 % ДІ 0,78–0,82), тобто на 11,5 % нижче за контрольні значення при $p=0,002$. Хоча різниця ММ між групами КС-МСК і КРВ не була статистично значущою ($p=0,1$), абсолютні дані свідчать про тенденцію до більшої її нормалізації саме під впливом КС-МСК.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що ДОКС/ЦКС-КМП супроводжується вираженою патологічною дилатацією ЛШ, зростанням КСД та підвищенням ММ, що є типовими ехосонаграфічними ознаками ремоделювання та розвитку систолічної дисфункції. Фармакологічна корекція з використанням КРВ частково зменшує прояви цих змін, але застосування КС-МСК забезпечує глибшу нормалізацію КДД, КСД та ММ, наближаючи їхні величини до рівня інтактних тварин. Відсутність істотної динаміки ВТС узгоджується з тим, що у цій моделі провідними є порожнинні, а не стінкові механізми ремоделювання. Сукупність наведених даних дозволяє стверджувати, що КС-МСК має суттєвий потенціал у попередженні патологічної перебудови серця

Таблиця 3

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на розміри стінок лівого шлуночка серця в щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
ТМПД, мм	0,70±0,06 (95 % ДІ 0,6–0,8)	1,00±0,04 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_1=0,003$ [40,0 %]	0,80±0,04 (95 % ДІ 0,7–0,9) $p_2=0,007$ [20,0 %]	0,70±0,04 (95 % ДІ 0,6–0,8) $p_2=0,003$ [28,6 %] $p_3=0,2$ [10,7 %]
ТМПС, мм	1,10±0,06 (95 % ДІ 1,1–1,2)	1,30±0,07 (95 % ДІ 1,2–1,5) $p_1=0,04$ [19,2 %]	1,10±0,04 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_2=0,018$ [17,2 %]	1,10±0,04 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_2=0,02$ [16,1 %] $p_3=0,8$ [1,3 %]
ТЗСД, мм	1,00±0,05 (95 % ДІ 0,9–1,1)	1,10±0,05 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_1=0,2$ [9,7 %]	1,00±0,04 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_2=0,1$ [11,4 %]	1,00±0,06 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_2=0,1$ [12,7 %] $p_3=0,8$ [1,4 %]
ТЗСС, мм	1,40±0,06 (95 % ДІ 1,3–1,5)	1,70±0,07 (95 % ДІ 1,6–1,9) $p_1=0,002$ [25,8 %]	1,40±0,10 (95 % ДІ 1,2–1,6) $p_2=0,009$ [21,3 %]	1,40±0,08 (95 % ДІ 1,3–1,6) $p_2=0,002$ [18,9 %] $p_3=0,7$ [3,1 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ТМПД – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТМПС – товщина міжшлуночкової перегородки в систолу; ТЗСД – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТЗСС – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу.

при ДОКС/ЦКС-КМП та сприяє більш повному відновленню морфометричних параметрів ЛШ порівняно з КРВ.

Аналіз ехосонографічних параметрів, що характеризують товщину стінок ЛШ, у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП на 35-й день експерименту показав наявність суттєвих морфологічних змін, які вдалося частково або повністю скоригувати за допомогою КС-МСК та КРВ (табл. 3). Найбільш виражені відмінності спостерігалися щодо ТМПД та ТЗСС, тоді як зміни ТЗСД виявилися мінімальними і статистично незначущими.

У контрольній групі з ДОКС/ЦКС-КМП зафіксовано статистично значуще потовщення міжшлуночкової перегородки у діастолу: ТМПД підвищилася до (1,00±0,04) мм (95 % ДІ 0,9–1,1), що на 40,0 % перевищувало інтактні значення (0,70±0,06) мм (95 % ДІ 0,6–0,8; $p=0,003$). Застосування КРВ призводило до зменшення ТМПД до (0,80±0,04) мм (95 % ДІ 0,7–0,9), що було статистично значущо нижче за контрольні показники ($p=0,007$; 20,0 %), але все ще вище за рівень інтактних тварин. У групі

КС-МСК ТМПД знижувалася до (0,70±0,04) мм (95 % ДІ 0,6–0,8), що відповідало зменшенню на 28,6 % відносно контролю при високій значущості ($p=0,003$) і повному наближенню до інтактних значень. Водночас порівняння між групами КС-МСК та КРВ не показало статистично значущої різниці ($p=0,2$), хоча абсолютні дані свідчать про перевагу застосування КС-МСК.

У фазу систоли аналогічні зміни спостерігалися для ТМПС. У контрольній групі цей показник сягав (1,30±0,07) мм (95 % ДІ 1,2–1,5), що було на 19,2 % вище за інтактні значення – (1,10±0,06) мм (95 % ДІ 1,1–1,2; $p=0,04$). Під впливом КРВ ТМПС зменшувалася до (1,10±0,04) мм (95 % ДІ 1,0–1,2), що відображало зниження на 17,2 % порівняно з контролем ($p=0,018$). КС-МСК забезпечувало практично аналогічний ефект – (1,10±0,04) мм (95 % ДІ 1,0–1,2), зменшення становило 16,1 % при $p=0,02$. Різниця між групами КС-МСК і КРВ була несуттєвою ($p=0,8$), що свідчить про приблизно однаковий потенціал обох втручань у корекції показника ТМПС.

Таблиця 4

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на об'ємні показники серця в щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
КДО, мл	0,52±0,06 (95 % ДІ 0,41–0,63)	0,66±0,03 (95 % ДІ 0,60–0,73) $p_1=0,049$ [27,7 %]	0,56±0,03 (95 % ДІ 0,51–0,62) $p_2=0,04$ [15,2 %]	0,52±0,03 (95 % ДІ 0,47–0,57) $p_2=0,004$ [22,1 %] $p_3=0,3$ [8,1 %]
КСО, мл	0,13±0,01 (95 % ДІ 0,11–0,14)	0,37±0,03 (95 % ДІ 0,31–0,43) $p_1<0,001$ [194,5 %]	0,16±0,01 (95 % ДІ 0,15–0,17) $p_2<0,001$ [56,9 %]	0,15±0,02 (95 % ДІ 0,11–0,18) $p_2<0,001$ [60,1 %] $p_3=0,5$ [7,2 %]
УО, мл	0,39±0,06 (95 % ДІ 0,28–0,51)	0,29±0,04 (95 % ДІ 0,21–0,38) $p_1=0,2$ [25,3 %]	0,40±0,03 (95 % ДІ 0,34–0,46) $p_2=0,06$ [37,1 %]	0,37±0,04 (95 % ДІ 0,30–0,44) $p_2=0,2$ [25,4 %] $p_3=0,48$ [8,5 %]
ХО, мл/хв	157 [111; 188]	129 [83; 145] $p_1=0,1$ [17,7 %]	127 [123; 183] $p_2=0,2$ [1,3 %]	136 [123; 141] $p_2=0,1$ [5,8 %] $p_3=0,4$ [7,2 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистоличний об'єм; УО – ударний об'єм; ХО – хвилинний об'єм.

Щодо ТЗСД, то в щурів з ДОКС/ЦКС-КМП відзначалося невелике підвищення до (1,10±0,05) мм (95 % ДІ 1,0–1,2) проти інтактних (1,00±0,05) мм (95 % ДІ 0,9–1,1), однак ця різниця виявилася статистично незначущою ($p=0,2$). Терапія КРВ та КС-МСК призводила до часткової нормалізації (відповідно (1,00±0,04) і (1,0±0,06) мм), але зміни відносно контролю не досягли статистичної значущості ($p=0,1$ для обох порівнянь). Таким чином, ТЗСД залишалася найбільш стабільним показником, що не зазнавав суттєвих змін під впливом токсичності та корекції.

Водночас у систолу задня стінка ЛШ значно потовщувалася: у контролі ТЗСС дорівнювала (1,70±0,07) мм (95 % ДІ 1,6–1,9), що на 25,8 % перевищувало інтактні значення – (1,40±0,06) мм (95 % ДІ 1,3–1,5) – при високій значущості ($p=0,002$). Під дією КРВ показник знижувався до (1,4±0,1) мм (95 % ДІ 1,2–1,6), зменшення становило 21,3 % відносно контролю ($p=0,009$). Подібна тенденція спостерігалася і у групі КС-МСК – (1,40±0,08) мм (95 % ДІ 1,3–1,6), що відповідало зниженню на 18,9 % відносно контролю при $p=0,002$. Розбіжності між

групами КС-МСК і КРВ були статистично незначущими ($p=0,7$), що вказує на приблизно однакову здатність обох засобів до нормалізації ТЗСС.

Таким чином, у щурів з ДОКС/ЦКС-КМП розвивається комплексне ремоделювання стінок ЛШ, що проявляється статистично значущим потовщенням міжшлуночкової перегородки в діастолу та систолу, а також задньої стінки у фазу скорочення. Використання КРВ і КС-МСК сприяє статистично значущому зниженню ТМПД, ТМПС та ТЗСС, тоді як показник ТЗСД залишається малочутливим до терапевтичних втручань. Серед отриманих результатів найбільш виражений ефект КС-МСК спостерігався для ТМПД, де досягалася практично повна нормалізація до рівня інтактних тварин. Загалом обидва втручання демонструють порівнянну ефективність у зменшенні патологічного потовщення стінок ЛШ, проте КС-МСК має певні переваги щодо глибини відновлення діастолічних параметрів.

Оцінка об'ємних параметрів серця у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП на 35-й день експерименту показала суттєві порушення насосної функції ЛШ, які

проявлялися зростанням кінцевих об'ємів і зниженням ефективності систолічного викиду (табл. 4).

У контрольній групі спостерігалось статистично значуще збільшення КДО до $(0,66 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,60–0,73), що перевищувало інтактні показники – $(0,52 \pm 0,06)$ мл (95 % ДІ 0,41–0,63) – на 27,7 % ($p=0,049$). Це свідчить про розвиток дилатації ЛШ під впливом поєднаної кардіотоксичності. Терапія КРВ зменшувала КДО до $(0,56 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,51–0,62), що відповідало зниженню на 15,2 % відносно контролю ($p=0,04$). Ще більш виражений ефект відзначено у групі КС-МСК, де КДО становив $(0,52 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,47–0,57), тобто знижувався на 22,1 % при високій статистичній значущості ($p=0,004$) і досягав інтактних значень. При цьому різниця між групами КРВ та КС-МСК була статистично незначущою ($p=0,3$), проте абсолютні величини вказують на перевагу КС-МСК у нормалізації діастолічних об'ємів.

