

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХАМУЛЯК ХРИСТИНА МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12-009.72:616.988:578.834:613.84]-06

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У
ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД
ФАКТОРУ КУРІННЯ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Х. М. Хамуляк

Науковий керівник:
Соломенчук Тетяна Миколаївна
доктор медичних наук, професор

Львів – 2026

АНОТАЦІЯ

Хамуляк Х.М. Прогнозування перебігу нестабільної стенокардії у пацієнтів з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, 2026.

Метою дослідження було оптимізувати прогнозування клінічного перебігу нестабільної стенокардії (НС) у пацієнтів залежно від постковідного синдрому (PACS) та фактора куріння на підставі комплексного аналізу клініко-анамнестичних даних, лабораторних показників, інтегральних лейкоцитарних індексів запалення, показників метаболічного профілю, параметрів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) і структурно-функціонального стану серця.

Дисертаційна робота виконана як відкрите контрольоване порівняльне дослідження у паралельних групах, у яке було включено 147 пацієнтів із НС віком від 18 до 80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні упродовж 2022–2026 років. Усіх хворих було розподілено на дві групи залежно від наявності PACS: I групу склали 88 (59,86%) пацієнтів із PACS, II групу – 59 (40,14%) осіб без нього. Додатково кожен групу було поділено на підгрупи залежно від фактора куріння: IA (курці з PACS, n=36), IB (некурці з PACS, n=52), IIA (курці без PACS, n=28), IIB (некурці без PACS, n=31). Середній вік пацієнтів достовірно не відрізнявся між групами ($p>0,05$).

Програма обстеження включала загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Оцінювали показники загального аналізу крові, ліпідного спектра, глікемії, глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівень С-реактивного білка (СРБ), N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP), а також інтегральні запальні лейкоцитарні маркери: нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR), моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (MLR), тромбоцитарно-

лімфоцитарне співвідношення (PLR), системний імунозапальний індекс (SII), системний індекс запальної відповіді (SIRI), сукупний індекс системного запалення (AISI). Проводили електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), ДМАТ. Статистичний аналіз включав параметричні та непараметричні методи, кореляційний, регресійний аналіз, оцінку відношення шансів та ROC-аналіз (receiver operating characteristic analysis).

Пацієнти обох груп були порівнюваними за основними клініко-демографічними характеристиками. У структурі обстежених переважали особи віком понад 60 років (понад 60%) та чоловічої статі (понад 80%). Серед супутньої патології найчастіше реєструвалися артеріальна гіпертензія (100%), надмірна маса тіла та ожиріння (понад 70%), а також цукровий діабет (30–33%), без достовірних міжгрупових відмінностей.

При оцінці запальних лейкоцитарних маркерів виявлено, що у пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з більш вираженою активацією системного запалення. Зокрема, у підгрупі ІА (курці з PACS) медіанне значення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) становило 2,43 (1,73–3,25) проти 1,64 (1,15–2,21) у підгрупі ІБ, співвідношення моноцитів до лімфоцитів (MLR) – 0,24 (0,17–0,33) проти 0,19 (0,10–0,23), індекс системного імунного запалення (SII) – 654,18 (407,5–809,16) проти 392,89 (220,68–480,74), індекс системної реакції запалення (SIRI) – 1,27 (0,77–1,92) проти 0,64 (0,41–0,98), сукупний індекс системного запалення (AISI) – 307,21 (194,43–489,38) проти 127,92 (63,65–251,98) ($p < 0,05$). При міжпідгруповому аналізі показники лейкоцитарних індексів системного запалення достовірно відрізнялися, у підгрупі ІА значення NLR було вищим на 48,2% порівняно з ІБ (2,43 проти 1,64; $p < 0,05$) та на 32,1% порівняно з ІА, що свідчить про додатковий внесок PACS у формування запальної відповіді.

Аналогічна тенденція спостерігалася для SII, який у підгрупі ІА перевищував показники ІБ на 27,5% та ІА – на 18,3% ($p < 0,05$), що підтверджує синергічний вплив куріння та PACS. Водночас у підгрупі ІБ значення SIRI та AISI

залишалися достовірно вищими, ніж у підгрупі ІБ (на 22–35%), що свідчить про самостійний внесок PACS у підтримання хронічного запалення.

Виявлено, що підвищення інтегральних індексів запалення супроводжувалося достовірним зростанням рівнів лейкоцитів (8,33 проти $7,30 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофілів (5,31 проти $4,10 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитів (237 проти $219 \times 10^9/\text{л}$). При цьому навіть у некурців із PACS показники системного запалення були достовірно вищими, ніж у некурців без PACS, що свідчить про самостійний вплив PACS. Таким чином, встановлено, що рівні запальних лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, SII, SIRI, AISI) формують чіткий градієнт змін залежно від поєднання PACS та фактора куріння, при якому найменш виражені зміни реєструються у підгрупі ІБ (некурці без PACS), проміжні – у підгрупах ІА та ІБ, та максимально виражені – у підгрупі ІА, при цьому відносне підвищення показників у підгрупі ІА становить від 1,5 до 2,4 разів порівняно з підгрупою ІБ, що свідчить про кумулятивний ефект факторів. Аналогічна закономірність відзначається і для показників метаболічного профілю, де найвищі значення НbA1c, тригліцеридів (ТГ) та індексу атерогенності (Інд.А) реєструються у пацієнтів із поєднанням PACS і куріння.

У пацієнтів із НС наявність PACS отримано результати з більш вираженими порушеннями метаболічного профілю, насамперед за рахунок змін ліпідного та вуглеводного обміну. Зокрема, у пацієнтів із PACS рівень загального холестерину (ЗХС) був вищим на 10,0% ($4,4 \text{ ммоль/л}$ проти $4,0 \text{ ммоль/л}$; $p < 0,05$), а рівень ТГ – на 12,9% ($1,75 \text{ ммоль/л}$ проти $1,55 \text{ ммоль/л}$; $p < 0,05$), що свідчить про більш виражену дисліпідемію (ДЛП). Встановлено, що найбільш несприятливі зміни метаболічного профілю реєструються у курців із PACS (підгрупа ІА), у яких визначаються найвищі значення ЗХС ($4,6 \text{ ммоль/л}$), ТГ ($2,08 \text{ ммоль/л}$), Інд.А (3,71 од.), НbA1c (7,1%) та СРБ ($8,2 \text{ мг/л}$), що супроводжується зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 13,0% порівняно з некурцями ($p < 0,01$). Міжпідгруповий аналіз підтвердив поглиблення метаболічних порушень при поєднанні PACS і куріння: у ІА підгрупі Інд.А перевищував відповідні показники у підгрупі ІБ на 39,5% (3,71

проти 2,66; $p < 0,01$), а рівень HbA1c – на 12,7% (7,1% проти 6,3%; $p < 0,05$), що свідчить про суттєве поглиблення порушень вуглеводного обміну при поєднанні RACS і куріння. Одночасно рівень СРБ у підгрупі ІА перевищував показники ІБ більш ніж у 2,7 раза (8,2 мг/л проти 3,02 мг/л; $p < 0,001$), що вказує на виражену активацію системного запалення.

Виявлено, що фактор куріння має самостійний негативний вплив на показники ліпідного обміну незалежно від наявності RACS. Зокрема, у підгрупі курців без RACS (ІА) рівень ЗХС перевищував показники некурців (ІБ) на 28,3% (4,4 ммоль/л проти 3,43 ммоль/л; $p < 0,01$), а рівень холестерину ЛПНЩ – на 22,1% (2,32 ммоль/л проти 1,9 ммоль/л; $p < 0,05$), що підтверджує проатерогенний вплив куріння. Встановлено, що наявність RACS у курців асоціюється з додатковим поглибленням порушень вуглеводного обміну. Так, при порівнянні підгруп ІА та ІА рівень глюкози був вищим на 7,3% (5,9 ммоль/л проти 5,5 ммоль/л; $p < 0,05$), а рівень HbA1c – на 6,8% (7,1% проти 6,65%; $p < 0,05$), що свідчить про модифікуючий вплив RACS на глікемічний контроль.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність достовірних зв'язків між характеристиками куріння та метаболічними показниками. Зокрема, у курців із RACS стаж куріння прямо корелював із рівнем СРБ ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$) та фібриногену (ФГ) ($\rho = 0,39$; $p < 0,05$), а інтенсивність куріння (пачко-роки) – із рівнем СРБ ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$). У курців без RACS встановлено зворотні кореляційні зв'язки між інтенсивністю куріння та рівнем ХС ЛПВЩ (ρ до $-0,69$; $p < 0,001$), що підтверджує негативний вплив куріння на антиатерогенний компонент ліпідного профілю.

Таким чином, встановлено, що найбільш несприятливий кардіометаболічний профіль формується у пацієнтів із поєднанням RACS та куріння і характеризується ДЛП, порушенням вуглеводного обміну та активацією системного запалення, що свідчить про їх взаємопосилюючий вплив на метаболічні процеси.

При аналізі показників ДМАТ встановлено, що вони були достовірно гіршими у пацієнтів із RACS. Виявлено, що зміни цих показників також мають

градієнтний характер: у підгрупі ІА середньодобовий САТ перевищує значення ІБ більш ніж на 12 мм рт.ст., що супроводжується зростанням індексів часу (ІЧ) гіпертензії у 2–2,5 раза та значним збільшенням частки патологічних циркадних профілів. При цьому у підгрупах ІБ та ІА зазначені зміни мають проміжний характер, що підтверджує незалежний внесок кожного з факторів.

Зокрема, при порівнянні пацієнтів із RACS та без нього встановлено, що середньодобовий САТ був вищим на 4,36 мм рт.ст. ($124,19 \pm 14,61$ проти $119,83 \pm 16,15$ мм рт.ст.; $p=0,03$), нічний САТ – на 7,02 мм рт.ст., нічний ДАТ – на 2,84 мм рт.ст. ($p<0,05$). Крім того, встановлено підвищення пульсового артеріального тиску (ПАТ) на 2,4–4,2 мм рт.ст. та збільшення ІЧ нічної гіпертензії на 15,04%. Добовий індекс (ДІ) САТ у пацієнтів із RACS був знижений удвічі (2,87% проти 5,96%; $p<0,01$), що супроводжувалося зростанням частки патологічних циркадних профілів. Зокрема, частка фенотипу «night-peaker» становила 42,05% у пацієнтів із RACS проти 20,34% без нього ($p<0,01$).

Виявлено, що куріння додатково погіршує показники ДМАТ. При міжпідгруповому аналізі встановлено, що у підгрупі ІА середньодобовий САТ перевищував відповідний показник у ІБ на 5,1 мм рт.ст., у ІА – на 3,8 мм рт.ст. ($p<0,01$). ІЧ нічної гіпертензії у підгрупі ІА був у 1,9 раза вищим порівняно з ІБ та у 2,3 раза – порівняно з ІБ ($p<0,01$). Частка пацієнтів із профілем «night-peaker» у підгрупі ІА перевищувала аналогічний показник у ІБ на 18,4% та у ІБ – більш ніж удвічі, що підкреслює найбільш виражене порушення циркадного ритму саме при поєднанні досліджуваних факторів.

Встановлено, що частка пацієнтів із перевищенням цільових рівнів артеріального тиску (АТ) за даними ДМАТ була достовірно більшою у пацієнтів із RACS. Зокрема, перевищення цільових значень нічного САТ реєструвалося у 44,83% пацієнтів із RACS проти 25,00% без нього ($p<0,05$), а нічного ДАТ – у 18,39% проти 6,67% відповідно ($p<0,05$), що свідчить про значне порушення нічної регуляції АТ. Показано, що частка пацієнтів із перевищенням цільових рівнів АТ була максимальною у підгрупі ІА. Зокрема, частка перевищення САТдоб становила 47,22% проти 23,52% у ІБ ($p<0,02$), САТн – 61,61% проти

33,33% ($p=0,01$), а ДАТн – 27,78% проти 11,76% відповідно ($p<0,05$). У підгрупі ІА аналогічні показники також перевищували значення ІБ, зокрема частка САТн була вдвічі більшою (35,71% проти 15,63%; $p<0,05$).

Порушення циркадного ритму АТ були найбільш вираженими при поєднанні PACS і куріння: частка осіб із профілем «night-peaker» у підгрупі ІА була у 1,9 раза вищою порівняно з ІБ (41,18% проти 21,57%; $p<0,05$) та перевищувала показники підгрупи ІА, тоді як фізіологічний профіль «dipper» найчастіше реєструвався у некурців без PACS.

У пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з більш вираженими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда, що проявляється ознаками патологічного ремоделювання серця. Зокрема, у пацієнтів із PACS визначено достовірне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) до $50,48\pm 9,11\%$ порівняно з $53,15\pm 9,14\%$ у пацієнтів без PACS ($p<0,05$), а також збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) ($4,09\pm 0,42$ см проти $3,93\pm 0,48$ см; $p<0,05$), що свідчить про порушення діастолічної функції та підвищення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ).

Виявлено, що найбільш виражені зміни реєструються у підгрупі курців із PACS (ІА), у яких значення ФВ ЛШ були найнижчими серед усіх досліджуваних підгруп і становили $47,14\pm 10,54\%$. При порівнянні підгруп встановлено, що ФВ ЛШ у підгрупі ІА була на 6,2% нижчою порівняно з ІБ та на 11,3% нижчою порівняно з ІБ ($p<0,05$). Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у підгрупі ІА був найбільшим ($126,36\pm 25,15$ г/м²) порівняно з $120,88\pm 27,42$ г/м² у некурців із PACS (ІБ), та перевищував відповідні показники у ІБ на 4,5% та у ІБ – на 9,2%, що вказує на додатковий негативний вплив куріння на процеси гіпертрофії та ремоделювання міокарда.

Оцінка рівня NT-proBNP продемонструвала його достовірне підвищення у пацієнтів із PACS (621,8 проти 254,9 нг/мл; $p<0,005$), з максимальними значеннями у підгрупі ІА (830,0 нг/мл), що перевищувало показники ІБ на 34,1% та ІБ – більш ніж у 3 рази ($p<0,01$). Виявлено, що рівень NT-proBNP у підгрупі

ІА перевищував показники ІБ більш ніж у 3 рази ($p < 0,01$), що свідчить про більш виражену нейрогуморальну активацію.