Ще більш виражені патологічні зміни зафіксовано щодо КСО. У контролі його величина сягала $(0,37 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,31–0,43), що на 194,5 % перевищувало інтактні значення – $(0,13 \pm 0,01)$ мл (95 % ДІ 0,11–0,14) при $p < 0,001$. Після введення КРВ КСО знижувався до $(0,16 \pm 0,01)$ мл (95 % ДІ 0,15–0,17), зменшення становило 56,9 % відносно контролю ($p < 0,001$). КС-МСК забезпечувало подібний ефект – $(0,15 \pm 0,02)$ мл (95 % ДІ 0,11–0,18), що було нижче на 60,1 % порівняно з контролем ($p < 0,001$). Різниця між групами КС-МСК та КРВ не була статистично значущою ($p=0,5$), проте абсолютний рівень у групі КС-МСК був найближчим до інтактних значень, що свідчить про глибшу корекцію.

УО у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП мав тенденцію до зниження – $(0,29 \pm 0,04)$ мл (95 % ДІ 0,21–0,38) проти $(0,39 \pm 0,06)$ мл (95 % ДІ 0,28–0,51) в інтактних, однак ця різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,2$). Лікування КРВ сприяло підвищенню УО до $(0,40 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,34–0,46), що відповідало приросту на 37,1 % порівняно з контролем, проте з $p=0,06$, тобто на рівні тенденції. У групі КС-МСК цей показник дорівнював $(0,37 \pm 0,04)$ мл (95 % ДІ 0,30–0,44), тобто був більшим на 25,4 % ($p=0,2$) порівняно з контролем. Відсутність статистично значущих змін УО вказує на обмеженість оцінки цього параметра як чутливого маркера, однак загальна динаміка свідчить про спрямованість корекції в бік нормалізації.

ХО також зазнавав коливань, проте без статистично значущих змін. У контрольній групі він знижувався до 129 [83; 145] мл/хв проти 157 [111; 188]

мл/хв в інтактних ($p=0,1$). На тлі КРВ показник становив 127 [123; 183] мл/хв, що практично не відрізнялося від контролю ($p=0,2$). У групі КС-МСК ХО був дещо вищим – 136 [123; 141] мл/хв, що відповідало зростанню на 5,8 % порівняно з контролем ($p=0,1$). Попри відсутність статистичної значущості, тенденція до відновлення насосної функції серця була вираженою саме за умов застосування КС-МСК (див. табл. 4).

Таким чином, у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП формується патологічний фенотип, що характеризується дилатацією ЛШ (зростання КДО), значним збільшенням КСО та зниженням насосної функції. Використання КРВ і КС-МСК сприяє статистично значущому зменшенню кінцевих об'ємів, при цьому ефект КС-МСК є більш вираженим і досягає практично повної нормалізації КДО та наближення КСО до інтактних значень. Хоча зміни УО та ХО не завжди супроводжувалися статистичною значущістю, загальна спрямованість їх динаміки вказує на позитивний вплив обох втручань, з певними перевагами КС-МСК. Узагальнено можна стверджувати, що КС-МСК демонструє здатність до глибшої модифікації об'ємних параметрів ЛШ порівняно з КРВ, що створює підґрунтя для його розгляду як перспективного засобу відновлення скоротливої функції серця при комбінованій кардіотоксичності.

Аналіз функціональних параметрів ЛШ показав, що на 35-й день експерименту в щурів з ДОКС/ЦКС-КМП формується виражена систолічна дисфункція, яка проявляється статистично значущим зниженням скоротливості міокарда (табл. 5). У контрольній групі з комбінованою кардіотоксичністю СПМШП зменшувався до 27,3 [20,2; 48,2], що було на 45,5 % нижче за значення інтактних щурів 50,0 [41,0; 56,3] ($p=0,048$). Це підтверджує зниження скоротливої активності міжшлуночкової перегородки при поєднаній дії ДОКС і ЦКС.

Призначення КРВ частково компенсувало ці зміни – СПМШП становив 33,3 [23,6; 52,4], що відповідало зростанню на 22,2 % відносно контролю, хоча без досягнення статистичної значущості ($p=0,3$). Натомість застосування КС-МСК призвело до суттєво більш вираженого ефекту: показник зростав до 57,1 [42,9; 72,9], що було на 109,5 % вище за контрольні значення при статистично значущій різниці ($p=0,028$). При цьому міжгрупове порівняння КС-МСК і КРВ показало тенденцію на користь першого ($p=0,055$), що свідчить про перевагу у відновленні скоротливості міжшлуночкової перегородки.

Таблиця 5

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка в щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
СПМШП, %	50,0 [41,0; 56,3]	27,3 [20,2; 48,2] $p_1=0,048$ [45,5 %]	33,3 [23,6; 52,4] $p_2=0,3$ [22,2 %]	57,1 [42,9; 72,9] $p_2=0,028$ [109,5 %] $p_3=0,055$ [71,4 %]
СПЗСШ, %	27,3 [21,6; 51,5]	50,0 [39,7; 68,2] $p_1=0,08$ [83,3 %]	44,4 [15,0; 61,8] $p_2=0,2$ [11,1 %]	45,5 [42,2; 62,5] $p_2=0,2$ [9,1 %] $p_3=0,4$ [2,3 %]
ФВк, %	38,6 \pm 3,0 (95 % ДІ 32,8–44,4)	18,8 \pm 2,7 (95 % ДІ 13,5–24,1) $p_1<0,001$ [51,3 %]	35,9 \pm 1,6 (95 % ДІ 32,8–39,0) $p_2<0,001$ [90,7 %]	36,2 \pm 3,5 (95 % ДІ 29,4–42,9) $p_2=0,002$ [92,3 %] $p_3=0,9$ [0,8 %]
ФВ, %	74,0 \pm 3,4 (95 % ДІ 67,3–80,7)	43,5 \pm 5,1 (95 % ДІ 33,5–53,6) $p_1<0,001$ [41,2 %]	71,2 \pm 2,0 (95 % ДІ 67,4–75,1) $p_2<0,001$ [63,7 %]	70,7 \pm 4,0 (95 % ДІ 62,9–78,5) $p_2<0,01$ [62,4 %] $p_3=0,9$ [0,8 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. СПМШП – систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки; СПЗСШ – систолічне потовщення задньої стінки лівого шлуночка; ФВк – фракція вкорочення; ФВ – фракція викиду.

Аналогічні зміни простежувалися при оцінці СПЗСШ. У контрольній групі цей показник зростає до 50,0 [39,7; 68,2], що було на 83,3 % вище за інтактні значення 27,3 [21,6; 51,5], але ця різниця не досягала статистичної значущості ($p=0,08$). На тлі КРВ СПЗСШ зменшувався до 44,4 [15,0; 61,8] ($p=0,2$ порівняно з контролем), тоді як у групі КС-МСК показник дорівнював 45,5 [42,2; 62,5], що також не мало статистично значущих відмінностей від контролю ($p=0,2$). Таким чином, для задньої стінки ЛШ виражені відновні ефекти не виявлялися, і корекція з боку КС-МСК та КРВ мала обмежений характер.

Важливим маркером систолічної функції є ФВк. У щурів з ДОКС/ЦКС-КМП він був статистично значущо нижчим на 51,3 % ($p<0,001$) порівняно з інтактними [(38,6 \pm 3,0) % (95 % ДІ 32,8–44,4)] і становив (18,8 \pm 2,7) % (95 % ДІ 13,5–24,1). При введенні КРВ ФВк відновлювалася до (35,9 \pm 1,6) % (95 % ДІ 32,8–39,0), зростання становило 90,7 % порівняно з контролем при високій статистичній значущості ($p<0,001$). У групі КС-МСК був подібний за величиною ефект – (36,2 \pm 3,5) % (95 % ДІ 29,4–42,9), це на 92,3 % вище за контрольні значення ($p=0,002$). Різниця цих показників між групами

КРВ і КС-МСК виявилася несуттєвою ($p=0,9$), що свідчить про приблизно однакову здатність обох втручань до відновлення цього параметра.

Ще більш виражено патологія проявлялася у зниженні ФВ. У контролі цей показник зменшувався до (43,5 \pm 5,1) % (95 % ДІ 33,5–53,6), був статистично значущо нижчим на 41,2 % ($p<0,001$) порівняно з таким в інтактній групі – (74,0 \pm 3,4) % (95 % ДІ 67,3–80,7). На фоні КРВ ФВ зростала до (71,2 \pm 2,0) % (95 % ДІ 67,4–75,1), що було більшим на 63,7 % за контроль ($p<0,001$). Подібні результати відзначалися у групі КС-МСК – (70,7 \pm 4,0) % (95 % ДІ 62,9–78,5), що було на 62,4 % вище за контроль ($p<0,01$). Розбіжностей щодо ФВ між групами КРВ і КС-МСК не було ($p=0,9$), тобто обидва засоби демонстрували зівставний рівень відновлення глобальної систолічної функції.

Таким чином, дослідження підтвердило, що ДОКС/ЦКС-КМП супроводжується вираженим падінням систолічної активності ЛШ – зниженням СПМШП, ФВк та ФВ. Корекція за допомогою КРВ та КС-МСК значущо покращувала скоротливу здатність міокарда, до того ж КС-МСК мало перевагу саме у відновленні СПМШП, де відзначено суттєво більший приріст порівняно з контролем, і

тенденцію до переваги над КРВ. Натомість відновлення ФВк і ФВ було подібним в обох групах, що вказує на схожу ефективність обох стратегій у нормалізації глобальної скоротливості. У сукупності результати свідчать про те, що КС-МСК здатне не лише зменшувати прояви кардіотоксичності, а й відновлювати функціональні резерви ЛШ на рівні сегментарної скоротливості, КРВ та КС-МСК забезпечують зіставний вплив на інтегральні показники насосної функції.

Таким чином, на моделі поєднаної кардіотоксичності ДОКС/ЦКС отримано фенотип, який логічно вкладається в сучасні уявлення про антрациклін-індуковане ушкодження міокарда: дилатаційно-систолічне ремоделювання з різким зростанням КСД/КСО, падінням ФВк і ФВ та приростом маси міокарда. Це узгоджується з тим, що ДОКС запускає «каскад множинних ударів» по кардіоміоциту – оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, порушення кальцієвого гомеостазу, апоптоз/некроз і подальше патологічне ремоделювання, яке на доклінічному рівні часто маніфестує саме падінням скоротливості та зростанням кінцевих систолічних розмірів і об'ємів [1].

Важливо, що додавання ЦКС у проведеній роботі не просто «накладається» на антрациклінову токсичність, а потенційно зміщує баланс регуляції запалення, ендотеліальної реактивності та про-станойдного профілю, що може впливати на хід ремоделювання і чутливість серця до ушкодження. У результаті ми відзначаємо виражену систолічну дисфункцію (ФВк/ФВ) і збільшення КСО, тобто насамперед «систолічний компонент» декомпенсації. Така ситуація є показовою: в доксорубіцинових моделях саме кінцевосистолічні параметри часто є більш чутливими ранніми маркерами погіршення насосної функції, тоді як «стінкові» індекси можуть змінюватися гетерогенно залежно від часу оцінки, дозового навантаження і супутніх впливів.

Принципово було показати не лише факт кардіопротекції, а й її «структуру»: що саме коригується краще – геометрія порожнини, об'ємні індикатори чи сегментарна скоротливість. У цьому сенсі ключовим є те, що КС-МСК відновлювало КДД до величин, максимально наближених до інтактних, і давало найнижчі абсолютні значення КСД та маси міокарда серед лікованих щурів. Це виглядає як реальне гальмування дилатаційного ремоделювання, а не лише «симптоматичне» покращення фракцій. Паралельно об'ємні індикатори (КДО/КСО) під дією КС-МСК мали тенденцію до глибшої нормалізації (особливо КДО), що ми трактуємо як

вплив на механізми, які визначають кінцеводіастолічне наповнення і комплаєнс, а не тільки на скоротливий резерв.

Порівняння з КРВ показало цікаву «розвилку»: глобальні показники насосної функції (ФВк і ФВ) відновлювалися зіставно, але для сегментарного компонента (СПМШП) перевага стосувалася КС-МСК. Ми інтерпретуємо це як ознаку того, що КС-МСК потенційно краще впливає на локальну механіку та мікроструктурні процеси в міокарді (міжклітинна взаємодія, матрикс, мікроциркуляція, протизапальний «фон»), тоді як КРВ, який є потужним антиоксидантом/мембраностабілізатором і модулятором нейрогуморальної активації, швидше «підтягує» інтегральну насосну функцію. Сам факт, що різниця між КС-МСК і КРВ найбільш помітна саме на рівні сегментарної скоротливості, виглядає концептуально важливим для подальшої трансляції в підходи, де ціллю є рання механічна дисфункція.

Дані літератури підтримують логіку щодо фармакологічного референса. У доксорубіцинових моделях КРВ демонструє здатність зменшувати біохімічні маркери ушкодження (наприклад, тропонін I, креатинфосфокіназа-МВ), покращувати антиоксидантний статус (G-SH, СОД) та пригнічувати апоптозні сигнали (каспаза-3), а комбінації КРВ з антиоксидантними/цитопротекторними агентами можуть давати адитивні ефекти щодо певних параметрів [14]. Це важливо для коректного читання наших результатів: якщо навіть «сильний» кардіопротектор (КРВ) на цій моделі не гарантує повного повернення морфометрії до інтактних рівнів, то до КС-МСК як до біопродукту з паракринною природою вимоги до повної нормалізації повинні оцінюватися у контексті механізмів, часу введення і кумулятивного токсичного навантаження.

Ключове питання – чому саме кондиційоване середовище/секретом може працювати в антрацикліновій кардіотоксичності? Сучасні дані зміщують акцент з «клітинної заміни» на паракринну репарацію: біологічно активні білки, ліпіди, мікроРНК та інші молекули, що транспортуються зокрема малими позаклітинними везикулами, здатні зменшувати апоптоз, модулювати запалення і підтримувати енергетичний метаболізм кардіоміоцитів. Дуже показовою є робота, в якій малі позаклітинні везикули з МСК (зокрема з кондиційованого середовища) розглядаються як основа кардіопротекції при ДОКС-індукованій кардіотоксичності, а посилення їх «вантажу» (наприклад, сполуками з кардіопротекторними властивостями) підсилює антиапопто-

тичний ефект на моделях ДОКС-ушкодження [23]. За цією логікою наш результат (краще відновлення СПМШП і геометрії) можна трактувати як прояв саме комплексного паракринного впливу, де «ефект-множник» формується не однією мішенню, а синергією антиоксидантних, протизапальних і цитопротекторних сигналів.

Дуже важливо, що КС-МСК вводилося в лікувально-профілактичному режимі. Для паракринних біопрепаратів «таймінг» часто критичний: якщо втручання відбувається на фазі, коли апоптоз і мітохондріальне ушкодження ще потенційно зворотні, то вплив на ремоделювання буде більшим, ніж при спробі «розвернути» вже сформовану дилатацію. Саме тому ми розглядаємо нормалізацію КДД у групі КС-МСК як одну з найбільш переконливих ознак того, що секретом/везикули могли реально втручатися в ранні патогенетичні контури ремоделювання. Підтримкою такої інтерпретації є й те, що ДОКС-індукована кардіотоксичність у сучасних оглядах описується як процес, де раннє ушкодження мітохондрій та оксидативний стрес запускають довгий ланцюг вторинних змін, і ранні інтервенції мають більший шанс зменшити подальшу структурну перебудову [1].

Окремо підкреслимо: ми свідомо обрали для порівняння КРВ, бо він є не просто «антигіпертензивним», а β/α_1 -адреноблокатором із вираженими антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, що робить його релевантним у доксорубіцинових моделях. Те, що КС-МСК не поступалося КРВ за відновленням ФВк/ФВ і навіть демонструвало перевагу за частиною морфометрії/сегментарної механіки, ми розцінюємо як аргумент на користь подальшого поглиблення механістичної частини: нам потрібно «розкласти» ефект КС-МСК на компоненти (антиоксидантний, антиапоптотичний, антифібротичний, ендотеліопротекторний), а також верифікувати, яку частку ефекту забезпечує саме везикулярна фракція секретому.

З практичного погляду отримані результати також підкреслюють методологічний момент: при оцінці комбінованої кардіотоксичності важливо виходити за межі одного-двох показників і дивитися на узгоджений профіль ремоделювання (діаметри \rightarrow об'єми \rightarrow товщини \rightarrow фракції \rightarrow сегментарні індекси). Саме так стає видно, що однакові ефекти можуть досягатися різними шляхами: фармакологічна корекція здебільшого зсуває нейрогуморально-оксидативні контури, а паракринний біопрепа-

рат – може додатково впливати на тканинну мікроархітектуру та локальну механіку.

Узагальнюючи, ми вважаємо, що КС-МСК на моделі ДОКС/ЦКС-КМП забезпечує багаторівневу кардіопротекцію: глибоку антицитолітичну та антиоксидантну дію з чисельно і статистично підтвердженою перевагою над КРВ за зменшенням патологічного ремоделювання ЛШ та нормалізацією об'ємно-функціональних показників із досягненням інтактних рівнів для КДО і вираженим зниженням КСО. Це формує переконливі підстави розглядати КС-МСК як перспективний підхід для корекції поєднаної кардіотоксичності з клінічно релевантним потенціалом.

ВИСНОВКИ

1. Комбінована дія доксорубіцину та целекосибу викликає тяжке дилатаційно-систолічне ремоделювання серця, що проявляється збільшенням кінцевих об'ємів та діаметрів лівого шлуночка (кінцевосистолічний об'єм – на 194,5 %, $p < 0,001$; кінцеводіастолічний об'єм – на 27,7 %, $p = 0,049$), підвищенням маси міокарда (на 11,9 %, $p = 0,002$) та різким зниженням фракції вкорочення (на 51,3 %, $p < 0,001$) і фракції викиду (на 41,2 %, $p < 0,001$).

2. Карведилол частково зменшує прояви токсичного ремоделювання, знижуючи кінцевосистолічний об'єм на 56,9 % ($p < 0,001$), кінцеводіастолічний об'єм на 15,2 % ($p = 0,04$) та покращуючи функцію міокарда (фракція вкорочення 90,7 %, $p < 0,001$). Проте морфометричні та функціональні показники не досягають рівня інтактних тварин.

3. Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин забезпечує повнішу нормалізацію низки морфометричних і сегментарних показників (КДД, ТМПД, СПМШП), ніж карведилол, але при зіставному з карведилолом відновленні фракції викиду і фракції вкорочення: нормалізує кінцеводіастолічний діаметр (зменшення на 7,2 %, $p = 0,016$), знижує кінцевосистолічний об'єм на 60,1 % ($p < 0,001$), кінцеводіастолічний об'єм на 22,1 % ($p = 0,004$), повністю відновлює товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (зменшення на 28,6 %, $p = 0,003$) та суттєво збільшує її систолічне потовщення (на 109,5 %, $p = 0,028$). Це підтверджує високий регенеративний і кардіопротекторний потенціал кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин.

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях» (номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання: 2025–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор філософії, доцент Матвєєнко М.С.).