Встановлено, що розподіл пацієнтів за типами геометрії ЛШ суттєво відрізнявся залежно від наявності PACS. Частка осіб із нормальною геометрією ЛШ у групі PACS становила лише 15,91% проти 28,81% у групі без PACS ($p < 0,05$), тоді як патологічні типи ремоделювання (концентрична та ексцентрична гіпертрофія) переважали. Зокрема, у підгрупі ІА частка ексцентричної гіпертрофії становила 36,11%, що у 1,4 раза перевищувало аналогічний показник у некурців без PACS (25,00%; $p < 0,05$).

Показано, що формування патологічного ремоделювання міокарда тісно пов'язане із активацією системного запалення та нейрогуморальних механізмів, що підтверджується наявністю достовірних кореляцій між лейкоцитарними індексами запалення, рівнем NT-proBNP та ехокардіографічними показниками, а також результатами канонічного та регресійного аналізів.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність достовірних взаємозв'язків між показниками ремоделювання міокарда, інтенсивністю куріння та запальними індексами. Зокрема, у курців (ІА, ІАА) інтенсивність куріння (пачко-роки) прямо корелювала з рівнем NT-proBNP ($\rho = 0,46-0,58$; $p < 0,05$), а також з ІММЛШ ($\rho = 0,45$; $p < 0,01$) та товщиною міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ($\rho = 0,48$; $p < 0,01$).

Крім того, встановлено прямі кореляційні зв'язки між лейкоцитарними індексами запалення (NLR, SIRI, SII, AISI) та ехокардіографічними показниками (кінцево-діастолічним розміром (КДР) ЛШ, ТМШП, ПШ) ($\rho = 0,38-0,53$; $p < 0,05$), що свідчить про участь системного запалення у формуванні структурних змін міокарда. Проведений канонічний кореляційний аналіз у групі пацієнтів із PACS продемонстрував статистично значущий взаємозв'язок між біомаркерами та ехокардіографічними показниками ($R_c = 0,58$; $p = 0,003$), що пояснює 33,7% спільної варіації. Найбільший внесок серед біомаркерів мав рівень NT-proBNP ($r = -0,95$), а серед ехокардіографічних показників – ФВ ЛШ ($r = 0,82$), що підкреслює ключову роль нейрогуморальної активації у формуванні

функціональних змін міокарда. У групі без PACS канонічний зв'язок був менш вираженим ($R_c=0,56$; $p=0,059$) і формувався переважно за рахунок поєднання запального компонента, а саме ФГ, та структурних змін (ІММЛШ), що свідчить про різні механізми ремоделювання у цих групах.

Множинний регресійний аналіз показав, що у пацієнтів без PACS рівні NT-proBNP та ФГ є незалежними предикторами підвищення ІММЛШ ($R^2=0,41$; $p<0,001$), тоді як у пацієнтів із PACS рівень NT-proBNP достовірно асоціюється з ризиком зниження ФВ ЛШ ($OR=1,61$; $p=0,05$). Проведений ROC-аналіз продемонстрував, що NT-proBNP має помірну прогностичну здатність щодо зниження систолічної функції міокарда ($AUC=0,66$), з оптимальним пороговим значенням 731,6 нг/мл (чутливість 62,5%, специфічність 75,8%), що підтверджує його клінічну значущість як маркера ремоделювання міокарда.

Зазначені патофізіологічні зміни реалізуються у вигляді зростання частоти та тяжкості госпітальних серцево-судинних ускладнень. Так, найвища частота госпітальних ускладнень спостерігається у пацієнтів із поєднанням PACS та куріння. Зокрема, у підгрупі ІА рецидив больового синдрому виникав у 41,7% пацієнтів порівняно з 9,7% у підгрупі ІБ, дестабілізація контролю АТ – у 50,0% проти 9,7%, гостра серцева недостатність (ГСН) – у 41,7% проти 12,9%, подовження термінів госпіталізації (більше 12 діб) – у 41,7% проти 16,1% ($p<0,05$). Частота дестабілізації контролю АТ у підгрупі ІА була у 2,2 раза вищою порівняно з ІБ та у 5,2 раза – порівняно з ІБ ($p<0,001$).

Аналіз відношення шансів показав, що ризик розвитку рецидиву больового синдрому у підгрупі ІА був у 6,94 раза вищим ($OR=6,94$; $p=0,005$), дестабілізації контролю АТ – у 8,33 раза ($p<0,001$), ГСН – у 4,71 раза ($p=0,01$), подовження госпіталізації – у 3,75 раза ($p=0,03$) порівняно з підгрупою ІБ. При міжпідгруповому аналізі встановлено, що частота рецидиву больового синдрому у підгрупі ІА перевищувала аналогічний показник у ІБ на 12,9%, у ІА – на 9,6% та у ІБ – більш ніж у 4 рази ($p<0,01$). Показано, що навіть у підгрупі ІА (курці без PACS) ризик ускладнень перевищував показники підгрупи ІБ у 1,7–2,1 раза, що свідчить про самостійний негативний вплив куріння.

Сумарний ризик розвитку будь-якого ускладнення у підгрупі ІА становив 75,0% проти 22,6% у ІБ підгрупі, при цьому відношення шансів дорівнювало 9,85 ($p=0,0002$). Встановлено, що ризик розвитку будь-якого ускладнення у підгрупі ІА був у 2,3 раза вищим порівняно з ІБ та у 4,3 раза – порівняно з ІА, що підкреслює провідну роль комбінації факторів.

Показано, що навіть за відсутності PACS, фактор куріння супроводжується підвищенням ризику розвитку госпітальних ускладнень у 1,7–2,1 раза, тоді як при його поєднанні з PACS цей ефект значно посилюється. За результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що незалежними предикторами розвитку ускладнень є наявність PACS ($OR=2,85$; $p=0,03$), статус куріння ($OR=8,22$; $p=0,008$), інтенсивність куріння ($OR=1,96$; $p=0,02$) та рівень NT-proBNP ($OR=1,22$; $p=0,04$), при цьому виявлено виражену взаємодію між PACS та курінням ($OR=41,44$; $p=0,03$), що свідчить про їх синергічний несприятливий вплив на перебіг захворювання.

Встановлено, що включення до прогностичних моделей клінічних (PACS, статус куріння, інтенсивність) та біохімічних (рівень NT-proBNP) показників дозволяє досягти помірної точності прогнозування розвитку госпітальних ускладнень ($AUC=0,594–0,780$), при цьому найвищу прогностичну здатність продемонстровано для рецидиву больового синдрому ($AUC=0,780$), що підтверджує їх клінічну значущість та доцільність використання для прогнозування ризику розвитку госпітальних ускладнень.

У роботі розширено наукові уявлення про особливості метаболічного профілю, активності системного та клітинного запалення, регуляції АТ і структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів із НС залежно від наявності PACS та фактора куріння. Вперше доведено, що їх поєднання асоціюється з найбільш вираженими проатерогенними метаболічними порушеннями, активацією інтегральних лейкоцитарних індексів запалення, поглибленням порушень добового профілю АТ та несприятливим ремоделюванням міокарда із зниженням ФВ ЛШ та підвищенням рівня NT-proBNP. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю куріння та

показниками структурно-функціональних змін серця, а також доведено роль запальних і нейрогуморальних механізмів у їх формуванні. Обґрунтовано, що поєднання PACS і куріння має синергічний вплив на прогресування НС та ризик розвитку її ускладнень.

Встановлені у роботі результати істотно розширюють наукові уявлення щодо патогенетичного значення поєднання PACS і фактору куріння у прогресуванні проатерогенних порушень метаболічного профілю, активації системного і клітинного запалення, поглибленні розладів добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану міокарда, збільшенні ризику госпітальних серцево-судинних ускладнень НС. Встановлені в ході наукової роботи незалежні предиктори ризику розвитку госпітальних ускладнень НС (наявність PACS, статус куріння, інтенсивність куріння та рівень NT-proBNP) повинні враховуватись при виборі стратегії лікування і заходів вторинної профілактики гострої ІХС. Отримані результати вказують на важливість детального збору анамнезу для виявлення ознак PACS і фактору куріння з оцінкою його інтенсивності (пачко-роки) у всіх хворих на ІХС з метою проведення активних заходів з негайної відмови пацієнтів від куріння.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, COVID-19, коронавірусна хвороба, запалення, прозапальні маркери, дисглікемія, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, ендотеліальна дисфункція, ремоделювання міокарда, структурно-функціональний стан міокарда, біомаркери, NT-proBNP, фактори ризику.

ANNOTATION

Khamuliak Kh.M. Prediction of the clinical course of unstable angina in patients with post-COVID-19 syndrome depending on smoking status.

Thesis for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (22 – Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2026.

The aim of the study was to optimize the prediction of the clinical course of unstable angina (UA) in patients depending on the presence of post-COVID-19 syndrome (PACS) and the smoking factor based on a comprehensive analysis of clinical-anamnestic data, laboratory parameters, integral inflammatory leukocyte markers, parameters of the metabolic profile, indicators of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), structural and functional state of the heart.

The dissertation was designed as an open-label controlled comparative study in parallel groups, which included 147 patients with unstable angina aged 18 to 80 years who were hospitalized during 2022–2026. All patients were divided into two groups depending on the presence of PACS: Group I included 88 (59.86%) patients with PACS, and Group II included 59 (40.14%) patients without PACS. Additionally, each group was subdivided according to smoking status: IA (smokers with PACS, n=36), IB (non-smokers with PACS, n=52), IIA (smokers without PACS, n=28), and IIB (non-smokers without PACS, n=31). The mean age of patients did not differ significantly between the groups ($p>0.05$).

The examination program included clinical, laboratory, instrumental, and statistical methods. The following parameters were assessed: complete blood count, lipid profile, glycemia, glycated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (CRP), N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (NT-proBNP), as well as integral inflammatory leukocyte markers: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammatory index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), aggregate index of systemic inflammation (AIS). Electrocardiography, echocardiography, and ABPM were performed. Electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG),

and ABPM were performed. Statistical analysis included parametric and non-parametric methods, correlation, regression analysis, estimation of odds ratio and ROC-analysis (receiver operating characteristic analysis).

It was found that patients in both groups were comparable in terms of basic clinical and demographic characteristics. The study population was predominantly represented by older individuals (over 60 years – more than 60%) and males (over 80%). Among comorbid conditions, arterial hypertension (AH) (100%), overweight and obesity (over 70%), and diabetes mellitus (30–33%) were most frequently observed, with no significant intergroup differences.

When assessing inflammatory leukocyte markers, it was found that in patients with UA the presence of PACS is associated with a more pronounced activation of systemic inflammation. In particular, in subgroup IA (smokers with PACS), the median value of NLR was 2.43 (1.73–3.25) versus 1.64 (1.15–2.21) in subgroup IIB, MLR – 0.24 (0.17–0.33) versus 0.19 (0.10–0.23), SII – 654.18 (407.5–809.16) versus 392.89 (220.68–480.74), SIRI – 1.27 (0.77–1.92) versus 0.64 (0.41–0.98), AISI – 307.21 (194.43–489.38) versus 127.92 (63.65–251.98) ($p < 0.05$).

In the intersubgroup analysis, the indicators of leukocyte indices of systemic inflammation differed significantly: in subgroup IA, the NLR value was higher by 48.2% compared to subgroup IB (2.43 vs 1.64; $p < 0.05$) and by 32.1% compared to subgroup IIA, which indicates an additional contribution of PACS to the formation of the inflammatory response.

A similar tendency was observed for SII, which in subgroup IA exceeded the indicators of subgroup IB by 27.5% and subgroup IIA by 18.3% ($p < 0.05$), which confirms the synergistic effect of smoking and PACS. At the same time, in subgroup IB, the values of SIRI and AISI remained significantly higher than in subgroup IIB (by 22–35%), which indicates an independent contribution of PACS to the maintenance of chronic inflammation.

It was found that the increase of integral inflammatory indices was accompanied by a significant rise in the levels of leukocytes (8.33 vs $7.30 \times 10^9/L$), neutrophils (5.31 vs $4.10 \times 10^9/L$), and platelets (237 vs $219 \times 10^9/L$). At the same time, even in non-

smokers with PACS, the indicators of systemic inflammation were significantly higher than in non-smokers without PACS, which indicates an independent effect of PACS.

Thus, it was established that the levels of inflammatory leukocyte markers (NLR, SII, SIRI, AISI) form a clear gradient of changes depending on the combination of PACS and the smoking factor, in which the least pronounced changes are registered in subgroup IIB (non-smokers without PACS), intermediate changes – in subgroups IIA and IB, and the most pronounced – in subgroup IA, while the relative increase of indicators in subgroup IA ranges from 1.5 to 2.4 times compared to subgroup IIB, which indicates a cumulative effect of the factors. A similar pattern is also observed for metabolic profile indicators, where the highest values of HbA1c, triglycerides (TG), and atherogenic index (AI) are registered in patients with the combination of PACS and smoking.

In patients with UA, the presence of PACS resulted in more pronounced disturbances of the metabolic profile, primarily due to changes in lipid and carbohydrate metabolism. In particular, in patients with PACS, the level of total cholesterol (TC) was higher by 10.0% (4.4 mmol/L vs 4.0 mmol/L; $p < 0.05$), and the level of TG – by 12.9% (1.75 mmol/L vs 1.55 mmol/L; $p < 0.05$), which indicates more pronounced dyslipidemia.

It was established that the most unfavorable changes in the metabolic profile are registered in smokers with PACS (subgroup IA), in whom the highest values of total cholesterol (TC) (4.6 mmol/L), triglycerides (TG) (2.08 mmol/L), atherogenic index (AI) (3.71), HbA1c (7.1%) and C-reactive protein (CRP) (8.2 mg/L) are determined, which is accompanied by a decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 13.0% compared to non-smokers ($p < 0.01$).

Intersubgroup analysis confirmed the deepening of metabolic disturbances in the combination of PACS and smoking: in subgroup IA, the atherogenic index exceeded the corresponding indicators in subgroup IB by 39.5% (3.71 vs 2.66; $p < 0.01$), and HbA1c level – by 12.7% (7.1% vs 6.3%; $p < 0.05$), which indicates a significant worsening of carbohydrate metabolism disorders in the combination of PACS and smoking. At the same time, the CRP level in subgroup IA exceeded that in subgroup

IB by more than 2.7 times (8.2 mg/L vs 3.02 mg/L; $p < 0.001$), which indicates pronounced activation of systemic inflammation.