Обмеження дослідження. Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими/модельними чинниками, умовами утримання та ресурсними рамками. Досліди *in vivo* / *in vitro* на щурах-самцях у стандартизованих умовах з однією дозою, переважно сурогатними показниками та коротким періодом спостереження не дають підстав для остаточних висновків щодо тривалої безпечності та клінічної релевантності. Розмір груп по 7 особин і часткова рандомізація (розподіл тварин за групами без засліплення оператора ехокардіографії) знижують точність і підвищують ризик систематичних похибок; міжлабораторної реплікації не виконано, тож зовнішня валідність і переносимість на людину обмежені. Для зменшення впливів дотримано Настанов щодо повідомлення про дослідження на тваринах (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* – ARRIVE) і Належної лабораторної практики (*Good Laboratory Practice* – GLP), стандартизовано протоколи, детально описано статистичні процедури. Результати є попередніми; підтвердження потребує багатоцентрових повторень, аналізу доза – ефект, залучення обох статей і різних вікових груп, використання органотидів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

Дотримання етичних норм. Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами належної лабораторної практики «GLP» (*Good Laboratory Practice*), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Використання штучного інтелекту. Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Первинні дані та матеріали. Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних експериментальних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані містять узагальнені показники, лабораторні результати, експериментальні протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням етичних норм та правових обмежень.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення молекулярних і паракринних механізмів кардіопротекторної дії кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин, зокрема його впливу на оксидативний стрес, апоптоз і запальну відповідь міокарда. Перспективним є аналіз доза – ефект і тривалих наслідків застосування, а також оцінка ефективності у тварин обох статей і різного віку. Окрему увагу слід приділити порівнянню з іншими кардіопротекторними стратегіями та трансляції отриманих результатів у доклінічні й клінічні моделі.

Конфлікту інтересів немає. Усі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*), яка доступна за посиланням: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими

організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – І.Д., Ф.Г., Т.Л.; збір матеріалу – І.Д., Ф.Г., В.С., М.М., Т.Р.; статистичний аналіз та інтерпретація даних – І.Д., В.С., М.М., Т.Р.; обробка даних – І.Д., В.С., М.М., Т.Р.; написання первинного тексту – І.Д.; редагування та підготовка фінальної версії – Ф.Г., Т.Л.; наукове керівництво – Ф.Г., Т.Л. Усі автори ознайомилися з остаточним текстом статті та погодили його.

Література

- Bhutani V, Varzideh F, Wilson S, Kansakar U, Jankauskas SS, Santulli G. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: a comprehensive update. *J Cardiovasc Development and Disease*. 2025;12(6):207. <https://doi.org/10.3390/jcdd12060207>
- Oliveira MS, Melo MB, Carvalho JL, Melo IM, Lavor MS, Gomes DA, de Goes AM, Melo MM. Doxorubicin cardiotoxicity and cardiac function improvement after stem cell therapy diagnosed by strain echocardiography. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2013;5(2):52-7. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000184>
- Zhang J, Li X, Liu J, Shang Y, Tan L, Guo Y. Early and dynamic detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity by myocardial contrast echocardiography combined with two-dimensional speckle tracking echocardiography in rats. *Frontiers in Cardiovasc Med*. 2023;9:1063499. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1063499>
- Haesen S, Steegen L, Deluyker D, Bitto V. Comprehensive transthoracic echocardiographic evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: a multimodal imaging approach in an animal model. *Eur Heart J – Imaging Methods and Practice*. 2025;3(1):qyaf006. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyaf006>
- Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111708>
- Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Chyzh MO. Ultrasound characteristics of functional myocardial changes following the application of mesenchymal stem cell conditioned medium in an experimental autoimmune myocarditis model. *Ukrainian J Cardiology*. 2024;31(6):35-46. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
- Maniewska J, Jeżewska D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer chemoprevention. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):594. <https://doi.org/10.3390/cancers13040594>
- Eleiwa NZH, Khalifa HAMI, Nazim HA. Cardioprotective role of royal jelly in the prevention of celecoxib-mediated cardiotoxicity in adult male albino rats. *J Cardiothoracic Surg*. 2024;19(1):135. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02593-2>
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Hladkykh F, Student V, Liadova T, Lykhatska H, Komorovsky R, Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025;60(4):483-91. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
- Ahmad S, Panda BP, Kohli K, Fahim M, Dubey K. Folic acid ameliorates celecoxib cardiotoxicity in a doxorubicin heart failure rat model. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):1295-303. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1299768>
- Jensen RA, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6(1):186-200.
- Stefanov OV, ed. Preclinical studies of medicinal products. Methodological recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
- Alanazi AM, Fadda L, Alhusaini A, Ahmad R, Hasan IH, Mahmoud AM. Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):159. <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
- Hladkykh FV. Assessment of the effects of mesenchymal stem cell conditioned medium and cryoextracts of biological tissues on manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Med J*. 2024;6(191):45-50. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
- Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sciences*. 1999;65(12):1265-74. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00362-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00362-8)
- Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;274(1-3):18-26. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.05.003>
- Thoman CJ. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *J Pharmaceutical Scie*. 1999;88(2):258-60. <https://doi.org/10.1021/js980216n>
- Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian J Radiology and Oncology*. 2020;3(28):222-40. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
- Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv*

- National University. Series Medicine. 2024;32(2(49)):185-97. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x)
22. Zhou Y, Zhu Y, Wong WK. Statistical tests for homogeneity of variance for clinical trials and recommendations. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 2023;33:101119. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101119>
23. Di Y, Zhao S, Fan H, Li W, Jiang G, Wang Y, Li C, Wang W, Wang J. Mass Production of Rg1-Loaded Small Extracellular Vesicles Using a 3D Bioreactor System for Enhanced Cardioprotective Efficacy of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Pharmaceutics.* 2024;16(5):593. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050593>

Echocardiographic assessment of the structural and functional state of the heart and the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell conditioned medium in combined doxorubicin and celecoxib cardiotoxicity

I.H. Drobner^{1,2}, F.V. Hladkykh^{1,3}, V.O. Student^{1,4}, T.I. Liadova¹, M.S. Matvieienko¹, T.V. Rubleva³

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

² Communal Non-Commercial Enterprise «Khmelnyskyi Regional Antitumor Center» of the Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

³ Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴ LLC «Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

The aim – to perform an echocardiographic assessment of structural and functional cardiac alterations in combined doxorubicin- and celecoxib-induced cardiomyopathy and to determine the cardioprotective efficacy of mesenchymal stem cell-conditioned medium.

Materials and methods. The study was conducted in 28 rats with experimentally induced doxorubicin- and celecoxib-associated cardiomyopathy. Echocardiographic evaluation of left ventricular morphometric, volumetric, and functional parameters was performed. The cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-conditioned medium were compared with those of carvedilol using parametric and nonparametric statistical analyses.

Results and discussion. Combined doxorubicin and celecoxib exposure resulted in marked left ventricular dilatation, with a 27.7 % increase in end-diastolic volume ($p=0.049$) and a 194.5 % increase in end-systolic volume ($p<0.001$) compared with intact animals. Myocardial mass increased by 11.9 % ($p=0.002$), while fractional shortening and ejection fraction decreased by 51.3 % and 41.2 %, respectively ($p<0.001$). Carvedilol reduced end-systolic volume by 56.9 % and increased fractional shortening by 90.7 % ($p<0.001$). Mesenchymal stem cell-conditioned medium provided a more profound correction, reducing end-diastolic volume by 22.1 % ($p=0.004$) and end-systolic volume by 60.1 % ($p<0.001$), normalizing end-diastolic diameter, and increasing interventricular septal systolic thickening by 109.5 % ($p=0.028$).

Conclusions. The combined cardiotoxic effects of doxorubicin and celecoxib induce severe dilatational and systolic cardiac remodeling. Mesenchymal stem cell-conditioned medium exerts a robust cardioprotective effect, surpassing carvedilol in the depth of echocardiographic normalization and restoration of myocardial contractile function.

Key words: doxorubicin, celecoxib, mesenchymal stem cells, ejection fraction, stroke volume, cardiac output, ultrasound

UDC 616.127-007.61-005-07-036-092-08(048.8)
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.7585>

Multidisciplinary management of patients with hypertrophic cardiomyopathy

K.V. Rudenko¹, P.A. Danchenko¹, M.I. Rzhanyi¹, O.O. Chyzhevska¹,
A.O. Bei¹, O.M. Kovalyova²

¹ Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article presents a review of literary and scientific sources from the MEDLINE database on PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar platforms, focusing on hypertrophic cardiomyopathy and its treatment aspects. In accordance with the recommendations of leading experts, a modern definition of hypertrophic cardiomyopathy is shown with a description of the classification of structural and functional cardiac abnormalities, associated symptoms, and generalized risk factors for sudden cardiac death in patients. A ranking of patients related to the left ventricular outflow tract obstruction and clinical manifestations is submitted. Based on international guidelines, the main principles for treating patients are given, depending on hemodynamic and clinical characteristics, including pharmacotherapy and invasive methods. Pathophysiological reasoning and clinical justification for prescribing drugs to correct complications are provided. The use of septal myectomy and alcohol septal ablation to correct morphological cardiac abnormalities and improve the clinical status of patients is outlined in a historical context. The results of one's own experience in surgical treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy are presented.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, clinical phenotypes, treatment targets, pharmacotherapy, septal myectomy, alcohol septal ablation

Cardiomyopathies (CMP) are a group of diseases characterized by structural and functional cardiac abnormalities that manifest clinically with predominant heart failure syndromes and life-threatening arrhythmias. The 2023 European Society of Cardiology Guidelines on the management of CMP (hereafter, 2023 Guidelines) classify CMP into the following categories: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), dilated CMP, restrictive CMP, arrhythmogenic right ventricular CMP; non-dilated left ventricular CMP [1].