It was found that the smoking factor has an independent negative effect on lipid metabolism parameters regardless of the presence of PACS. In particular, in the subgroup of smokers without PACS (IIA), the level of TC exceeded that of non-smokers (IIB) by 28.3% (4.4 mmol/L vs 3.43 mmol/L; $p < 0.01$), and the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) – by 22.1% (2.32 mmol/L vs 1.9 mmol/L; $p < 0.05$), which confirms the proatherogenic effect of smoking.

It was established that the presence of PACS in smokers is associated with an additional worsening of carbohydrate metabolism disturbances. Thus, when comparing subgroups IA and IIA, the glucose level was higher by 7.3% (5.9 mmol/L vs 5.5 mmol/L; $p < 0.05$), and the HbA1c level – by 6.8% (7.1% vs 6.65%; $p < 0.05$), which indicates a modifying effect of PACS on glycemic control.

The conducted correlation analysis established the presence of significant relationships between smoking characteristics and metabolic indicators. In particular, in smokers with PACS, smoking duration directly correlated with CRP level ($\rho = 0.57$; $p < 0.01$) and fibrinogen (FG) level ($\rho = 0.39$; $p < 0.05$), and smoking intensity (pack-years) – with CRP level ($\rho = 0.57$; $p < 0.01$). In smokers without PACS, inverse correlations were found between smoking intensity and HDL-C level (ρ up to -0.69 ; $p < 0.001$), which confirms the negative effect of smoking on the antiatherogenic component of the lipid profile.

Thus, it was established that the most unfavorable cardiometabolic profile is formed in patients with the combination of PACS and smoking and is characterized by dyslipidemia, disturbances of carbohydrate metabolism, and activation of systemic inflammation, which indicates their mutually aggravating effect on metabolic processes.

In the analysis of ABPM parameters, it was established that they were significantly worse in patients with PACS. It was found that the changes in these parameters also have a gradient character: in subgroup IA, the mean daily systolic blood pressure (SBP) exceeds the value of subgroup IIB by more than 12 mmHg, which

is accompanied by an increase in the time index (TI) of hypertension by 2–2.5 times and a significant increase in the proportion of pathological circadian profiles. At the same time, in subgroups IB and IIA these changes are of an intermediate character, which confirms the independent contribution of each factor.

In particular, when comparing patients with PACS and without it, it was established that the mean daily SBP was higher by 4.36 mmHg (124.19 ± 14.61 vs 119.83 ± 16.15 mmHg; $p=0.03$), night SBP – by 7.02 mmHg, and night diastolic blood pressure (DBP) – by 2.84 mmHg ($p<0.05$). In addition, an increase in pulse arterial pressure (PP) by 2.4–4.2 mmHg and an increase in the TI of night hypertension by 15.04% were established. The daily index (DI) of SBP in patients with PACS was reduced by half (2.87% vs 5.96%; $p<0.01$), which was accompanied by an increase in the proportion of pathological circadian profiles. In particular, the proportion of the “night-peaker” phenotype was 42.05% in patients with PACS versus 20.34% without it ($p<0.01$).

It was found that smoking additionally worsens ABPM parameters. In the intergroup analysis, it was established that in subgroup IA the mean daily SBP exceeded the corresponding value in subgroup IB by 5.1 mmHg and in subgroup IIA by 3.8 mmHg ($p<0.01$). The TI of night hypertension in subgroup IA was 1.9 times higher compared to IB and 2.3 times higher compared to IIB ($p<0.01$). The proportion of patients with the “night-peaker” profile in subgroup IA exceeded the corresponding indicator in IB by 18.4% and in IIB by more than twice, which emphasizes the most pronounced disturbance of circadian rhythm precisely in the combination of the studied factors.

It was established that the proportion of patients with exceeding target blood pressure (BP) levels according to ABPM was significantly higher in patients with PACS. In particular, exceeding target values of night SBP was registered in 44.83% of patients with PACS versus 25.00% without it ($p<0.05$), and night DBP – in 18.39% versus 6.67%, respectively ($p<0.05$), which indicates a significant disturbance of night BP regulation. It was shown that the proportion of patients with exceeding target BP levels was maximal in subgroup IA. In particular, the proportion of exceeding mean

daily SBP was 47.22% versus 23.52% in IB ($p<0.02$), night SBP – 61.61% versus 33.33% ($p=0.01$), and night DBP – 27.78% versus 11.76% ($p<0.05$). In subgroup IIA, similar indicators also exceeded those of IIB, in particular, the proportion of night SBP was twice as high (35.71% vs 15.63%; $p<0.05$).

Disturbances of circadian BP rhythm were most pronounced in the combination of PACS and smoking: the proportion of individuals with the “night-peaker” profile in subgroup IA was 1.9 times higher compared to IB (41.18% vs 21.57%; $p<0.05$) and exceeded the indicators of subgroup IIA, whereas the physiological “dipper” profile was most frequently registered in non-smokers without PACS.

In patients with UA, the presence of PACS is associated with more pronounced disturbances of the structural and functional state of the myocardium, which is manifested by signs of pathological cardiac remodeling. In particular, in patients with PACS, a significant decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) to $50.48\pm 9.11\%$ compared to $53.15\pm 9.14\%$ in patients without PACS ($p<0.05$), as well as an increase in left atrial (LA) size (4.09 ± 0.42 cm vs 3.93 ± 0.48 cm; $p<0.05$) were determined, which indicates impaired diastolic function and increased left ventricular (LV) filling pressure. It was found that the most pronounced changes are registered in the subgroup of smokers with PACS (IA), in whom LVEF values were the lowest among all studied subgroups and amounted to $47.14\pm 10.54\%$. When comparing subgroups, it was established that LVEF in subgroup IA was 6.2% lower compared to IB and 11.3% lower compared to IIB ($p<0.05$). The left ventricular mass index (LVMI) in subgroup IA was the highest (126.36 ± 25.15 g/m²) compared to 120.88 ± 27.42 g/m² in non-smokers with PACS (IB), and exceeded the corresponding indicators in IB by 4.5% and in IIB by 9.2%, which indicates an additional negative effect of smoking on the processes of myocardial hypertrophy and remodeling.

Assessment of NT-proBNP level demonstrated its significant increase in patients with PACS (621.8 vs 254.9 ng/mL; $p<0.005$), with the highest values in subgroup IA (830.0 ng/mL), which exceeded the indicators of IB by 34.1% and IIB by more than 3 times ($p<0.01$). It was found that the NT-proBNP level in subgroup IA exceeded the

indicators of IIB by more than 3 times ($p<0.01$), which indicates more pronounced neurohumoral activation.

It was established that the distribution of patients by types of LV geometry differed significantly depending on the presence of PACS. The proportion of individuals with normal LV geometry in the PACS group was only 15.91% versus 28.81% in the group without PACS ($p<0.05$), while pathological types of remodeling (concentric and eccentric hypertrophy) predominated. In particular, in subgroup IA, the proportion of eccentric hypertrophy was 36.11%, which was 1.4 times higher than the corresponding indicator in non-smokers without PACS (25.00%; $p<0.05$).

It was shown that the formation of pathological myocardial remodeling is closely associated with activation of systemic inflammation and neurohumoral mechanisms, which is confirmed by the presence of significant correlations between leukocyte indices of inflammation, NT-proBNP level and echocardiographic parameters, as well as the results of canonical and regression analyses.

The conducted correlation analysis established the presence of significant relationships between indicators of myocardial remodeling, smoking intensity and inflammatory indices. In particular, in smokers (IA, IIA), smoking intensity (pack-years) directly correlated with NT-proBNP level ($\rho=0.46-0.58$; $p<0.05$), as well as with LVMI ($\rho=0.45$; $p<0.01$) and interventricular septum thickness (IVST) ($\rho=0.48$; $p<0.01$). In addition, direct correlations were established between leukocyte indices of inflammation (NLR, SIRI, SII, AISI) and echocardiographic parameters (left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), IVST, right ventricle (RV)) ($\rho=0.38-0.53$; $p<0.05$), which indicates the involvement of systemic inflammation in the formation of structural myocardial changes. The conducted canonical correlation analysis in the group of patients with PACS demonstrated a statistically significant relationship between biomarkers and echocardiographic parameters ($R_c=0.58$; $p=0.003$), which explains 33.7% of the shared variance. The greatest contribution among biomarkers was made by NT-proBNP level ($r=-0.95$), and among echocardiographic parameters – LVEF ($r=0.82$), which emphasizes the key role of neurohumoral activation in the formation of functional myocardial changes. In the

group without PACS, the canonical relationship was less pronounced ($R_c=0.56$; $p=0.059$) and was formed mainly due to the combination of the inflammatory component, namely fibrinogen (FG), and structural changes (LVMI), which indicates different mechanisms of remodeling in these groups.

Multiple regression analysis showed that in patients without PACS, NT-proBNP and FG levels are independent predictors of LVMI increase ($R^2=0.41$; $p<0.001$), whereas in patients with PACS, NT-proBNP level is significantly associated with the risk of LVEF reduction ($OR=1.61$; $p=0.05$). ROC analysis demonstrated that NT-proBNP has moderate prognostic ability for reduced systolic myocardial function ($AUC=0.66$), with an optimal cut-off value of 731.6 ng/mL (sensitivity 62.5%, specificity 75.8%), which confirms its clinical significance as a marker of myocardial remodeling.

These pathophysiological changes are realized in the form of an increase in the frequency and severity of in-hospital cardiovascular complications. Thus, the highest frequency of in-hospital complications is observed in patients with the combination of PACS and smoking. In particular, in subgroup IA, recurrence of pain syndrome occurred in 41.7% of patients compared to 9.7% in subgroup IIB, hypertensive crises – in 50.0% versus 9.7%, acute heart failure (AHF) – in 41.7% versus 12.9%, prolonged hospitalization (more than 12 days) – in 41.7% versus 16.1% ($p<0.05$). The frequency of hypertensive crises in subgroup IA was 2.2 times higher compared to IB and 5.2 times higher compared to IIB ($p<0.001$).

Odds ratio analysis showed that the risk of recurrence of pain syndrome in subgroup IA was 6.94 times higher ($OR=6.94$; $p=0.005$), hypertensive crisis – 8.33 times ($p<0.001$), AHF – 4.71 times ($p=0.01$), prolonged hospitalization – 3.75 times ($p=0.03$) compared to subgroup IIB. In the intergroup analysis, it was established that the frequency of recurrence of pain syndrome in subgroup IA exceeded the corresponding indicator in IB by 12.9%, in IIA by 9.6%, and in IIB by more than 4 times ($p<0.01$). It was shown that even in subgroup IIA (smokers without PACS), the risk of complications exceeded that of subgroup IIB by 1.7–2.1 times, which indicates an independent negative effect of smoking.

The overall risk of developing any complication in subgroup IA was 75.0% versus 22.6% in subgroup IIB, while the odds ratio was 9.85 ($p=0.0002$). It was established that the risk of developing any complication in subgroup IA was 2.3 times higher compared to IB and 4.3 times higher compared to IIA, which emphasizes the leading role of the combination of factors.

It was shown that even in the absence of PACS, the smoking factor is associated with an increased risk of developing in-hospital complications by 1.7–2.1 times, whereas in combination with PACS this effect is significantly enhanced. According to the results of multivariate logistic regression analysis, it was established that independent predictors of complications are the presence of PACS ($OR=2.85$; $p=0.03$), smoking status ($OR=8.22$; $p=0.008$), smoking intensity ($OR=1.96$; $p=0.02$) and NT-proBNP level ($OR=1.22$; $p=0.04$), while a pronounced interaction between PACS and smoking was revealed ($OR=41.44$; $p=0.03$), which indicates their synergistic adverse effect on the course of the disease.

It was established that inclusion of clinical (PACS, smoking status, smoking intensity) and biochemical (NT-proBNP level) parameters into prognostic models allows achieving moderate accuracy in predicting the development of in-hospital complications ($AUC=0.594–0.780$), with the highest prognostic ability demonstrated for recurrence of pain syndrome ($AUC=0.780$), which confirms their clinical significance and feasibility of use for predicting the risk of in-hospital complications.

The study expands scientific understanding of the features of the metabolic profile, activity of systemic and cellular inflammation, regulation of blood pressure, and the structural and functional state of the myocardium in patients with UA depending on the presence of PACS and the smoking factor. It has been established for the first time that their combination is associated with the most pronounced proatherogenic metabolic disturbances, activation of integral leukocyte indices of inflammation, aggravation of disorders of the circadian blood pressure profile, and adverse myocardial remodeling with a decrease in left ventricular ejection fraction and an increase in NT-proBNP levels. Direct correlations between smoking intensity and indicators of structural and functional changes of the heart have been identified, and

the role of inflammatory and neurohumoral mechanisms in their formation has been proven. It has been substantiated that the combination of PACS and smoking has a synergistic effect on the progression of UA and the risk of its complications.

The results obtained in the study significantly expand scientific understanding of the pathogenetic role of the combination of PACS and the smoking factor in the progression of proatherogenic metabolic disturbances, activation of systemic and cellular inflammation, worsening of disorders of circadian blood pressure regulation and the structural and functional state of the myocardium, and an increased risk of in-hospital cardiovascular complications of unstable angina. The independent predictors of the risk of in-hospital complications of unstable angina identified in the course of the study (PACS, smoking status, smoking intensity, and NT-proBNP level) should be taken into account when choosing treatment strategies and measures of secondary prevention of acute coronary syndrome. The obtained results indicate the importance of a detailed medical history assessment to identify signs of PACS and the smoking factor with evaluation of its intensity (pack-years) in all patients with ischemic heart disease in order to implement active measures for immediate smoking cessation.

Keywords: ischemic heart disease, COVID-19, coronavirus disease, inflammation, proinflammatory markers, dysglycemia, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, endothelial dysfunction, myocardial remodeling, myocardial structure and function, biomarkers, NT-proBNP, risk factors.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2026. Т.34 №1(58):77-92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06> (Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тексту, підготовка статті до друку - Х.Х.).
2. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, залежно від фактору куріння. Запорізький медичний журнал. 2026; Том 28 № 2 (155):110-116. DOI: 10.14739/2310-1210.2026.2.352749 (Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті – Т.С; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту та редагування - Х.Х.)
3. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26-41. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2025.3-4.026> (Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування та рецензування – Т.С; огляд літератури, збір даних, аналіз та інтерпретація, написання тексту та редагування - Х.Х.)
4. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. Запорізький медичний журнал. 2025. Т.27, 6(153):448-455. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.6.331606> (Web of Science)

(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті – Т.С; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту та редагування - Х.Х.)