Among the various nosological forms, HCM draws particular attention. Before receiving its current designa-

tion, HCM underwent a lengthy classification process with numerous nomenclatures, particularly during its early studies. The most significant terms included: aortic subvalvular stenosis (R. Brock), idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (E. Braunwald et al.), and hypertrophic obstructive CMP (J. Cohen et al.) [2–4]. Currently, HCM classification is based on the localization of myocardial hypertrophy, which results in hemodynamic disturbances. Obstructive HCM is characterized by asymmetric hypertrophy of the inter-ventricular septum protruding into the left ventricular outflow tract (LVOT), causing narrowing of the LVOT and impaired blood ejection into the aorta. Asymmetric

Ковальова Ольга Миколаївна, д. мед. н., проф.,
членкиня Європейського товариства кардіологів,
Харківський національний медичний університет
ORCID ID: 0000-0003-3410-6623
E-mail: prokov@gmail.com

Стаття надійшла: 06.10.2025
Прийнята після рецензування: 29.12.2025
Опублікована: 27.02.2026

© К.В. Руденко, П.А. Данченко, М.І. Ржаний, О.О. Чижевська,
А.О. Бей, О.М. Ковальова, 2026

Kovalyova Olga, MD, Prof., EFESC, Kharkiv National Medical
University, Kharkiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-3410-6623
E-mail: prokov@gmail.com

Received: 06.10.2025
Accepted after review: 29.12.2025
Published: 27.02.2026

© K.V. Rudenko, P.A. Danchenko, M.I. Rzhanyi,
O.O. Chyzhevska, A.O. Bei, O.M. Kovalyova, 2026

hypertrophy of the interventricular septum located below the LVOT is classified as non-obstructive HCM. Another possible form is concentric myocardial hypertrophy, which involves the free wall of the left ventricle and the apex of the heart, resulting in apical obstruction.

Another characteristic anatomical feature of hypertrophic cardiomyopathy is changes in the anterior leaflet of the mitral valve. In HCM, it is displaced anteriorly toward the interventricular septum, thickened, and obstructs the LVOT, creating an additional barrier to blood outflow into the aorta. This condition is known as systolic anterior motion of the mitral valve.

The clinical significance of HCM is highlighted by in-depth studies at multiple levels. Advanced high-resolution cardiac imaging has enabled the development of reliable diagnostic criteria for anatomical and functional cardiac changes in HCM patients, allowing for the tracking of their dynamics during disease progression, correlations with symptoms, and responses to various treatment regimens. Significant progress in understanding HCM – specifically in determining etiological origins, myocardial pathophysiology, clinical manifestations, and prognostic markers for life-threatening complications has been achieved through studies of cardiac molecular architecture, elucidating the role of proteins in cardiomyocytes responsible for biomechanical, signaling, and translational functions. Notably, genes encoding contractile proteins in cardiomyocyte components play a critical role. A new stage in understanding HCM pathogenesis emphasizes the study of gene mechanisms in regulating sarcomeric protein stability in cardiomyocytes. Specific gene mutations have been identified as triggers of hypokinetic myocardium and proarrhythmic activity in patients with HCM [5].

Despite the availability of substantial scientific evidence and advanced diagnostic methods providing multifactorial informative criteria, the etiology of certain clinical scenarios with potentially fatal outcomes, such as myocardial dysfunction and sudden cardiac death (SCD) in HCM patients, remains incompletely understood. Further refinement is needed for existing pharmacotherapeutic and invasive treatment strategies, taking into account patients' hemodynamic, clinical, and genetic profiles.

Clinical and instrumental features of hypertrophic cardiomyopathy

The fundamental principles of diagnosis and treatment HCM were outlined in 2011 in a guideline developed by American experts [6], with subsequent additions by specialists from the European Society of Cardiology in 2014 [7]. Extended recommendations

for the management of patients with cardiomyopathy were published by leading cardiologists in 2023 [1]. This document aims to provide a targeted update of the 2014 recommendations and to highlight new aspects of diagnostic and therapeutic strategies for HCM in both adults and children.

Prevalence. HCM is a heterogeneous cardiac disorder observed across all age groups, from childhood to old age. Data on HCM prevalence vary across sources due to several factors. First, the condition is often asymptomatic for some time and is detected incidentally during screening, such as in family studies. Clinically, only 10 % of HCM cases are identified, and only 6 % of these cases are symptomatic. Epidemiological studies based on echocardiographic criteria report a prevalence of HCM in the adult population ranging from 0.16 % to 0.23 %, with a mean of 0.20 % (1 in 500) [8]. Echocardiography provides limited information on morphological characteristics compared to more advanced imaging techniques. According to computed tomography (CT) data, the prevalence of HCM is higher than previously reported, approximately 1 in 200 (0.5 %) [9].

Clinical manifestations. HCM may be suspected during outpatient evaluation in the presence of characteristic complaints, although some patients may have an asymptomatic period in the early stages. Symptomatic HCM, due to intramural coronary vessel compression and reduced myocardial perfusion, may present with precordial and retrosternal chest pain at rest, resembling angina. A second group of symptoms is associated with LVOT obstruction, reduced left ventricle (LV) cavity size, and low systolic output, manifesting as dizziness (often accompanied by chest pain), palpitations (especially after exertion due to exacerbation of obstruction), reduced afterload due to peripheral vasodilation, and syncope with transient loss of consciousness. The most common causes of syncope are paroxysms of ventricular tachycardia (e.g., Torsade de pointes) or asystole, leading to decreased cardiac output, hypotension, and impaired cerebral perfusion.

Symptoms of LV heart failure in HCM patients include weakness, dyspnea, exercise-induced tachycardia, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and resistance to pharmacotherapy. Heart failure occurs in 90 % of obstructive HCM cases, even with preserved LV ejection fraction, and is explained by diastolic dysfunction. In some patients, heart failure progresses to end-stage disease with reduced ejection fraction.

Physical examination. In HCM patients without obstruction, there are no specific cardiovascular findings. In those with obstruction, most patients have palpable precordial thrill and a coarse systolic murmur auscultated at the third or fourth left intercostal space, caused by turbulent flow through the narrowed

outflow tract. Murmur intensity depends on the degree of obstruction. Mitral regurgitation produces a soft pansystolic murmur at the apex, radiating to the axilla.

Electrocardiographic findings. ECG abnormalities are observed in 95 % of HCM patients, including repolarization abnormalities (ST-segment depression and T-wave inversion in lead I and left precordial leads), as well as intraventricular conduction disturbances. Signs of septal hypertrophy include pathological Q waves in leads II–III and V4–V6. Deep «giant» T waves in V3–V5 indicate apical hypertrophy (apical HCM). Later stages may show P-wave changes, such as «P-mitrale» or «P-pulmonale».

Holter monitoring is recommended to detect arrhythmias, which are adverse prognostic indicators in HCM, due to the presence of an arrhythmogenic substrate characterized by myocardial disarray, interstitial collagen deposition, and replacement fibrosis following myocyte death from coronary microvascular dysfunction and ischemia. Atrial fibrillation occurs in 20 % of patients, associated with LVOT obstruction, increased end-diastolic pressure, and atrial hypertrophy, significantly increasing the risk of peripheral thrombosis and ischemic stroke. Ventricular tachycardia is a fatal complication manifesting as SCD defined as death from an underlying cardiac condition within one hour of symptom onset, or unexpected death in an apparently healthy individual within 12–24 hours [10].

A significant proportion of SCD cases are due to cardiac disease, including HCM and genetically determined arrhythmogenic disorders (channelopathies), such as Brugada syndrome, long QT syndrome (Jervell – Lange – Nielsen syndrome), and Romano – Ward syndrome [11]. HCM is a major cause of SCD and ranks among the leading factors of mortality. SCD may be the first clinical manifestation of the disease within a family. There is an established association between anatomical cardiac changes and SCD incidence; patients with LV wall thickness ≥ 30 mm are at particularly high risk [12].

SCD is of particular concern in individuals under 35 years [13]. In children, the risk of SCD increases after age 6, peaking annually between ages 9 and 15 [14]. Literature data indicate that HCM is a primary trigger of SCD in young people due to strenuous physical activity or sports participation. An analysis of 1866 cases of sudden death in athletes in the USA (1980–2006) showed a mean age of 19 ± 6 years for those with cardiac causes [15]. SCD most frequently occurred during or immediately after exercise. Approximately 70 % of SCD cases occurred in athletes participating in competitive team sports, such as basketball and football. The most common structural cardiac pathology identified at autopsy as the cause of death was HCM.

Risk factors for SCD in HCM include family history of SCD, ventricular tachycardia, recurrent syncope, resuscitation after cardiac arrest, LVOT gradient > 30 mm Hg, LV apical aneurysm, limited myocardial perfusion reserve, hypotension during exercise, LV systolic dysfunction, end-stage heart failure, and late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging (CRM) [1, 16].

The annual mortality rate from HCM in adults is 0.5–1.0 %. Leading causes of death in young individuals are SCD, whereas in older adults, heart failure and stroke secondary to atrial fibrillation predominate [16]. In obstructive HCM, progression of heart failure and mortality risk are fourfold higher than in non-obstructive HCM [17].

Central to the diagnosis, treatment and monitoring of HCM from initial step to follow-up of patients are main instrumental imaging tools such as Echocardiography and cardiovascular magnetic resonance (CMR) with non-invasive nature and widespread availability.

Echocardiography provides relevant information on left ventricular wall thickness, LV anatomy and function, left atrial enlargement, associated abnormalities of the mitral valve and left ventricular outflow tract, of obstruction, the presence of latent and dynamic obstruction, pulmonary hypertension, presence and degree of systolic anterior motion and mitral regurgitation, elevated LV filling pressures, diastolic function [1, 6].

CMR can provide important detailed information on cardiac morphology, ventricular function and myocardial tissue characteristics. CMR is superior in the detection of LV apical and anterolateral hypertrophy, aneurysms, and thrombi [1, 6]. By using the intrinsic magnetic properties of different tissues and the distribution of gadolinium-based contrast agents, CMR can be used to detect expansion of the myocardial interstitium caused by fibrosis. The distribution and severity of interstitial expansion etiological correlates with specific diagnoses and suggest Anderson – Fabry disease, cardiac amyloidosis which characterized by a highly specific pattern of myocardial and blood-pool gadolinium kinetics.

Based on the results of instrumental imaging examination of patients have been determined specific cardiac morphological and functional features of HCM.

The 2023 guidelines define HCM taking into account previous publications [6], according to which HCM is characterized by cardiac hypertrophy, particularly of the LV (wall thickness ≥ 15 mm), in the absence of conditions causing pressure or volume overload (e.g., hypertension, ischemic heart disease, valvular lesions) that could explain the thickening. In the majority of clinically confirmed HCM cases, LV wall

thickness is 15 mm or more (mean 21 mm), although massive hypertrophy (30–50 mm) can also occur. Mild LV wall thickening (13–14 mm) may be observed in individuals engaged in significant physical activity («athlete's heart»). A broader definition of HCM includes an increase in LV mass; symmetric LV wall thickening > 15 mm (or more than two standard deviations above normal, adjusted for age, sex, and body size); and asymmetric hypertrophy (septal/posterior wall thickness ratio > 1.3, or > 1.5 in hypertensive patients).

Other pathological conditions in which cardiac hypertrophy is part of a multisystem phenotype have also been described. These phenocopies include syndromic disorders (Anderson – Fabry disease, primary amyloidosis, etc.), metabolic and multisystemic diseases.

The dominant anatomical feature of HCM – myocardial hypertrophy, most commonly of the interventricular septum – combined with an elongated anterior mitral leaflet, produces a narrowing that impedes LV outflow. This leads to left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction, increasing the pressure gradient between the ventricular cavity and the site of obstruction (gradient > 30 mm Hg). The degree of obstruction is individual, may vary in each patient, and can lead to secondary hypertrophy (with the septum always thicker than the posterior wall).

Another manifestation of hypertrophic HCM is diastolic dysfunction, which arises from pathophysiological processes associated with morphological changes, including ischemia, hypoxia, impaired energy metabolism, alterations in intracellular calcium, impaired active relaxation, and increased myocardial stiffness. A significant number of patients with LVOT obstruction develop secondary mitral regurgitation. Diastolic dysfunction leads to increased LV end-diastolic pressure, elevated pulmonary capillary wedge pressure, and pulmonary congestion. In this context, the LV cavity is often small, while the left atrium is frequently hypertrophied and dilated. Cardiac systolic function parameters (end-systolic volume, ejection fraction) are usually normal or even «supernormal» in early disease stages; systolic function is enhanced due to LV hyperdynamic activity, with ejection fraction reaching 80–90 %. However, in the presence of significant myocardial hypertrophy, systolic dysfunction may develop over time, as evidenced by clinical signs and reduced LV ejection fraction on echocardiography.

Thus, HCM represents a significant clinical problem that requires a comprehensive diagnostic process utilizing modern, innovative techniques and genetic analysis to differentiate clinical variants, identify phenocopies, and select optimal therapeutic strategies, including surgical interventions.

Therapeutic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy

The treatment strategy for patients with HCM is aimed at correcting pathophysiological processes – such as elevated LVOT gradient, impaired myocardial relaxation and stiffness, diastolic dysfunction, and increased pulmonary artery pressure – caused by anatomical abnormalities of the heart (LV hypertrophy, interventricular septal hypertrophy, LVOT obstruction, secondary mitral regurgitation), which manifest clinically as arrhythmias, angina, heart failure, and SCD. Considering multiple pathological markers, various therapeutic strategies targeting specific disease mechanisms have been proposed, summarized in the 2023 guidelines [1]. The main medical interventions for HCM include pharmacotherapy, invasive procedures, implantation of mechanical circulatory support devices, and heart transplantation.

Pharmacotherapy. First-line medications for HCM treatment are negative inotropic agents without vasodilatory effects – primarily beta-blockers (metoprolol, bisoprolol) [18]. Non-dihydropyridine calcium channel blockers (verapamil, diltiazem) also exert negative inotropic effects, alleviate LVOT obstruction, improve LV diastolic filling, and reduce symptoms [19]. Conservative therapy additionally includes medications indicated in specific clinical scenarios requiring restoration of sinus rhythm and heart rate control. According to the 2023 Guidelines these drugs, in addition to their antiarrhythmic properties, also positively influence hemodynamic abnormalities and ventricular remodeling processes specific to HCM. For pharmacological cardioversion, disopyramide – a negative inotropic agent is recommended. It reduces mitral regurgitation, decreases elevated LVOT gradient, limits LV contractility, and prevents QT interval prolongation without significant adverse effects [20]. Disopyramide can be safely administered in outpatients as monotherapy or in combination with beta-blockers or calcium channel blockers [21].

Advances in understanding the pathogenic cascade of HCM from molecular studies have stimulated the development of a novel targeted therapy capable of potentially modifying the disease by addressing a key component – myocardial hypertrophy. In 2022, the U.S. Food and Drug Administration approved mavacamten (MYK-461), the first-in-class cardiac myosin inhibitor, for the treatment of symptomatic obstructive HCM in adults, aimed at improving cardiac function and alleviating symptoms [22]. Mavacamten reduces myocardial contractility by inhibiting adenosine triphosphatase activity of cardiac myosin heavy chains [23]. Animal studies have demonstrated that chronic administration of MYK-461 inhibits the development of ventricular hypertrophy by downregulating profibrotic and hyper-

trophic pathogenic myosin gene variants. In the first randomized, placebo-controlled trial in HCM patients, mavacamten reduced LVOT gradient (< 30 mm Hg) and improved heart failure functional class (from II–III to I) [24]. J. Chase Cole et al. analyzed publications on mavacamten in HCM patients from active clinical trials between January 2015 and March 2023 [25]. The authors concluded that mavacamten is effective for persistent obstructive HCM and may reduce the need for invasive interventions. Its use is associated with improved exercise capacity and decreased frequency of septal reduction procedures [26]. Ongoing studies continue to evaluate mavacamten and a newer cardiac myosin inhibitor, aficamten (CK-27), which has a shorter half-life [27].

Invasive methods. Despite advances in conservative therapy and targeted approaches to specific pathogenic genes, a subgroup of HCM patients remains with persistent severe symptoms, progressive disease, and elevated SCD risk, unresponsive to pharmacotherapy, necessitating alternative therapeutic strategies. Indications for non-pharmacological therapy include significant LVOT obstruction, severe dyspnea, chest pain, presyncope or syncope, and refractoriness to maximal medical treatment.

Implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Along with other adverse morphological and clinical characteristics, arrhythmias serve as a prognostic marker for SCD in HCM and are part of the risk factors guiding ICD implantation. According to the 2023 guidelines, ICD implantation may be considered in HCM patients with a sinus rhythm, a resting or provoked LVOT gradient of ≥ 50 mm Hg, and resistance to pharmacotherapy [1]. Updated 2024 recommendations emphasize that patients with maximal LV wall thickness ≥ 30 mm have elevated SCD risk and may benefit from ICD implantation [28].

Septal reduction therapy. Septal reduction in HCM includes surgical septal myectomy and alcohol septal ablation. Surgical septal myectomy, first performed by A.G. Morrow in 1961, involves resection of hypertrophied basal interventricular septal tissue, enlarging the LVOT, relieving obstruction, and improving clinical outcomes [29]. Subsequent refinements have improved anesthesia, myocardial protection, and surgical techniques, with indications including persistent symptoms refractory to pharmacotherapy, resting LVOT gradient ≥ 50 mm Hg, and NYHA class III–IV heart failure [30]. In a 2022 analytical review, B.J. Maron et al. highlighted that, based on 60 years of experience, septal reduction reliably alleviates heart failure by eliminating mechanical LVOT obstruction and, if needed, correcting mitral regurgitation, resulting in normalized LV pressure, restored systolic function, symptom reduction in > 90 % of patients, and return to normal daily activities [31].

Alcohol septal ablation, first performed by U. Sigwart 33 years after the first myectomy and reported in 1995, involves selective destruction of hypertrophied septal tissue via 96 % ethanol delivered through a balloon catheter, inducing a localized iatrogenic myocardial infarction, temporary endovascular occlusion of the septal coronary branch, and consequent reduction of intraventricular pressure [32].

Mechanical circulatory support. Mechanical heart devices («artificial heart») are used in patients with end-stage heart failure to maintain circulation until a suitable donor heart becomes available for transplantation.

Heart transplantation. For patients with HCM, heart transplantation is considered a life-saving option in terminal heart failure when recurrent potentially lethal arrhythmias occur, and pharmacotherapy, ICD implantation, and surgical interventions fail.

In summary, therapeutic practice in HCM has accumulated significant experience. Treatment planning should focus on morphological, hemodynamic, and clinical targets, which determine the optimal medical and interventional strategy (*Table*).

Differential treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Pharmacotherapy. The choice of treatment regimen for patients with HCM depends on specific anatomical myocardial changes, which sequentially determine the pathophysiological processes leading to symptom manifestation. In clinical practice, it is advisable to stratify patients with HCM related to the presence or absence of LVOT pressure gradient. In accordance with ICD-10 HCM is classified as Obstructive HCM (ICD-10 code I42.1) and Non-Obstructive HCM (ICD-10 code I42.2).

Clinical management should also consider the presence or absence of symptoms. Following patient evaluation, individuals with HCM can be classified into the following categories: asymptomatic non-obstructive HCM, symptomatic non-obstructive HCM, asymptomatic obstructive HCM, and symptomatic obstructive HCM. The goals and strategies of treatment are dynamic and require continuous adjustment during follow-up.

The principles of HCM management are outlined in the 2011 and 2014 guidelines, with additional recommendations included in the 2023 update [1, 6, 7].