5. Solomenchuk TM, Lutska VL, Kysil OYu, Khamuliak KM, Yadzhyn OV, Zadorozhna RO. Predictors of Successful Smoking Cessation in Cardiac Rehabilitation Patients with a History of Acute Coronary Syndrome. *Acta Balneol.* 2022;64(6):547-551. DOI: 10.36740/ABAL202206110. (Web of Science)
(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів – О.Я, В.Л., О.К., Х.Х., Р.З.; написання тексту – В.Л.; підготовка статті до друку - О.Я, В.Л., О.К., Х.Х., Р.З.).
6. Соломенчук Т.М., Процько В.В., Восух О.В., Хамуляк Х.М. Ефективність кардіометаболічної терапії при лікуванні гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у жінок у перименопаузі. *Сімейна медицина.* 2019;2(82):66–75. *(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування – Т.С.; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів – П.В., О.В., Х.Х, написання тексту – П.В., підготовка статті до друку – О.В., Х.Х.).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. «Assessment of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients with post-covid syndrome and the smoking habit». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики» 2025; Черв. Львів, Україна, С.16–18. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).*
8. Хамуляк Х.М., Николяк В.Р. «Рівні основних гематологічних показників у пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, залежно

- від фактору куріння». Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу» 2025; Трав. Харків, Україна, С.55. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Х.Х.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., Н.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.)*
9. Хамуляк Х.М., Бігун І.М. «Оцінка гематологічних маркерів запалення у хворих із нестабільною стенокардією за наявності постковідного синдрому та звички куріння». Матеріали наук.-практ. конф. «Восьма міжнародна конференція молодих учених “Харківський природничий форум”» 2025; Трав. Харків, Україна, С.81–82. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Х.Х.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., Б.І.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.)*
10. Яджин О.В., Соломенчук Т.М., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. «Аналіз змін рівнів міокардіальних біомаркерів SST2 і NT-ProBNP, маркеру дисфункції нирок CYSC та їх взаємозв'язків у хворих з ІХС, залежно від рШКФ та фактора куріння». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Внутрішня медицина: сучасні тренди, проблемні питання та перспективи» 2025; Івано-Франківськ, Україна, С.32–33. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., О.Я., Б.І.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.Я.)*
11. Khamuliak Kh.M., Solomenchuk T.M., Halkevych M.P. «Levels of leukocyte inflammatory markers in patients with unstable angina and post-COVID syndrome depending on smoking status». Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Future of science: innovations and perspectives» 2025; Квіт. Стокгольм, Швеція, С.22–24. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз*

результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., Г.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).

12. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. «Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння». Український кардіологічний журнал. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України 2025; Верес. Київ, Україна, Т.32, Додаток 1, С.51–52. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., Г.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).*
13. Соломенчук Т.М., Процько В.В., Восух О.В., Хамуляк Х.М. Результати застосування метаболічної терапії при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST у жінок. Український кардіологічний журнал. 2019;26(1):56–57. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., П.В., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В.).*
14. Соломенчук Т.М., Восух О.В., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Нейрогуморальні та психоемоційні розлади у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця: можливості фармакологічної корекції». Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» 2019; Берез. 21–22. Запоріжжя, Україна, С.64–66. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В.).*
15. Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Функція ендотелію та стан ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та захворюваннями артерій нижніх кінцівок». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 2019; Квіт. 11. Івано-Франківськ,

- Україна, С.94–96. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., А.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., А.Б).*
16. Соломенчук Т.М., Восух О.В., Хамуляк Х.М. «Нестабільна стенокардія у жінок-курців: особливості клінічного перебігу». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 2019; Квіт. 11. Івано-Франківськ, Україна, С.96–98. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – О.В, Х.Х).*
17. Процько В.В., Восух О.В., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Особливості факторів ризику ГКС у жінок залежно від гормонального статусу». Матеріали 16-ої Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» 2019; Берез. 28–29. Харків, Україна, С.208–209. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – П.В.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В).*
18. Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Восух О.В., Хамуляк Х.М., Луцька В.Л., «Ефективність кварцетину у жінок-курців, хворих на нестабільну стенокардію». Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції «Екстренна медична допомога в надзвичайних умовах» 2019; Лют. 20–24. Тернопіль, Україна, С.15–16. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.М., В.Л., О.В., А.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., А.Б).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації**

19. ПОСТЕР. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. «Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння». Український кардіологічний журнал: XXVI Національний конгрес кардіологів України – постер 2025; Верес. Київ, Україна. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; обстеження пацієнтів, аналіз, оформлення і представлення отриманих результатів – Х.Х., М.П.)*.
20. ПОСТЕР. Хамуляк Х.М., «Changes in hematological inflammatory markers in patients with unstable angina and post-COVID-19 syndrome: the role of smoking». NorDoc PhD Summer School 2025 «Readiness and Sustainability in Research» 2025; Серп. 10–12. Осло, Норвегія. *(Здобувачкою розроблена концепція і проект дослідження, проведено аналіз та представлення результатів)*.
21. Соломенчук Т.М., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Хамуляк Х.М. LONG-COVID-19: практичні аспекти та етапи реабілітації. *Практикуючий лікар*. 2022;11(4):5–11. *(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування – Т.С.; огляд літератури, аналіз та узагальнення даних – М.Г., О.Л.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.)*.
22. Заремба О.В., Манецька О.М., Хамуляк Х.М., Сало В.М. Регресійний аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань і стану коронарних судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні із тривожно-депресивними розладами. *Практикуючий лікар*. 2022;11(4):35–39. *(Особистий внесок авторів: концепція дослідження, редагування – О.З.; збір даних та обстеження пацієнтів – О.М., В.С.; статистичний аналіз та інтерпретація результатів – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – О.З., Х.Х.)*.
23. Соломенчук Т.М., Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Хамуляк Х.М., Гель К.С. COVID-19 як предиктор виникнення гострого інфаркту міокарда в пацієнтів

- із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням (клінічний випадок). *Практикуючий лікар*. 2023;12(4):78–83. (Особистий внесок авторів: концептуалізація та редагування – Т.С.; клінічне обстеження та ведення пацієнта – О.Л., М.Г., К.Г.; аналіз клінічного випадку – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.).
24. Луцька В.Л., Процько В.В., Хамуляк Х.М., Войтович І.М. Вплив відмови від куріння на добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів після перенесеного ГКС на етапі реабілітаційного лікування. *Практикуючий лікар*. 2024;13(2):33–38. (Особистий внесок авторів: концепція дослідження – В.Л.; дизайн та редагування – В.П.; збір даних та обстеження пацієнтів – І.В.; аналіз результатів – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – В.Л., Х.Х.).
25. Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 в прогнозуванні ризику ускладнень після гострого інфаркту міокарда (огляд літератури). *Практикуючий лікар*. 2024;13(3):18–23. (Особистий внесок авторів: концепція огляду, редагування – О.Л.; пошук та аналіз літератури – М.Г., І.Б.; узагальнення даних – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – О.Л., Х.Х.).
26. Соломенчук Т.М., Кисіль О.Ю., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Хамуляк Х.М. Короткострокові та віддалені кардіологічні ускладнення COVID-19 (огляд літератури). *Практикуючий лікар*. 2025;1:17–22. (Особистий внесок авторів: концепція та дизайн огляду, редагування – Т.С.; пошук і аналіз літератури – О.К., М.Г., О.Л.; узагальнення даних – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	31
ВСТУП.....	34
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАКТОРИ РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	42
1.1. Сучасні уявлення про епідеміологію та клінічне значення постковідного синдрому у розвитку та перебігу серцево-судинної патології.....	42
1.2. Роль тютюнопаління як модифікованого фактора ризику гострих форм ішемічної хвороби серця та прогресування постковідного синдрому	44
1.3 Особливості метаболічних порушень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та постковідним синдромом: спільні патогенетичні механізми	46
1.4 Системне запалення та імуноопосередковані механізми у патогенезі постковідного синдрому та гострого коронарного синдрому.....	49
1.5. Патогенетичні ефекти куріння на серцево-судинну систему в умовах постковідного синдрому	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів	59
2.2 Програма та методи дослідження.....	67
2.3 Методи статистичного аналізу результатів дослідження	72
2.4 Забезпечення вимог біоетики	74
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНОГО ТА МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ	76
3.1. Оцінка показників метаболічного профілю та їх взаємозв'язків у пацієнтів з нестабільною стенокардією, поєднаною з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння.....	76

3.2. Зміни основних гематологічних показників та інтегральних лейкоцитарних індексів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від постковідного синдрому і куріння	91
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ	102
РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ, ПОЄДНАНОЮ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ.....	112
5.1. Оцінка змін ехокардіографічних показників та рівні NT-proBNP у пацієнтів з нестабільною стенокардією, залежно від постковідного синдрому і фактора куріння	112
5.2. Взаємозв'язки показників метаболічного профілю, системного запалення, NT-proBNP та їх прогностичне значення у пацієнтів із нестабільною стенокардією, залежно від постковідного синдрому і фактора куріння	118
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ В ГОСПІТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ, ЗАЛЕЖНО ВІД ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ ТА ФАКТОРА КУРІННЯ.....	129
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ..	142
ВИСНОВКИ	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	160
ДОДАТКИ.....	181
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації	181
Додаток Б Акти впровадження у лікувальний та навчальний процес	189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	Артеріальний тиск
АГ	Артеріальна гіпертензія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТС	Відносна товщина стінки
ГКС	Гострий коронарний синдром
ДАТ	Діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	Добове монітування артеріального тиску
ДД	Діастолічна дисфункція
ДІ	Добовий індекс
ДЛП	Дисліпідемія
ЕКГ	Електрокардіографія
ЕхоКГ	Ехокардіографія
ЗХС	Загальний холестерин
ІММЛШ	Індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМ	Інфаркт міокарда
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХС	Ішемічна хвороба серця
Інд.А	Індекс атерогенності
КДО	Кінцево-діастолічний об'єм
КДР	Кінцево-діастолічний розмір
КСО	Кінцево-систолічний об'єм
КСР	Кінцево-систолічний розмір
ЛП	Ліве передсердя
ММЛШ	Маса міокарда лівого шлуночка
НС	Нестабільна стенокардія
ПАТ	Пульсовий артеріальний тиск
ПШ	Правий шлуночок
рШКФ	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

SAT	Систолічний артеріальний тиск
СК	Сечова кислота
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ССС	Серцево-судинна система
ТГ	Тригліцериди
ТЗС	Товщина задньої стінки
ТМШП	Товщина міжшлуночкової перегородки
ФВ	Фракція викиду
ФГ	Фібриноген
ФВ	Фракція викиду
ФГ	Фібриноген
ХС ЛПВЩ	Холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС не-ЛПВЩ	Холестерин не ліпопротеїнів високої щільності
ЦД	Цукровий діабет
ЧСС	Частота серцевих скорочень
АСС	Американська колегія кардіологів
АНА	Американська кардіологічна асоціація
АПФ-2	Ангіотензинперетворювальний фермент 2
AUC	Площа під кривою (Area Under Curve)
СІ	Довірчий інтервал
СРБ	С-реактивний білок
ESC	Європейське товариство кардіологів
HbA1c	Глікований гемоглобін
IL	Інтерлейкін
NT-proBNP	N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду
NLR	Neutrophil/lymphocyte ratio
MLR	Monocyte/lymphocyte ratio

PLR	Platelet/lymphocyte ratio
SII	Systemic Immune Inflammation Index
SIRI	System Inflammation Response Index
AISI	Aggregate Index of Systemic Inflammation
MCV	Mean corpuscular volume
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
OR	Відношення шансів
PACS	Постковідний синдром
SD	Standard deviation (стандартне відхилення)

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема гострі форми її перебігу, незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, залишається однією з провідних причин смертності та інвалідизації населення у всьому світі [1, 2]. Нестабільна стенокардія (НС), як одна з найпоширеніших клінічних форм гострого коронарного синдрому (ГКС), характеризується високим ризиком розвитку ускладнень, включаючи інфаркт міокарда (ІМ), гостру серцеву недостатність (ГСН) та раптову серцеву смерть, що зумовлює необхідність пошуку нових підходів до стратифікації ризику та прогнозування перебігу захворювання [105].

Останніми роками особливої актуальності набуло вивчення віддалених наслідків перенесеної коронавірусної інфекції (COVID-19) та її вплив на особливості розвитку і перебігу ІХС, зокрема ГКС. Формування постковідного синдрому (PACS) асоціюється з тривалим збереженням системного запалення, ендотеліальної дисфункції (ЕД), порушенням коагуляційного гомеостазу та метаболічними змінами, які можуть істотно впливати на перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо тих що виникають на ґрунті атеросклерозу [5, 160].

Важливим модифікованим фактором ризику, який потенціює зазначені патофізіологічні процеси, є куріння. Куріння сприяє активації системного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії (ДЛП), порушенню регуляції АТ та ремоделюванню міокарда, що, у свою чергу, погіршує клінічний перебіг ІХС [182, 183]. Поєднання PACS та куріння може мати синергічний негативний вплив на серцево-судинну систему (ССС), однак ці взаємозв'язки залишаються недостатньо вивченими [96].

Незважаючи на результати численних досліджень, присвячених окремим аспектам PACS або впливу куріння на ССС, у сучасній науковій літературі відсутній комплексний підхід до оцінки їх спільного впливу на клінічний перебіг НС. Недостатньо дослідженими залишаються питання взаємозв'язку системного

запалення, кардіометаболічних порушень, добового профілю АТ, структурно-функціонального стану міокарда та ризику розвитку госпітальних ускладнень у цієї категорії пацієнтів [74, 184].

Таким чином, вивчення особливостей перебігу НС у пацієнтів із PACS залежно від фактора куріння, а також визначення предикторів ускладненого перебігу захворювання є актуальним науковим завданням, що має важливе теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (номер державної реєстрації: 0120U105778) співвиконавцем якої є дисертантка. Тема дисертації затверджена Вченою радою факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 12-10 від 25 жовтня 2022 року).

Мета дослідження. Оптимізувати прогнозування клінічного перебігу НС у пацієнтів залежно від PACS та фактора куріння на підставі комплексного аналізу клініко-анамнестичних даних, лабораторних показників, інтегральних лейкоцитарних індексів запалення, показників метаболічного профілю, параметрів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) і структурно-функціонального стану серця.

Завдання дослідження:

1. Дослідити показники метаболічного профілю у пацієнтів з НС, залежно від PACS і статусу куріння.
2. Оцінити активність системного запалення, зокрема інтегральні запальні індекси (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI), та їх взаємозв'язки з іншими факторами ризику у пацієнтів із PACS, залежно від фактору куріння.

3. З'ясувати особливості добового профілю АТ у пацієнтів із НС, поєднаною з PACS, залежно від та фактору куріння.

4. Вивчити зміни структурно-функціонального стану серця (ехокардіографічні показники, рівень NT-proBNP) у пацієнтів з НС, залежно від PACS і статусу куріння.

5. Проаналізувати особливості клінічного перебігу НС, частоту та структуру госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НС, поєднаною з PACS, залежно від та фактору куріння.

6. Встановити незалежні предиктори розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень та оцінити їх прогностичну значущість.

Об'єкт дослідження: клінічний перебіг НС у пацієнтів із PACS залежно від фактора куріння.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, фактори ризику НС, показники метаболічного профілю (ліпідний та вуглеводний обмін), запалення (інтегральні індекси: NLR, MLR, SII, SIRI, AISI; ФГ, СРБ), параметри ДМАТ, структурно-функціональний стан серця (ехокардіографічні показники, рівні NT-proBNP), а також частота та структура госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із НС залежно від наявності PACS та куріння.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу куріння та коронавірусної хвороби, фізикальне обстеження); лабораторні (загальний аналіз крові, визначення рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну, ліпідного спектру, ФГ, СРБ, NT-proBNP, розрахунок лейкоцитарних індексів системного запалення — NLR, MLR, SII, SIRI, AISI); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ДМАТ); статистичні (описова статистика, порівняльний аналіз, кореляційний та регресійний аналіз, розрахунок відношення шансів, ROC-аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено дані та розширено наукові уявлення щодо особливостей метаболічного статусу, активності системного та лейкоцитарної ланки запалення, добової регуляції АТ, структурно-

функціонального стану міокарда, ускладнень госпітального перебігу НС і прогнозування їх виникнення у хворих з PACS і фактором куріння.

Вперше встановлено, що найбільш несприятливі порушення метаболічного статусу спостерігаються у хворих на НС з поєднанням PACS та куріння, а саме – найвищі середні рівні ЗХС, ТГ, індексу атерогенності (Інд.А), НbА1с та СК, найнижчі рівні ХС ЛПВЩ. Фактор куріння в групах хворих на НС з і без PACS є незалежним предиктором поглиблення атерогенних змін ліпідного і вуглеводного обміну, та виявляє найбільший вплив на рівні ЗХС ($p=0,001$), Інд.А ($p=0,0008$) та СРБ ($p<0,001$).

Доведено, що у хворих на НС при наявності PACS і фактору куріння реєструється не лише найвищий рівень СРБ, але й надвисокі значення основних лейкоцитарних маркерів запалення, лейкоцитів, нейтрофілів, MCV та нижчий MCHC. Найвищу відсоткову перевагу середніх рівнів показників крові у цих осіб продемонстрували сукупні лейкоцитарні індекси SII, SIRI та AISI, що доводить важливість комплексної оцінки взаємодії різних гематологічних параметрів у запальному процесі, як важливої ланки прогресування атерогенезу і маркеру надвисокого серцево-судинного ризику.

Доповнено знання про те, що фактор куріння незалежно погіршує стан регуляції АТ, як у пацієнтів із PACS, так і без PACS, серед яких зафіксовано достовірно вищі денні та нічні рівні САТ і ДАТ, істотно більші середні значення ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у денний та нічний час, достовірно більші частки пацієнтів із перевищенням цільових значень АТ та патологічними фенотипами добової регуляції АТ.

Вперше встановлено, що куріння істотно посилює несприятливі структурно-функціональні зміни міокарда, але особливо помітно - в підгрупі хворих на НС та PACS, серед яких виявляються достовірно найнижчі середні рівні ФВ ЛШ, формування найбільш несприятливого - ексцентричного типу гіпертрофічного ремоделювання ЛШ у понад третини хворих, та в рази вищі рівні NT-proBNP. Виявлені прямі достовірні кореляційні взаємозв'язки між інтенсивністю куріння (пачко-роки) та рівнем NT-proBNP ($\rho = 0,46-0,58$; $p<0,05$)

в осіб з PACS, з ІММЛШ ($\rho=0,45$; $p<0,01$) і ТМШП ЛШ ($\rho=0,48$; $p<0,01$) свідчить про прямий несприятливий вплив куріння на формування функціональних і структурних міокардіальних змін у пацієнтів з НС.

Доповнено дані про опосередковану участь запальних і нейрогуморальних механізмів у патологічному ремоделюванні міокарда, зумовленому як фактором куріння, так і PACS, що підтверджується достовірними кореляційними зв'язками ($\rho = 0,38-0,53$; $p<0,05$) між запальними маркерами крові (NLR, SIRI, SII, AISI) та основними ехокардіографічними параметрами (КДР ЛШ, ТМШП ЛШ, ПШ, ВТС ЛШ). Лінійний регресійний аналіз засвідчив, що збільшення інтенсивності куріння на 1 пачко-рік асоціюється з підвищенням рівня NT-proBNP на 41,47 нг/мл ($R^2=0,236$; $p=0,0256$) та збільшенням ТМШП ЛШ на 0,0053 см ($R^2=0,273$; $p=0,0036$)

Розширено відомості про особливості перебігу НС у госпітальній у осіб із супутнім PACS, залежно від фактору куріння. Встановлено, що сукупна частота будь-яких ускладнень серед хворих на НС з PACS і фактором куріння становить 75%, а відношення шансів їх розвитку у 9,85 разів вище, порівняно з аналогічним показником підгрупи хворих без PACS і куріння. Незалежними предикторами розвитку госпітальних ускладнень є наявність PACS (OR=2,85; $p=0,03$), статус куріння (OR=8,22; $p=0,008$), інтенсивність куріння (OR=1,96; $p=0,02$) та рівень NT-proBNP (OR=1,22; $p=0,04$).

Таким чином, вперше у хворих на НС доведено, що поєднання PACS і фактору куріння чинить сильний синергічний вплив на основні ланки прогресування ІХС, зростання ризику розвитку її гострих форм та ускладнень, про що свідчать найбільш виражені проатерогенні розлади кардіометаболічного статусу, поглиблення системного і клітинного запалення, порушення добової регуляції АТ з частішим виникненням патологічних циркадних профілів тиску, погіршення структурно-функціонального стану міокарда із зростанням рівнів NT-proBNP та частішим формуванням найбільш несприятливих геометричних моделей ЛШ.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені у роботі результати істотно розширюють наукові уявлення щодо патогенетичного значення поєднання PACS і фактору куріння у прогресуванні проатерогенних порушень метаболічного профілю, активації системного і клітинного запалення, поглибленні розладів добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану міокарда, збільшенні ризику госпітальних серцево-судинних ускладнень НС.

Встановлені під час проведення дослідження незалежні предиктори ризику розвитку госпітальних ускладнень НС (наявність PACS, статус куріння, інтенсивність куріння та рівень NT-proBNP) повинні враховуватись при виборі стратегії лікування і заходів вторинної профілактики гострої ІХС.

Отримані результати вказують на важливість детального збору анамнезу для виявлення ознак PACS і фактору куріння з оцінкою його інтенсивності (пачко-роки) у всіх хворих на ІХС з метою проведення активних заходів з негайної відмови пацієнтів від куріння.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням здобувача. Напрямок наукового пошуку, мету та завдання роботи визначено спільно з науковим керівником.

Авторка самостійно провела патентно-інформаційний пошук та критичний аналіз сучасної наукової літератури за темою дослідження, обґрунтувала вибір методів та розробила дизайн роботи. Здобувачка особисто здійснила відбір та обстеження пацієнтів, брала безпосередню участь у клінічному, лабораторному та інструментальному дослідженні, а також сформувала електронну базу даних. Самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, провела їх аналіз та інтерпретацію, систематизувала дані та здійснила узагальнення. Авторка сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Усі розділи дисертаційної роботи написані здобувачкою самостійно. Підготовку наукових публікацій за темою дисертації виконано особисто, при цьому співавтори брали участь у лікувально-діагностичному процесі та надавали консультативну допомогу. Авторка не використовувала ідей та результатів

досліджень співавторів без належного посилання. Права співавторів не порушені, конфлікт інтересів відсутній.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики» (Львів, 2025) – публікація тез; науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу» (Харків, 2025) – публікація тез; міжнародній науково-практичній конференції «Восьма міжнародна конференція молодих учених “Харківський природничий форум”» (Харків, 2025) – публікація тез; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина: сучасні тренди, проблемні питання та перспективи» (Івано-Франківськ, 2025) – публікація тез; міжнародній науково-практичній конференції «Future of science: innovations and perspectives» (Стокгольм, 2025) – публікація тез; XXVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2025) – публікація тез та стендова доповідь; NorDoc PhD Summer School «Readiness and Sustainability in Research» (Осло, 2025) – стендова доповідь; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2019) – публікація тез; 16-й Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2019) – публікація тез;

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 25 наукових праць: 12 статей (із них 5 – у фахових виданнях України, 2 із них індексовані у наукометричній базі Web of Science та 1 у наукометричній базі Scopus), 1 стаття опублікована у закордонному виданні, індексованому у наукометричній базі Web of Science) та 12 тез.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 199 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 123 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів

дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (із 184 бібліографічних описів, серед яких 17 кирилицею та 167 латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 25 таблицями та 31 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАКТОРИ РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про епідеміологію та клінічне значення PACS у розвитку та перебігу серцево-судинної патології

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності у світі, спричиняючи близько 17,9 млн смертей щорічно, що становить приблизно 32% усіх випадків смерті. Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце у структурі ССЗ, а гострі коронарні синдроми (ГКС), зокрема нестабільна стенокардія (НС), залишаються однією з основних причин госпіталізацій та смертності серед кардіологічних пацієнтів. [1, 2].

Пандемія COVID-19 суттєво змінила клінічний профіль кардіологічних пацієнтів. Доведено, що інфекція SARS-CoV-2 може ускладнювати перебіг існуючої ІХС, виступати тригером розвитку ГКС, аритмій, міокардиту та серцевої недостатності (СН), а також підвищувати ризик смертності серед пацієнтів із кардіоваскулярною патологією [5-7].

Попри офіційне завершення пандемії COVID-19 у травні 2023 року, її довгострокові наслідки залишаються актуальною медичною проблемою. У значної частки пацієнтів після перенесеної інфекції зберігаються симптоми протягом тривалого часу. За результатами когортних досліджень, принаймні один симптом через 2 роки після COVID-19 відзначався у 59,7% госпіталізованих та 67,5% негоспіталізованих пацієнтів [8]. У масштабному дослідженні REACT-2, що охопило понад 600 тис. осіб у Великій Британії, приблизно 37,7% пацієнтів повідомляли про наявність симптомів ≥ 12 тижнів після початку захворювання, причому куріння було одним із незалежних предикторів їх персистенції [9]. У літературі цей стан отримав різні визначення, зокрема long COVID, post-acute

sequelance of COVID-19 (PASC) або постковідний синдром (Post-Acute COVID-19 Syndrome, PACS). Загальноприйнято вважати, що PACS — це мультисистемний патологічний стан, який розвивається після гострої інфекції SARS-CoV-2 і характеризується збереженням симптомів понад 12 тижнів без іншого пояснення (WHO, 2023) [10].

Клінічний спектр PACS є надзвичайно різноманітним. Найчастішими симптомами є хронічна втома, задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, біль у грудній клітці та серцебиття. Також описані когнітивні порушення («brain fog»), тривожні та депресивні розлади, головний біль, міалгії, артралгії, порушення сну, кашель, дисфункція нюху та смаку, гастроінтестинальні симптоми та вегетативні порушення [11, 12]. Серцево-судинні прояви включають тахікардію, лабільність артеріального тиску (АТ), постуральну ортостатичну тахікардію, біль у грудях, ознаки міокардіального ушкодження, в тому числі, внаслідок ГКС, патологічне ремоделювання серця тощо [5].

На сьогодні кількість досліджень, присвячених патофізіологічним механізмам, факторам ризику та лікуванню PACS, залишається обмеженою, однак наявні дані свідчать про його складну мультифакторну природу. Вважається, що тривалий COVID може бути зумовлений поєднанням довготривалого ушкодження органів (зокрема легень, мозку та серця), персистенції вірусу або його компонентів у тканинах, імунної дизрегуляції, аутоімунних процесів та хронічного системного запалення. Додатковими механізмами розглядаються ендотеліальна дисфункція (ЕД), мікротромбоз, порушення мікробіоти та реактивація латентних вірусів (наприклад, EBV або HHV-6) [11-13].

Серед потенційних факторів ризику розвитку PACS відмічають жіночу стать, похилий вік, тяжкість гострої фази інфекції, наявність численних ранніх симптомів, ранню задишку, супутні захворювання, ожиріння, цукровий діабет (ЦД), а також біомаркери запалення та коагуляції, зокрема підвищені рівні С-реактивного білка (СРБ), D-димеру та зниження кількості лімфоцитів [12, 14].

Активне куріння також розглядається як важливий модифікований фактор ризику розвитку та персистенції симптомів PACS [9].

Сучасні дослідження описують понад 200 клінічних проявів PACS з ураженням різних органних систем, що суттєво впливають на якість життя та працездатність пацієнтів. Окрім типових симптомів (втома, задишка, когнітивні порушення), описані нові патологічні стани, зокрема ГКС, прогресування серцевої недостатності, тромботичні ускладнення, інсульт, ЦД 2 типу, синдром хронічної втоми та постуральна ортостатична тахікардія. У частини пацієнтів симптоми можуть зберігатися навіть більше року [10, 12].

Таким чином, PACS є клінічно значущим мультисистемним станом, що асоціюється з високим серцево-судинним ризиком і потребує подальшого вивчення механізмів його розвитку.