Asymptomatic non-obstructive HCM. A proportion of patients with HCM show no signs of LVOT obstruction or symptoms and may have a relatively normal life expectancy. For this group, there is no proven benefit of beta-blockers or calcium channel blockers; thus, pharmacologic or invasive therapy is not recommended. Continuous monitoring is essential to

Table

Morphological, hemodynamic, and clinical targets of therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Treatment targets	Treatment goals	Treatment strategy
High LVOT gradient (30–50 mm Hg)	Reduction of left ventricular end-diastolic pressure Improvement of left ventricular filling Reduction or elimination of symptoms	Pharmacotherapy with negative inotropic effect drugs: <ul style="list-style-type: none"> • Non-vasodilating beta-blockers (metoprolol, bisoprolol) • Non-dihydropyridine calcium channel blockers (verapamil, diltiazem)
High LVOT gradient (≥ 50 mm Hg) Heart failure NYHA functional class III or IV Refractory to maximal pharmacotherapy	Reduction of LVOT pressure gradient Improvement of left ventricular filling Reduction or elimination of symptoms	Invasive therapy: <ul style="list-style-type: none"> • Septal myectomy • Alcohol septal ablation
Left ventricular hypertrophy with hypercontractility	Reduction of excessive left ventricular contractility	Mavacamten stimulates regression of left ventricular hypertrophy, reduces LVOT obstruction, improves heart failure functional class, and enhances quality of life
Left ventricular hypertrophy with reduced contractility	Regression of left ventricular hypertrophy	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • ACE inhibitors • Angiotensin II receptor antagonists
Angina	Reduction of symptom manifestations	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers • Non-dihydropyridine calcium channel blockers • In the absence of LVOT obstruction, cautious use of oral nitrates may be considered • Ranolazine reduces symptom manifestations in patients without LVOT obstruction
Arrhythmias (ventricular tachycardia)	Heart rate control	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers • Non-dihydropyridine calcium channel blockers • In case of intolerance, sodium channel blocker disopyramide is prescribed
Arrhythmias (atrial fibrillation)	Control of rhythm and heart rate Prevention of thromboembolic complications	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers • Consider amiodarone, disopyramide, sotalol if beta-blockers are insufficient to prevent atrial fibrillation • Anticoagulant therapy
Presence of SCD risk factors	Reduction of mortality	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers • ICD for patients tolerant to these drugs
Heart failure with preserved LV ejection fraction (diastolic dysfunction)	Reduction of left ventricular end-diastolic pressure Improvement of left ventricular filling Reduction or elimination of symptoms	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers • Non-dihydropyridine calcium channel blockers • Disopyramide • Cibenzoline • Diuretics if needed
Heart failure with reduced LV ejection fraction (systolic dysfunction)	Reduction of symptoms	Pharmacotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • ACE inhibitors • Angiotensin II receptor blockers • Mineralocorticoid receptor antagonists • Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors • Neprilysin inhibitors

Table. Continued

Heart failure refractory to pharmacotherapy NYHA functional class III or IV Recurrent life-threatening arrhythmias	Preservation of life	Mechanical support devices implantation Heart transplantation
--	----------------------	--

The table contains data that have been adapted by the authors in accordance with the recommendations published in international guidelines related to patients management with HCM [1, 6, 7, 12, 28], with ventricular arrhythmias and SCD [10], acute and chronic heart failure [40], results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, EXPLORER-HCM study [41]. LVOT – left ventricular outflow tract; ACE – angiotensin-converting enzyme; SCD – sudden cardiac death; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; LV – left ventricle.

detecte symptom onset or progression. Clinical course is known to worsen in the presence of hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities. Therefore, primary management goals include treatment of comorbid conditions [6]. Patients with obesity are advised to maintain a healthy lifestyle with a focus on weight reduction. In hypertensive patients, beta-blockers and calcium channel blockers are preferred for blood pressure control.

Symptomatic non-obstructive HCM. The overall treatment goal is to reduce end-diastolic pressure, alleviate symptoms, and improve cardiac functional capacity. All patients with HCM should undergo SCD risk stratification, regardless of hemodynamic or clinical characteristics, to allow timely implementation of preventive measures. Symptomatic treatment aims to reduce angina and dyspnea. For prolonged angina episodes, beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers are prescribed [1, 6]. In the absence of LVOT obstruction, cautious use of oral nitrates may be considered [1]. Additionally, ranolazine may be used in non-obstructive HCM to alleviate symptoms.

Management of symptomatic patients without LVOT obstruction focuses on arrhythmia treatment. For atrial fibrillation, pharmacologic cardioversion with beta-blockers or verapamil/diltiazem is recommended, depending on symptom severity and comorbidities. In patients with dyspnea and a preserved LV ejection fraction, oral diuretics are an appropriate treatment.

Asymptomatic obstructive HCM. This form represents a small proportion of patients in the early stages of disease. Pharmacotherapy is generally unnecessary; however, in selected clinical situations, beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers may be administered to reduce LV pressure and prevent complications [7, 19].

N.B. In hypertensive patients with diagnosed HCM, vasodilators and high-dose diuretics should be avoided, as they may exacerbate LVOT obstruction [33].

Symptomatic obstructive HCM. This form is associated with significant hemodynamic disturbances and

disease progression, manifesting as SCD risk, diastolic and systolic dysfunction, ultimately leading to refractory chronic heart failure. Treatment aims are comprehensive, targeting pathophysiological mechanisms (increased end-diastolic pressure, reduced LV filling, hypercontractility, arrhythmogenic substrate, diastolic dysfunction, impaired functional capacity) caused by anatomical abnormalities (LV and interventricular septal hypertrophy, LVOT obstruction, mitral valve anomalies with regurgitation) [34]. Clinicians aim to relieve or eliminate symptoms, including angina, dyspnea, arrhythmias, syncope, and heart failure, to improve quality of life, slow disease progression, and delay mortality. Therapy includes both pharmacologic and invasive interventions.

For symptomatic obstructive and non-obstructive HCM, low-dose non-vasodilating beta-blockers (e.g., metoprolol, bisoprolol) are the first-line treatment for angina and dyspnea, titrated slowly to achieve symptomatic relief and maximal tolerated doses (heart rate 55–60 bpm at rest) [1, 18, 35]. Beta-blockers are preferred due to their negative inotropic effect and ability to reduce adrenergic tachycardia, prolonging diastolic filling and enhancing ventricular relaxation.

N.B. Beta-blockers are contraindicated in patients with sinus bradycardia or conduction disturbances. Caution is required with vasodilating beta-blockers, for patients intolerant to or contraindicated for beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers are recommended, including verapamil (titrated from 40 mg three times daily up to 480 mg/day) and diltiazem (titrated from 60 mg three times daily up to 360 mg/day), which improve diastolic parameters and prevent myocardial ischemia.

N.B. Potential adverse effects of verapamil include hemodynamic compromise, increased LVOT obstruction, and pulmonary hypertension leading to pulmonary edema. Verapamil and diltiazem are contraindicated in patients with severe LVOT obstruction (≥ 80 mm Hg), sick sinus syndrome, heart failure, cardiogenic shock, or second- to third-degree AV block, even with a pacemaker. Dihydropyridines (e.g.,

nifedipine) are not recommended in obstructive HCM.

In refractory obstructive HCM, disopyramide is recommended, exerting negative inotropic effects via sodium channel modulation and intracellular calcium reduction, thereby lowering pressure gradients, improving functional capacity, and carrying a low arrhythmogenic risk [20, 21].

N.B. When combining disopyramide with beta-blockers or calcium channel blockers, low doses should be used to minimize adverse effects. Disopyramide is contraindicated in glaucoma and should not be combined with QT-prolonging drugs (sotalol, amiodarone) [36]. Long-term therapy with cibenzoline (a class Ia antiarrhythmic) also reduces the LVOT gradient, improves diastolic function, and modulates remodeling [37].

Arrhythmias are a hallmark of HCM. Atrial fibrillation is common, causing palpitations, skipped beats, and worsening heart failure symptoms. Management follows standard AF protocols but requires consideration of HCM-specific arrhythmia aggressiveness and drug tolerance. Preferred agents include beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers. Amiodarone, disopyramide, or sotalol may be used if first-line agents are insufficient. Anticoagulation for stroke prevention is recommended regardless of CHA₂DS₂-VASc score, even after a single documented atrial fibrillation episode.

For ventricular tachycardia, beta-blockers are the first-line treatment; if refractory or recurrent, an ICD is indicated. Updated 2024 guidelines recommend ICD for such patients: family history of SCD, unexplained syncope, massive LV hypertrophy (≥ 30 mm), significant myocardial fibrosis ($> 15\%$ LV mass), apical aneurysm, and end-stage heart failure (LV ejection fraction $< 50\%$) [38]. Catheter ablation may be considered in symptomatic atrial fibrillation patients unresponsive to therapy or in recurrent monomorphic ventricular tachycardia with a defined focus.

Heart failure management in symptomatic obstructive HCM requires attention to hemodynamic status. In patients with preserved LV ejection fraction, there is insufficient evidence for ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers [39]. Beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers remain the first-line treatment. Patients with systolic dysfunction should receive guideline-directed therapy including ACE inhibitors, ARBs, mineralocorticoid receptor antagonists, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, and neprilysin inhibitors [1, 40].

N.B. Positive inotropes (digoxin, pressors) should be avoided due to adverse hemodynamic effects and worsening LVOT obstruction. Loop and thiazide diuretics should be used cautiously in low doses.

Recently, mavacamten, a first-in-class myosin inhibitor, has been introduced for symptomatic obstructive HCM (gradient ≥ 50 mm Hg), reducing contractility and LVOT obstruction, improving functional class, and optimizing myocardial energy utilization [23, 24, 25, 26, 41]. Mavacamten can be combined with beta-blockers (or verapamil/diltiazem if beta-blockers are contraindicated) and titrated to a maximum dose of 15 mg/day.

N.B. Mavacamten is contraindicated in patients with LV ejection fraction $< 55\%$ and requires echocardiographic monitoring; therapy should be discontinued if LV ejection fraction falls below 50% or clinical status worsens. Combination with disopyramide is not recommended.

Despite advances in pharmacotherapy, drugs alone cannot fundamentally reverse myocardial anatomical changes, slow remodeling, or prevent pathophysiological consequences of symptomatic obstructive HCM. Invasive approaches have therefore been proposed. ICD is indicated in patients with life-threatening arrhythmias, particularly non-sustained VT (≥ 3 episodes with HR > 130 bpm) or persistent/resistant atrial fibrillation [1, 28].

Surgical management. Septal myectomy has been validated in leading centers. A study of 250 symptomatic obstructive HCM patients who underwent surgery between 2016 and 2019 assessed surgical efficacy [42]. The inclusion criteria were an LVOT gradient of ≥ 50 mm Hg at rest or after provocation (Valsalva maneuver) and NYHA class III–IV heart failure symptoms resistant to medical therapy (93 patients, 37.2 %). Procedures included extended septal myectomy, resection of abnormal chordal structures, papillary muscle mobilization, and anterior mitral leaflet plication. Pre- and post-operative assessment included LVOT gradient, mitral regurgitation, and functional class. Surgery resulted in significant LVOT gradient reduction (pre-op 92.8 ± 30.7 mm Hg vs. post-op 19.3 ± 8.7 mm Hg, $p < 0.001$) and improvement in heart failure class (61.6 % of patients shifted from NYHA III–IV to I–II, $p < 0.001$).