1.2. Роль тютюнопаління як модифікованого фактора ризику гострих форм ІХС та прогресування PACS

Куріння належить до ключових модифікованих факторів ризику ССЗ. За оцінками ВООЗ, приблизно 20% усіх смертей від ІХС пов'язані із курінням. Незважаючи на значне підвищення рівня обізнаності населення та впровадження антитютюнових програм, поширеність куріння у світі залишається високою. Крім того, за останні роки суттєво зросла популярність альтернативних форм споживання нікотину — електронних сигарет, систем нагрівання тютюну та кальянів, що потребує додаткових досліджень їхнього впливу на серцево-судинну систему (ССС) [3, 4].

Куріння розглядається також як один із серйозних чинників ризику розвитку та персистенції PACS і суттєво впливає на його клінічний перебіг. Сучасні дослідження свідчать, що куріння є важливим предиктором розвитку та тяжчого перебігу PACS. Так, Subramanian et al. (2022) у своєму дослідженні показали, що активне та колишнє куріння асоціюється з підвищеним ризиком симптомів, які зберігаються понад 12 тижнів після гострої інфекції [14]. Також за

даними метааналізів, куріння підвищує ризик розвитку long COVID приблизно на 20–50% [15, 16].

У низці досліджень також продемонстровано зв'язок між курінням і більшою вираженістю симптомів PACS. Зокрема, встановлено, що куріння асоціюється з підвищеним ризиком персистуючого кашлю після COVID-19 (OR 6,95; 95% CI 1,46–33,14) [17], більшою кількістю симптомів порівняно з некурцями [18], а також із більшою ймовірністю персистенції симптомів більше 12 тижнів [9]. Крім того, цей чинник визначався як незалежний предиктор патологічних змін рентгенографії органів грудної клітки через 12 тижнів після COVID-19 [19], а використання тютюну та нікотинових продуктів асоціювалося з більш високими показниками симптоматики PACS [20]. Також показано, що активне куріння асоціюється з незначним, але статистично значущим підвищеним ризиком персистенції симптомів після COVID-19 (OR 1,15; 95% CI 1,02–1,29) [21]. Окрім цього, у пацієнтів із PACS куріння асоціюється з підвищеним ризиком тахікардії та артеріальної гіпертензії (АГ) у період реконвалесценції [22].

У клінічних дослідженнях показано, що курці мають тяжчі респіраторні симптоми, вищу частоту госпіталізацій та підвищену смертність порівняно з некурцями [56]. Поєднання куріння з PACS є особливо значущим, оскільки обидва стани мають спільні патогенетичні механізми — хронічне системне запалення, ЕД та імунну дисрегуляцію [57]. Це обґрунтовує доцільність дослідження клінічного профілю курців і некурців з НС після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції.

Є переконливі докази зв'язку між курінням і підвищеним ризиком розвитку PACS. Куріння асоціюється з більш вираженими респіраторними та серцево-судинними проявами long COVID, зокрема тахікардією, АГ та підвищеною жорсткістю артерій [59]. У французькому популяційному дослідженні було показано, що регулярне вдихання тютюнового диму є незалежним фактором ризику розвитку постгострого COVID-синдрому, включаючи появу прискореного серцебиття та підвищеного АТ через 60 днів після інфекції [60]. Таким чином,

куріння є важливим модифікованим фактором ризику розвитку та несприятливого перебігу як ГКС, так і PACS, що обґрунтовує необхідність його врахування при стратифікації ризику у таких пацієнтів.

1.3 Особливості метаболічних порушень у пацієнтів з ГКС та PACS: спільні патогенетичні механізми

Доведено, що COVID-19 асоціюється з розвитком широкого спектру серцево-судинних ускладнень, серед яких аритмії, міокардит, тромбоемболічні події та ГКС [5, 6]. Частота тромбоемболії легеневої артерії при COVID-19 становить близько 7,8%, глибокого венозного тромбозу — 11,2%, інсульту — 1,6% [23, 24], а ознаки ураження міокарда реєструвалися приблизно у 20% госпіталізованих пацієнтів [25]. Патофізіологічні механізми серцево-судинного ураження включають дисфункцію ендотелію, активацію системного запалення, порушення ренін-ангіотензинової системи, гіперкоагуляцію та мікросудинні тромбози. SARS-CoV-2 спричиняє підвищення рівня ангіотензину II та прозапальних цитокінів, що відіграє ключову роль у розвитку ЕД, тромбозу та міокардіального ушкодження [26, 27].

Окремої уваги заслуговують метаболічні зміни, що супроводжують тривалий перебіг COVID-19. Дані досліджень свідчать, що PACS може асоціюватися з проатерогенними порушеннями, подібними до метаболічного синдрому, що включає дисліпідемію, інсулінорезистентність та хронічне системне запалення. У крос-секційному дослідженні за участю 215 пацієнтів із PACS найчастішими симптомами були втома, задишка та м'язова слабкість, а пацієнти з більш тяжким перебігом мали достовірно вищі рівні тригліцеридів, глікованого гемоглобіну (HbA1c), феритину та індексу маси тіла (ІМТ). Зазначені порушення частіше спостерігалися у пацієнтів, госпіталізованих під час гострої фази інфекції, що підтверджує зв'язок між тяжкістю COVID-19 і подальшими кардіометаболічними розладами [28].

Такі результати свідчать, що PACS може супроводжуватися стійкими змінами метаболічного профілю, які потенційно підвищують ризик серцево-

судинних ускладнень. Це обґрунтовує необхідність регулярного моніторингу ліпідного спектра, показників глікемії та маркерів запалення у пацієнтів після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Вважають, що PACS є складним гетерогенним станом, що поєднує численні клінічні прояви та має потенційно спільні патофізіологічні механізми з традиційними факторами ризику ІХС.

В низці досліджень було показано, що одним з найважливіших метаболічних розладів при PACS є формування проатерогенного ліпідного профілю, який може зберігатися протягом тривалого часу після перенесеного захворювання та асоціюватися з підвищеним серцево-судинним ризиком [29-32]. Результати великих когортних досліджень свідчать, що у пацієнтів після COVID-19 достовірно підвищується ризик розвитку «нової» дисліпідемії, порівняно з неінфікованими особами. У масштабному дослідженні Хи та співавт. продемонстровано, що протягом року після інфекції значно зростає ризик підвищення загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а також потреба у призначенні гіполіпідемічної терапії, причому тяжкість гострого перебігу COVID-19 корелює з вираженістю метаболічних змін [29]. Дані метааналізів підтверджують, що пацієнти з long COVID мають підвищені рівні ЗХ, ЛПНЩ, ТГ та аполіпопротеїну В при одночасному зниженні концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпопротеїну А, що формує характерний проатерогенний патерн [30, 31] і є беззаперечним фактором ризику розвитку ГКС, зокрема НС. Встановлено, що навіть через 20–24 місяці після перенесеної інфекції зберігається підвищена кількість частинок ЛПНЩ, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та проміжної щільності, а також зміни вмісту холестерину і ТГ у складі ліпопротеїнів [32, 33]. Додатково описано порушення специфічних класів ліпідів, включаючи фосфатидилхоліни, сфінгомієліни, лізофосфатидилгліцероли та фосфатидилетаноламіни, що асоціюються з персистуючим запаленням і метаболічною дисрегуляцією [34].

Механізми персистенції дисліпідемії при PACS остаточно не встановлені, однак провідну роль відводять хронічному системному запаленню, ЕД та

порушенню метаболічної регуляції. Підвищення рівнів прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 та TNF- α , здатне модифікувати синтез і катаболізм ліпопротеїнів у печінці та змінювати функціональні властивості ЛПВЩ, надаючи їм проатерогенних характеристик [35]. Додатковим фактором є пряме ураження ендотелію судин SARS-CoV-2, що сприяє розвитку судинного запалення та метаболічних порушень [36]. Сукупність цих процесів формує багатофакторну основу постковідної дисліпідемії.

Прогностично важливим є взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та тяжкістю перебігу як гострої інфекції, так і PACS. Показано, що пацієнти з більш тяжким перебігом COVID-19 або більшою кількістю симптомів у віддаленому періоді мають вищі показники ІМТ, ТГ, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та маркерів системного запалення [37]. Крім того, ожиріння або метаболічний синдром до інфікування асоціюється з підвищеним ризиком розвитку long COVID [38]. Персистуючі зміни ліпідного профілю можуть сприяти прогресуванню ЕД, системного запалення та атеросклерозу, що потенційно підвищує ризик розвитку ІХС, СН та інших серцево-судинних ускладнень у віддаленому періоді [29, 30, 39].

У пацієнтів із ССЗ ці порушення мають особливе клінічне значення. Проатерогенна дисліпідемія після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 може прискорювати прогресування атеросклеротичного процесу, підвищувати нестабільність атеросклеротичних бляшок і збільшувати ризик розвитку гострих коронарних синдромів, включаючи НС [29, 30, 39]. Важливим патогенетичним чинником при цьому залишається персистуюче системне запалення з активацією цитокінів, оксидативним стресом та ЕД [39, 40].

Відомо, що SARS-CoV-2 здатний безпосередньо впливати на судинний ендотелій через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2), викликаючи ендотеліт, порушення мікроциркуляції та протромботичний стан. Ці зміни можуть зберігатися тривалий час після гострої фази інфекції та сприяти формуванню хронічної судинної дисфункції, прогресуванню і загостренню ІХС [34, 40]. У пацієнтів із PACS також описано підвищення жорсткості артерій,

автономної дисрегуляції та порушення судинного тону, що додатково підвищує гемодинамічне навантаження на міокард і може сприяти виникненню ішемічних подій [36, 41]. Водночас зазначені метаболічні порушення тісно взаємопов'язані з персистуючим системним запаленням, яке відіграє ключову роль у прогресуванні постковідних кардіометаболічних змін [29, 39].

Таким чином, метаболічні порушення при PACS формують підґрунтя для прогресування ССЗ і визначають підвищений кардіометаболічний ризик у віддаленому періоді.

1.4 Системне запалення та імуноопосередковані механізми у патогенезі PACS та ГКС

Системне запалення розглядається як ключовий патогенетичний механізм PACS, що відіграє центральну роль у формуванні метаболічних порушень та кардіоваскулярних ускладнень. При цьому порушення ліпідного обміну при PACS не лише відображають метаболічну дисрегуляцію, але й тісно взаємопов'язані з персистуючим запальним процесом, сприяючи його підтриманню та прогресуванню.

Хронічне системне запалення є спільною ключовою ланкою патогенезу ІХС та PACS, що може зберігатися протягом тривалого часу після перенесеної інфекції. У дослідженні Jatiya et al. (2024) за участю 150 пацієнтів через три місяці після COVID-19 виявлено, що у частини пацієнтів, у яких зберігалася автономна дисфункція ССС, визначено підвищені рівні інтерлейкіну-6 та СРБ. Також, встановлено достовірні кореляції між запальними маркерами та параметрами варіабельності серцевого ритму, що підтверджує роль персистуючого запалення у виникненні серйозних кардіоваскулярних розладів при PACS [44]. Доведено, що персистенція запального процесу супроводжується пошкодженням ендотелію судин, сприяє розвитку ЕД, що у поєднанні з метаболічними розладами провокує у пацієнтів із клінічними ознаками ССЗ, виникнення ГКС, включаючи НС.

Останніми роками в якості інформативних маркерів запалення значну увагу привертають інтегральні гематологічні запальні індекси, що розраховуються на основі показників загального аналізу крові, зокрема нейтрофіло-лімфоцитарне співвідношення (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), індекс системного імунного запалення (systemic immune-inflammation index, SII), системний індекс запальної відповіді (systemic inflammation response index, SIRI) та агрегований індекс системного запалення (aggregate index of systemic inflammation, AISI). Інтегральні гематологічні індекси є доступними та інформативними маркерами, які відображають складну взаємодію імунозапальних і протромботичних процесів. Їх використання відкриває перспективи для ранньої стратифікації ризику, оцінки перебігу захворювання та прогнозування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів PACS, зокрема при поєднанні із НС.

Підвищення NLR є одним із найбільш досліджених маркерів системного запалення у кардіології. Показано, що високі значення NLR асоціюються з більш тяжким ураженням коронарних артерій, більшою частотою ускладнень та гіршим прогнозом у пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Метааналізи останніх років підтверджують, що підвищений NLR є незалежним предиктором смертності та несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та НС [45, 46].

Індекс SII, який враховує тромбоцити, нейтрофіли та лімфоцити, відображає як запальний, так і протромботичний компоненти патогенезу. Дослідження показали, що підвищений SII асоціюється з тяжкістю коронарного атеросклерозу, ступенем стенозу коронарних артерій та ризиком великих несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events, MACE) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом [47, 48].

SIRI та AISI є сучасними маркерами запалення, що інтегрують інформацію про нейтрофіли, моноцити, лімфоцити та тромбоцити. Показано, що вони можуть більш точно відображати баланс між прозапальною та імунорегуляторною відповіддю. У кардіологічних дослідженнях SIRI

асоціювався з тяжкістю коронарного атеросклерозу, розвитком СН та довгостроковим прогнозом після ГКС [49, 50].

Водночас, і COVID-19 супроводжується вираженою імунною активацією, цитокіновим дисбалансом і системним запаленням, що можуть зберігатися після гострої фази інфекції. Підвищені значення NLR, SII та SIRI були ідентифіковані як маркери тяжкості перебігу COVID-19, ризику госпіталізації та смертності, а також необхідності інтенсивної терапії [51, 52]. У постковідному періоді описано збереження субклінічного запалення, яке може сприяти формуванню кардіометаболічних порушень і серцево-судинних ускладнень. Показано, що підвищені запальні індекси можуть зберігатися протягом місяців після інфекції, відображаючи персистуючу імунну активацію та ЕД [11, 53].

Таким чином, персистуюче системне запалення є ключовим патогенетичним механізмом PACS, що тісно взаємодіє з метаболічними порушеннями, сприяє прогресуванню атерогенезу та збільшує ризик ускладненого перебігу ІХС, зокрема виникнення ГКС.

1.5. Патогенетичні ефекти куріння на серцево-судинну систему в умовах PACS

Куріння є одним із провідних модифікованих факторів ризику ССЗ і суттєво впливає на розвиток ІХС, ГКС та їх ускладнень. Доведено, що тютюнопаління сприяє підвищенню жорсткості артерій, формуванню атеросклеротичних бляшок та хронічному запаленню судинного ендотелію, що в підсумку призводить до розвитку ЕД [61, 62]. Водночас куріння впливає як на адаптивні, так і на вроджені механізми імунної відповіді [54, 55], що особливо негативно відображається на перебігу ІХС.

Особливого значення набуває поєднання PACS з традиційними факторами ризику ССЗ, серед яких одним із найбільш вагомих є тютюнопаління. Куріння має багатокomпонентний негативний вплив на ССС, включаючи активацію симпатичної нервової системи, підвищення АТ, ЕД, хронічне запалення, оксидативний стрес та порушення ліпідного обміну [42, 43]. Встановлено, що у

курців формується більш атерогенний ліпідний профіль із підвищенням рівнів ТГ і ЛПНЩ та зниженням ЛПВЩ [42].

Вважається, що взаємодія постковідних метаболічних порушень і впливу тютюнового диму може мати синергічний характер. Куріння потенційно посилює постінфекційне запалення, ЕД та тромботичну активність, що збільшує ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів після COVID-19 [43]. Крім того, існують дані про асоціацію куріння з більш тяжким перебігом PASC та вищою частотою серцево-судинних симптомів у віддаленому періоді [38].

З огляду на зазначене, пацієнти з НС, які перенесли COVID-19 і мають фактор куріння, можуть становити особливу групу ризику щодо розвитку несприятливих структурно-функціональних змін міокарда, порушень гемодинаміки та прогресування ІХС. Однак на сьогодні дані щодо комплексної оцінки клінічних, біохімічних та морфо-функціональних показників ССС у таких пацієнтів залишаються обмеженими, що визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямку. Сучасні дані свідчать, що куріння може модифікувати патофізіологічні механізми COVID-19, включаючи пряму вірусну токсичність, ендотеліальне ушкодження, імунну дисрегуляцію та порушення функції системи АПФ-2 [58]. Куріння здатне посилювати ці механізми як безпосередньо через дію нікотину, так і опосередковано через активацію запалення. Вплив куріння на ССС є багатокomпонентним і реалізується через взаємопов'язані механізми, зокрема [61]: гемодинамічний та вегетативний дисбаланс, оксидативний стрес, системне запалення, ЕД, тромбоутворення, порушення ліпідного обміну.

Нікотин, який порушує вазореактивність судин через ендотелійзалежні та ендотелійнезалежні механізми, може спяти розвитку судинної дисфункції як у курців традиційних сигарет, так і електронних систем доставки нікотину. Крім того, нікотин стимулює ремоделювання судинної стінки шляхом впливу на проліферацію та міграцію гладком'язових клітин і клітин ендотелію [62]. Гострі гемодинамічні ефекти нікотину включають підвищення ЧСС, збільшення скоротливості міокарда та підвищення АТ [63]. Щодо довгострокового впливу на

АТ, результати досліджень залишаються суперечливими. Однак сучасні роботи із застосуванням ДМАТ показують, що хронічне куріння асоціюється зі збільшенням середньодобової ЧСС і АТ [62]. Довготривалий вплив нікотину також пов'язують із патологічним ангиогенезом і ремоделюванням судин, що може призводити до розвитку АГ та атеросклерозу [64]. Доведено, що нікотиніндукована судинна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу, ГКС та ІХС [65].

Відомо, що куріння значно прискорює атерогенез у коронарних, церебральних та периферичних артеріях і підвищує ризик гострих коронарних подій, інсульту та раптової смерті [66]. У пацієнтів з ІХС куріння асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання, швидшим прогресуванням ремоделювання міокарда та гіршим прогнозом [67]. ЕД є раннім етапом атерогенезу, а куріння — одним із найважливіших чинників її розвитку. У дослідженні LURIC (n=1926) встановлено, що у курців спостерігаються підвищені концентрації циркулюючих молекул адгезії (sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин) та зміни рівнів sVCAM-1 і sL-селектину порівняно з некурцями [68]. З урахуванням того, що PACS також супроводжується системним запаленням, ЕД та метаболічними порушеннями, поєднання куріння і PACS може мати адитивний негативний вплив на ССС, що обґрунтовує необхідність їх комплексного вивчення.

Щодо метаболічних проатерогенних ефектів куріння, то результати низки досліджень свідчать про його тісну асоціацію зі зниженням рівня ЛПВЩ та формуванням атерогенних змін ліпідного профілю, що підтверджено у когортному дослідженні Табарі (n=4149): зі зростанням інтенсивності куріння підвищується ймовірність низького рівня ЛПВЩ і високого рівня ЛПНЩ, у осіб які курили понад 20 сигарет на добу, шанси виявлення низького рівня ЛПВЩ і високого рівня ЛПНЩ становили відповідно 2,24 та 2,64 порівняно з некурцями [69]. Водночас подібні зміни відзначаються і при пасивному курінні, яке також асоціюється зі зниженням рівня ЛПВЩ та підвищенням концентрації ЛПНЩ, ЛПДНЩ і ТГ [70, 71]. Додаткові дані отримано в дослідженні із застосуванням

магнітно-резонансної томографії серця, де виявлено позитивну кореляцію між тривалістю куріння та відкладенням ТГ у міокарді, що супроводжувалося нижчими рівнями ЛПВЩ і вищими рівнями ТГ та ЛПДНЩ у курців [72].

Метааналіз проспективних досліджень показав, що припинення куріння асоціюється зі значним підвищенням рівня ЛПВЩ, тоді як рівні ЗХ, ЛПНЩ і ТГ істотно не змінюються [73]. Це підтверджує, що основний позитивний ефект відмови від куріння реалізується через покращення атеропротективної фракції ліпідного профілю. Окрім кількісних змін у ліпідограмі, куріння створює прооксидантне середовище, сприяючи окисленню ліпопротеїнів. Окиснені ЛПНЩ активно поглинаються макрофагами з утворенням пінистих клітин, що є ключовим механізмом формування атеросклеротичних бляшок [74, 75]. Таким чином, куріння, включаючи пасивне, сприяє формуванню стійкого проатерогенного ліпідного профілю та посиленню атерогенезу, що, у свою чергу, підвищує ризик розвитку ГКС, зокрема НС.

Куріння має виражений вплив на запальну систему і розглядається як потужний стимулятор хронічного системного запалення. У курців спостерігається підвищення рівня СРБ - маркера гострофазової відповіді, синтез якого стимулюється прозапальними цитокінами (IL-1, IL-6) [76]. Рівень СРБ достовірно вищий у курців і зростає пропорційно інтенсивності куріння [77]. Крім того, у курців підвищені концентрації прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6 та хемокіну MCP-1, а також збільшена кількість лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Інтенсивність запальної відповіді прямо корелює з кількістю пачко-років, що підтверджено сучасними дослідженнями [78].

Показано, що куріння підвищує значення інтегральних індексів запалення, зокрема NLR, навіть у відносно здорових осіб. Зокрема, встановлено, що у курців підвищуються показники нейтрофіло-лімфоцитарного співвідношення (NLR) та тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношення (PLR), причому їх значення зростають зі збільшенням інтенсивності куріння та рівня ніотинової залежності [79]. Ці зміни також пов'язані з оксидативним стресом, активацією нейтрофілів, ЕД та імунною дисрегуляцією. У цьому контексті куріння може потенціювати

запальну відповідь при COVID-19 і ССЗ, формуючи синергічний негативний ефект.

Запальні клітини і цитокіни беруть безпосередню участь у розвитку атеросклерозу та ремоделюванні міокарда. Нейтрофіли активують моноцити, сприяють утворенню пінистих клітин і дестабілізації атеросклеротичних бляшок, тоді як моноцити та макрофаги продукують прозапальні цитокіни і металопротеїнази, що ушкоджують позаклітинний матрикс судинної стінки [80, 81]. Лімфоцити виконують регуляторну функцію, тому їх зниження асоціюється з більш вираженим запаленням і гіршим прогнозом. Тромбоцити також беруть участь у тромбоутворенні, запаленні та розвитку ЕД. Саме тому інтегральні індекси, що поєднують ці клітинні популяції, можуть більш повно відображати патофізіологічні процеси порівняно з окремими показниками [82].

Системне запалення також сприяє активації нейрогуморальної відповіді, підвищенню рівня натрійуретичних пептидів і формуванню структурного ремоделювання серця, що має особливе значення у пацієнтів із ІХС та PACS [83]. У контексті нейрогуморальної активації куріння також впливає на біомаркери серцевої дисфункції. Показано, що рівні натрійуретичних пептидів, асоційованих із вентрикулярною дисфункцією та прогресуванням СН, можуть бути підвищеними у курців [77].

Передсердний натрійуретичний пептид та пептид типу В секретуються у відповідь на розтягнення міокарда та об'ємне перевантаження, а їх неактивні фрагменти (NT-proANP і NT-proBNP) використовуються як клінічні маркери СН та ремоделювання міокарда [84]. Дані популяційних досліджень свідчать про наявність асоціації між інтенсивністю куріння, вираженою у пачко-роках, і рівнем NT-proBNP [85], причому подібні зміни виявляються і при пасивному курінні [86]. Водночас припинення куріння супроводжується статистично значущими змінами рівня NT-proBNP, що підтверджує вплив тютюнопаління на нейрогуморальну активацію ССС [77, 87].

Куріння негативно впливає на добовий профіль АТ, сприяючи його дисрегуляції, підвищенню варіабельності та порушенню циркадних ритмів, що

набуває особливого значення при поєднанні з АГ та PACS [88, 89]. ДМАТ дозволяє оцінити циркадні коливання АТ та має важливе прогностичне значення. Нормальним вважається нічне зниження систолічного АТ $\geq 10\%$ («dipper»), тоді як відсутність цього зниження («non-dipper») асоціюється з більш вираженим ураженням органів-мішеней і підвищеним ризиком серцево-судинних подій [90, 91]. Патерн «non-dipper» пов'язаний із дилатацією лівого шлуночка (ЛШ), порушенням функції лівого передсердя (ЛП), збільшенням товщини сонної артерії та підвищеним ризиком ГІМ, інсульту і раптової смерті [92]. У курців частіше формується патологічний добовий профіль АТ типу «non-dipper», що асоціюється з порушенням вегетативної регуляції та підвищенням нічного АТ [93]. Встановлено, що нічна гіпертензія асоціюється з ЕД та підвищеною жорсткістю артерій [94, 95]. Куріння впливає на параметри ДМАТ через активацію симпатичної нервової системи та пригнічення парасимпатичної активності. У дослідженнях показано, що куріння підвищує середній 24-годинний і денний АТ, а також ЧСС, що супроводжується зниженням варіабельності серцевого ритму [88].

Результати спостережень за пандемією COVID-19 засвідчили її стійку асоціацію зі змінами контролю АТ. У багатоцентровому дослідженні ESH ABPM COVID-19 показано підвищення середніх 24-годинних, денних і нічних значень АТ під час пандемії порівняно з допандемічним періодом [97]. У дослідженнях за участю пацієнтів із COVID-19 продемонстровано наявність структурних змін серця, зокрема збільшення розмірів камер і порушення скоротливої функції міокарда, що супроводжуються підвищенням рівнів СРБ та метаболічними порушеннями [98]. Особливо високий ризик серцево-судинних ускладнень спостерігається у пацієнтів із поєднанням АГ та куріння. У пацієнтів-курців із PACS виявлено підвищені значення середнього АТ та його варіабельності. Зокрема, у дослідженні серед молодих курців із long COVID встановлено підвищення 24-годинного систолічного та діастолічного АТ, збільшення нічного пульсового тиску та значне зменшення частоти фізіологічного «dipper»-профілю порівняно зі здоровими особами [96].

Сучасні дані свідчать, що PACS формується внаслідок складної взаємодії запальних, нейрогуморальних та судинних механізмів, а куріння виступає важливим фактором, який може потенціювати серцево-судинні наслідки перенесеної інфекції SARS-CoV-2 [99, 100].

Порушення гемодинаміки та нейрогуморальної регуляції закономірно супроводжуються структурно-функціональними змінами серця [91, 101]. Куріння має прямий вплив на структуру міокарда. У великому популяційному дослідженні (n = 53 666) встановлено, що як колишні, так і теперішні курці мали вищі значення індексу маси лівого шлуночка (ІММЛШ), відносної товщини стінок (ВТС) і більшу поширеність гіпертрофії ЛШ порівняно з особами, які ніколи не курили. При цьому ризик гіпертрофії зростав пропорційно кількості пачко-років [102].

За даними глобального ехокардіографічного дослідження у пацієнтів із COVID-19, патологічні зміни серця виявлялися більш ніж у половини обстежених, причому порушення функції ЛШ і ПШ реєструвалися відповідно у 39% та 33% випадків [98]. У пацієнтів із міокардіальним ушкодженням описано зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ та порушення функції ПШ з частковим відновленням через два місяці спостереження [103]. Таким чином, поєднання куріння та PACS може мати адитивний негативний вплив на ССС через спільні механізми ЕД, запалення, автономної дисрегуляції та підвищеної судинної жорсткості.

Обґрунтування власного дослідження. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених PACS та його впливу на ССС, низка важливих аспектів цієї проблеми залишається недостатньо вивченою. Сучасні дані свідчать про мультифакторний характер патогенезу PACS, що включає персистуюче системне запалення, ЕД, порушення ліпідного обміну та нейрогуморальну активацію. Водночас більшість досліджень розглядає ці механізми ізольовано, без комплексної оцінки їх взаємодії, що обмежує розуміння цілісної картини кардіометаболічних змін у постковідному періоді.

Особливої уваги потребує вивчення PACS у пацієнтів із наявним ССЗ, зокрема НС. У цієї категорії хворих постінфекційні зміни можуть накладатися на вже існуючі структурно-функціональні порушення міокарда та судин, сприяючи прогресуванню атеросклерозу, дестабілізації коронарних бляшок і підвищенню ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Проте на сьогодні дані щодо особливостей перебігу PACS у пацієнтів із ІХС, зокрема НС, залишаються обмеженими.

Окреме місце серед модифікованих факторів ризику займає куріння, яке має багатокомпонентний негативний вплив на ССС. Куріння асоціюється з розвитком ЕД, хронічного системного запалення, оксидативного стресу та порушень ліпідного обміну, що в сукупності сприяє прискоренню атерогенезу. У контексті PACS ці механізми можуть посилюватись, формуючи синергічний негативний вплив на ССС. Разом з тим, питання впливу куріння на клінічні, біохімічні та морфофункціональні показники у пацієнтів із PACS залишається недостатньо дослідженим.