Postoperative complications included AV block and life-threatening ventricular arrhythmias: 4 patients (1.6 %) required ICD and 10 patients (4 %) required pacemakers due to complete AV block [42]. In 41 patients undergoing alcohol septal ablation, complete AV block occurred in 16.7 %, requiring pacemaker implantation in 4.8 % [43].

Comparative analyses of septal reduction techniques evaluated safety and efficacy in different timeframes. Y. Yokoyama et al. analyzed 27 observational studies comprising 15,968 patients [44]. The primary endpoint was 1-year all-cause mortality; secondary endpoints included reduction in LVOT gradient and re-intervention rates. Long-term mortality (≥ 5 years)

was higher in the alcohol ablation subgroup compared to myectomy. Alcohol ablation was associated with lower gradient reduction and higher re-intervention rates. Between October 2017 and March 2019, 16 patients underwent extended surgical myectomy after unsuccessful alcohol ablation, resulting in peak systolic gradient reduction from 86 mm Hg (IQR 75–104.7) to 20 mm Hg (IQR 16–22, $p < 0.001$) [45]. No iatrogenic ventricular septal defects or significant postoperative mitral regurgitation were observed. No in-hospital or overall mortality occurred. Extended myectomy post-failed alcohol ablation is therefore safe and effective, but the final decision rests with the cardiac surgeon.

Conclusions

The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy can be suspected through a comprehensive clinical examination and determining in patients the symptoms associated with left ventricular outflow tract obstruction – recurrent syncope with transient loss of consciousness, resuscitation after cardiac arrest, paroxysms of ventricular tachycardia, left ventricle heart failure, family history of sudden cardiac death. The final diagnostic emphasis is proven by specific abnor-

mality of cardiac precise anatomical, functional, and tissue characteristics with prognostic implications resulted from using imaging techniques particularly cardiac magnetic resonance and echocardiography. To reveal the etiological origin and refine the differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, particularly in the context of multisystem disorders, the implementation of genetic analysis to identify pathogenic gene variants is essential, serving as a critical component of diagnostic, prognostic, and therapeutic processes.

The heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy manifestations, along with the dynamic evolution of hemodynamic parameters and clinical complications, necessitates a balanced, multidisciplinary approach involving primary care physicians, specialists in cardiac imaging and functional diagnostics, cardiologists, geneticists, and cardiac surgeons. A key preventive measure against disease destabilization is the development of innovative gene therapy approaches aimed at targeted correction of pathogenic gene variants.

Thus, effective management of hypertrophic cardiomyopathy requires a multidisciplinary approach, with personification the optimal treatment strategy for each patient.

There no conflict of interest.

Author contributions: conceptualization & writing original draft – K.R., O.K.; bibliometrical analysis of scientific literature – P.D., A.B.; statistical analysis – M.R.; research design – O.Ch.

References

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
2. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep*. 1957;106:221-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13480570/>
3. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30 Suppl 4:3-119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>
4. Cohen J, Effat H, Goodwin JF, Oakley CM, Steiner RE. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1964;26:16-32 <https://doi.org/10.1136/hrt.26.1.16>
5. Garfinkel AC, Seidman JG, Seidman CE. Genetic pathogenesis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2018;14(2):139-46. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.004>
6. Gersh B, Maron B, Bonow R, Dearani J, Fifer M, Link S, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force of practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13;58(25):2703-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.825>
7. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
8. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study: coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation*. 1995; 92:785-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.4.785>
9. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
10. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of

- Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
11. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28:22-30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>
 12. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:e159-e240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>
 13. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Aug;12(8):e007453. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007453>
 14. Marston NA, Han L, Olivetto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Ingles J, Semsarian C, Jacoby D. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab148>
 15. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009 Mar;119(8):1085-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
 16. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749-770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
 17. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
 18. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2505-17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.065>
 19. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with β -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013;6:694-702 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
 20. Coppini R, Ferrantini C, Pioner JM, et al. Electrophysiological and contractile effects of disopyramide in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a translational study. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:795-813. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2019.06.004>
 21. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005152>
 22. Autore C, Francia P, Tini G, Musumeci B. Old and new therapeutic solutions in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B12-B15. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad060>
 23. Zampieri M, Argirt A, Marchi A, et al. Mavacamten, a novel therapeutic strategy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:79. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01508-0>
 24. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2467-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)
 25. Chase Cole J, Benvie SF, DeLosSantos M. Mavacamten: A Novel Agent for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clin Ther*. 2024 Apr;46(4):368-73. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.02.007>
 26. Abood Z, Jan MF, Ashraf M, Kroboth S, Sanders H, Schweitzer M, Misicka A, Ollerman E, Jahangir A, Galazka P, Tajik AJ. Mavacamten in real-life practice: Initial experience at a hypertrophic cardiomyopathy centre. *ESC Heart Fail*. 2025 Feb;12(1):672-6. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14882>
 27. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a next generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem*. 2021;64:14142-52. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
 28. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, Dearani JA, Epps KC, Evanovich L, Ferrari VA, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association / American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1239-e1311 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001250>
 29. Morrow A.G., Brockenbrough E.S. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg*. 1961;154:181-9. <https://doi.org/10.1097/00000658-196108000-00003>
 30. Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, Sorajja P, Nishimura RA. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of operation in patients with latent obstruction *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:303-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.059>
 31. Maron BJ, Dearani JA, Smedira NG, Schaff HV, Wang S, Rastegar H, Ralph-Edwards A, Ferrazzi P, Swistel D, et al. Ventricular septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (analysis spanning 60 years of practice): AHA Expert Panel. *Am J Cardiol*. 2022 Oct 1;180:124-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.007>
 32. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995 Jul 22;346(8969):211-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91267-](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91267-)
 33. Zhanga Yu, Adamo M, Zou C, Porcari A, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2024;25;6. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001616>
 34. Zhu M, Reyes KRL, Bilgili G, Siegel RJ, Lee Claggett B, Medical Therapies to Improve Left Ventricular Outflow Obstruction and Diastolic Function in Hypertrophic

- Cardiomyopathy. Adv. 2023 Sep 25;2(8):100622. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100622>. eCollection 2023
35. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* 2022; 354:22-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.013>
 36. Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, et al. CS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J*. 2021 Aug 25;85(9):1590-689. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0910>
 37. Hamada M, Ikeda S, Ohshima K, et al. Impact of chronic use of cibenzoline on left ventricular pressure gradient and left ventricular remodeling in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2016;67:279-86. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.05.014>
 38. Gasior T. Advances in Cardiac Imaging and Genetic Testing for Diagnosis and Risk Stratification in Cardiomyopathies: 2024 Update *J Clin Med*. 2024 Nov 26;13(23):7166. *J Clin Med*. 2024 Nov 26;13(23):7166. <https://doi.org/10.3390/jcm13237166>.10.3390/jcm13237166.
 39. Spoladore R, Fragasso G, Pannone L, Slavich M, Margonato A. Pharmacotherapy for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):233-242. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1702023>
 40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3627-39. *J Clin Med*. 2024 Nov 26;13(23):7166. <https://doi.org/10.3390/jcm13237166>.10.1093/eurheartj/ehad195
 41. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)
 42. Rudenko KV, Lazoryshynets VV, Trembovetska OM, Nevmerzhytska LO, Tregubova MO, Danchenko PA. The Results of Surgical Treatment of Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy as a Risk Factor of Sudden Cardiac Death. *World of Medicine and Biology*. 2020;72 (2): 109-14. Ukrainian. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-2-72-109-114>
 43. Jallad P, Soliani M, Marins PHA, Fernandes F, Arteaga-Fernandez E et al. Brazilian Multicenter Registry of Alcohol Septal Ablation for Patients with Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy – BRASA Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2025 May;122(6):e20240626. <https://doi.org/10.36660/abc.20240626>
 44. Yokoyama Y, Shimoda T, Shimada YJ, Shimamura J, Akita K, Yasuda R, et al. Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Mar 1;63(3):ezad043. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad043>
 45. Rudenko KV, Lazoryshynets VV, Nevmerzhytska LO, Tregubova MO, Danchenko PA. Septal Myectomy with Mitral Valve Surgery in Patients After Alcohol Septal Ablation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 May 2;34(5):723-30. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivac010>

Мультидисциплінарний менеджмент хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією

К.В. Руденко¹, П.А. Данченко¹, М.І. Ржаний¹, О.О. Чижевська¹, А.О. Бей¹, О.М. Ковальова²

¹ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

² Харківський національний медичний університет

Стаття містить огляд літературних наукових джерел даних MEDLINE на платформі PubMed, Web of Science, Scopus стосовно гіпертрофічної кардіоміопатії з акцентом на лікувальні аспекти. Відповідно до рекомендацій провідних експертів подано сучасне визначення гіпертрофічної кардіоміопатії з описом класифікаційних структурних та функціональних серцевих аномалій, асоційованих симптомів і узагальнених факторів ризику раптової серцевої смерті хворих. Представлено ранжування пацієнтів з огляду на обструкцію виносного тракту лівого шлуночка та клінічну маніфестацію. Згідно з міжнародними настановами наведено основні заходи лікування хворих залежно від гемодинамічних та клінічних характеристик із застосуванням фармакотерапії та інвазивних методів. Надано патофізіологічну аргументацію та клінічне обґрунтування показань до призначення препаратів з метою корекції ускладнень. В історичному контексті окреслено застосування септальної мієктомії й алкогольної септальної абляції для усунення морфологічних аномалій серця та покращання клінічного статусу пацієнтів. Наведено результати власного досвіду хірургічного лікування хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, клінічні фенотипи, мішені лікування, фармакотерапія, септальна мієктомія, алкогольна септальна абляція

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 CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріали і методи».

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

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

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4hvyliia@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 khvyliia; 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.