Незважаючи на наявність окремих робіт, присвячених метаболічним порушенням і системному запаленню при PACS, відсутні комплексні дослідження, які б одночасно оцінювали показники ліпідного обміну, запальних індексів, нейрогуморальної активації та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів із поєднанням ІХС, PACS та фактору куріння. Також недостатньо вивченими залишаються взаємозв'язки між цими показниками та їхній вплив на перебіг захворювання.

У зв'язку з цим актуальним є проведення комплексного дослідження, спрямованого на вивчення особливостей клінічного перебігу, метаболічних та запальних змін, а також структурно-функціональних характеристик ССС у пацієнтів із НС, які перенесли COVID-19, з урахуванням впливу куріння.

Розділ 2

Матеріали та методи дослідження

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дисертаційне дослідження виконано, як відкрите контрольоване порівняльне дослідження у паралельних групах із залученням 147 пацієнтів із встановленим діагнозом НС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» та у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному кардіологічному центрі упродовж 2022–2026 років.

У дослідження включали пацієнтів відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення та виключення.

Критеріями включення були:

1. документально підтверджена НС відповідно до сучасних національних та міжнародних рекомендацій;
2. вік пацієнтів від 18 до 80 років;
3. підписана інформована згода на участь у дослідженні та здатність до адекватної взаємодії під час обстеження.

Критеріями виключення були:

1. відмова пацієнта від участі у дослідженні;
2. вік менше 18 років;
3. наявність гострих інфекційних захворювань будь-якої етіології;
4. декомпенсований перебіг СН;
5. декомпенсований ЦД 2 типу;
6. декомпенсована ниркова та печінкова недостатність;
7. психічні розлади або інші стани, що обмежують здатність пацієнта усвідомлювати зміст інформованої згоди.

Діагноз НС встановлювали на підставі комплексної оцінки клінічних проявів, а також результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження (електрокардіографії, ехокардіографії) відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020; 2023) [104, 105] та чинних нормативних документів України, зокрема Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» (наказ МОЗ України №1957 від 15.09.2021) та «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України №1936 від 14.09.2021) [106].

Постковідний синдром (PACS) встановлювали на підставі наявності персистуючих симптомів після перенесеної коронавірусної інфекції із використанням шкали POST-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) [107]. Критерієм наявності PACS вважали значення PCFS ≥ 1 балу, що відповідає наявності незначних обмежень повсякденної активності або збереженню симптомів після перенесеного COVID-19. Ступінь вираженості постковідного синдрому оцінювали за градаціями шкали: 1 бал — незначні обмеження при збереженні здатності до виконання звичайної діяльності; 2 бали — помірні обмеження із необхідністю зниження або модифікації активності; 3 бали — виражені обмеження з неможливістю виконання звичних обов'язків; 4 бали — тяжкі порушення із залежністю від сторонньої допомоги.

Статус куріння визначали шляхом анкетування відповідно до критеріїв американської системи BRFSS [108]. Згідно з класифікацією BRFSS, пацієнтів розподіляли на такі категорії:

- курці — особи, які на момент обстеження курять (щоденно або періодично) та викурили ≥ 100 сигарет упродовж життя;
- колишні курці — особи, які раніше курили (≥ 100 сигарет), але на момент дослідження не курять;
- некурці — особи, які ніколи не курили або викурили < 100 сигарет упродовж життя.

До дослідження включалися виключно пацієнти, які курили традиційні сигарети, особи, що використовували електронні сигарети або інші альтернативні засоби доставки нікотину, не брали участі у дослідженні.

Всі обстежені пацієнти були розподілені у групи відповідно до наявності PACS та звички куріння. До першої (I) групи увійшло 88 пацієнтів (59,86 %) із PACS (середній вік $61,20 \pm 6,84$ року), до другої (II) групи — 59 осіб (40,14 %) без PACS (середній вік $59,00 \pm 9,36$ року). Статистично значущих відмінностей між групами за віком не виявлено ($p = 0,12$). Хворих кожної з двох груп розподілили у підгрупи за фактором куріння: IA, ПА — курці (всього 64 пацієнти (43,54 %)), IB, ПБ — некурці (83 пацієнти (56,46 %)). Таким чином, до підгрупи IA увійшло 36 пацієнтів-курців із PACS (24,49 %), у підгрупу ПА — 28 пацієнтів-курців без PACS (19,05 %), у IB — 52 пацієнт з PACS без фактору куріння (35,37 %), ПБ — 31 пацієнти без PACS і без фактору куріння (21,09 %). (рис. 2.1).

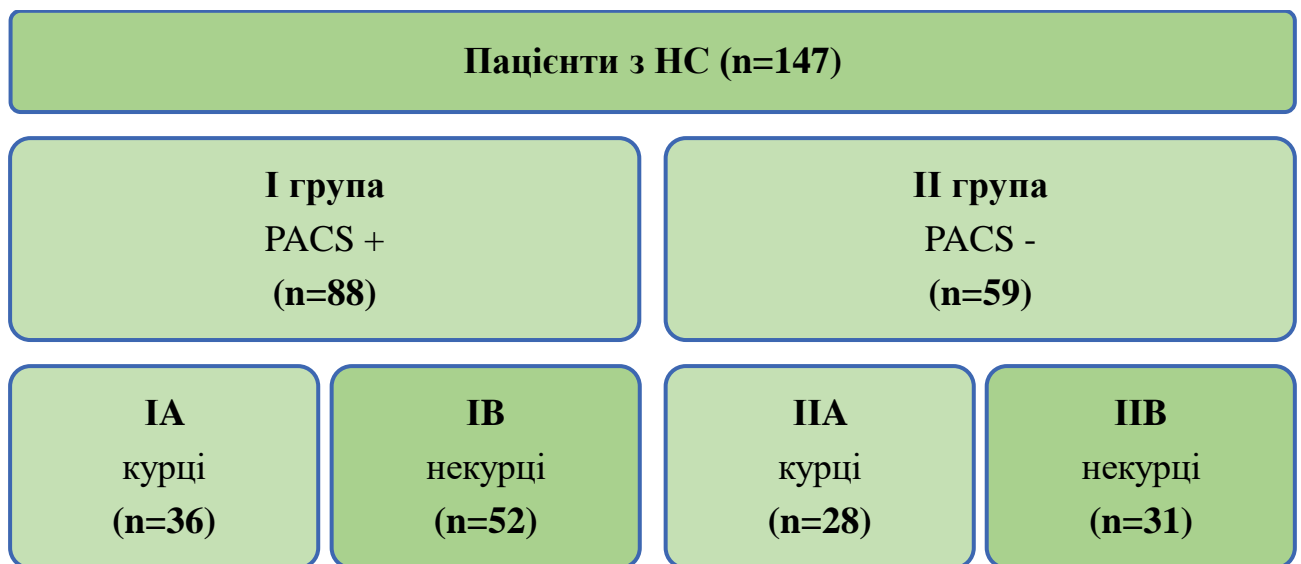


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених хворих на НС у групи та підгрупи, залежно від PACS та фактору куріння

Під час аналізу вікової структури обстежених пацієнтів (табл. 2.1) встановлено, що в обох групах переважали особи віком понад 60 років, частка яких становила 62,5% у I групі та 57,6% у II групі. Пацієнти віком 45–59 років

становили 37,5% та 37,3% відповідно. Осіб віком до 45 років реєстрували значно рідше, вони були представлені лише у II групі — 5,1% випадків.

Таблиця 2.1

Вікова структура хворих на НС

Вікові групи	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIБ (n=31)
< 45 років	—	—	—	3 (5,1%)	2 (7,1%)	1 (3,2%)
45-59 років	33 (37,5%)	18 (50,0%)	15 (28,8%)	22 (37,3%)	12 (42,9%)	10 (32,3%)
> 60 років	55 (62,5%)	18 (50,0%)	37 (71,2%)	34 (57,6%)	14 (50,0%)	20 (64,5%)

Аналіз у підгрупах показав, що у IA підгрупі пацієнти віком 45–59 років та понад 60 років розподілялися порівну (по 50,0%), тоді як у IB підгрупі переважали особи старшого віку (71,2%). У IIA підгрупі структура була відносно рівномірною, тоді як у IIБ підгрупі також домінували пацієнти віком понад 60 років (64,5%).

Отримані дані свідчать про переважання пацієнтів старшого віку серед обстежених, що відповідає загальним епідеміологічним особливостям ІХС.

Аналіз гендерної структури хворих на НС виявив значне переважання осіб чоловічої статі. Відповідно, чоловіків було госпіталізовано в кількості 121 особи (82,3 %; 95% ДІ 76,1–88,5), тоді як жінок — 26 осіб (17,7 %; 95% ДІ 11,5–23,9).

Клінічна характеристика перебігу COVID-19

Аналіз тяжкості перебігу попередньо перенесеної коронавірусної хвороби показав, що серед обстежених пацієнтів переважали легкі та середньотяжкі форми захворювання. У I групі легкий перебіг COVID-19 був зареєстрований у 47,7% пацієнтів, тоді як середньотяжкий перебіг спостерігався у 52,3% випадків (таб. 2.2).

Таблиця 2.2

Тяжкість перебігу COVID-19 в анамнезі у групах дослідження

Перебіг COVID-19	I група (n=88)	II група (n=59)	p
Легкий	42 (47,7%)	36 (61,0%)	<0,05
Середній	46 (52,3%)	23 (39,0%)	<0,05

У II групі переважав легкий перебіг захворювання, який відзначався у 61,0% пацієнтів, тоді як середньотяжкий перебіг реєструвався у 39,0% випадків.

У пацієнтів підгруп IA та IB додатково враховували тривалість періоду після перенесеної коронавірусної інфекції до моменту госпіталізації з приводу НС. Аналіз включав оцінку часу від перенесеного COVID-19 до розвитку клінічних проявів НС. Медіанна тривалість періоду після перенесеної коронавірусної інфекції до госпіталізації становила 7,5 (7,0–9,75) місяців у підгрупі IA та 9 (8–10) місяців у підгрупі IB, без достовірної різниці між підгрупами.

Розподіл пацієнтів за ступенем вираженості PACS за шкалою PCFS продемонстрував, що у IA підгрупі 14 (38,9%) осіб мали 1 бал, 21 (58,3%) — 2 бали та 1 (2,8%) пацієнт — 3 бали. У підгрупі IB - 25 (48,1%) осіб мали 1 бал, 27 (51,9%) — 2 бали. Статистично значущих відмінностей у розподілі балів за шкалою PCFS між підгрупами IA та IB не виявлено ($p>0,05$).

Поширеність основних факторів ризику

Порівняльний аналіз структури супутньої патології і поширеності основних факторів ризику серед обстежених пацієнтів засвідчив їх подібність у групах (таб. 2.3). Зокрема, звичка куріння відзначалася у 40,9% пацієнтів I групи та у 47,5% осіб II групи, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$). Відповідно до дизайну дослідження, у підгрупах IA та IIA всі пацієнти мали звичку активного куріння, тоді як у підгрупах IB та IIB курці були відсутні.

Таблиця 2.3

Поширеність факторів ризику у групах та підгрупах дослідження

Показник	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
Куріння	36 (40,9%)	36 (100%)	—	28 (47,5%)	28 (100%)	—
Цукровий діабет	29 (33,0%)	12 (33,3%)	17 (32,7%)	18 (30,5%)	8 (28,6%)	10 (32,3%)
АГ II–III стадії	88 (100%)	36 (100%)	52 (100%)	59 (100%)	28 (100%)	31 (100%)
Надмірна маса тіла/ ожиріння	64 (72,7%)	26 (72,2%)	38 (73,1%)	43 (72,9%)	20 (71,4%)	23 (74,2%)

Частота ЦД у підгрупах дослідження суттєво не відрізнялася і становила 33,3% у IA, 32,7% у IB, 28,6% у IIA та 32,3% у IIB ($p>0,05$).

Аналіз анамнестичних даних щодо ІХС показав подібний розподіл клінічних форм ІХС у всіх групах та підгрупах. Стабільна стенокардія в анамнезі була найпоширенішою формою і спостерігалася приблизно у половини пацієнтів (52,5–53,8%). ІМ в анамнезі реєструвався у близько чверті хворих (25,0–29,0%). НС в анамнезі відзначалася у 16,1–25,0% пацієнтів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Поширеність ІХС в анамнезі у групах та підгрупах дослідження

Показник	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
Стабільна стенокардія	47 (53,4%)	19 (52,8%)	28 (53,8%)	31 (52,5%)	14 (50,0%)	17 (54,8%)
Інфаркт міокарда	24 (27,3%)	10 (27,8%)	14 (26,9%)	16 (27,1%)	7 (25,0%)	9 (29,0%)
Нестабільна стенокардія	17 (19,3%)	7 (19,4%)	10 (19,3%)	12 (20,3%)	7 (25,0%)	5 (16,1%)

АГ була діагностована у всіх обстежених пацієнтів. Під час аналізу АГ за стадіями, було виявлено, що у підгрупах IA та IB переважала III стадія АГ (75,0%

та 55,7% відповідно), тоді як у підгрупі ПА частіше спостерігалася II стадія (64,3%). У підгрупі ПБ розподіл між II та III стадіями був відносно рівномірним (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл стадій АГ у підгрупах

Стадія АГ	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
I стадія АГ	1 (1,1%)	—	1 (1,9%)	—	—	—
II стадія АГ	31 (35,2%)	9 (25,0%)	22 (42,3%)	34 (57,6%)	18 (64,3%)	16 (51,61%)
III стадія АГ	56 (63,6%)	27 (75,0%)	29 (55,7%)	25 (42,4%)	10 (35,7%)	15 (48,39%)

Аналіз АГ за ступенями АГ засвідчив, що у більшості пацієнтів домінував 2 ступінь підвищення АТ. У I групі частка осіб з 2 ступенем АГ становила 77,3%, тоді як з 3 ступенем — 22,7%. У II групі 2 ступінь також був найпоширенішим (72,9%), 3 ступінь — 16,9%, а 1 ступінь — 10,2%. У підгрупах частки пацієнтів з 2 ступенем АГ переважали, особливо у IB (86,5%) та ПБ (80,6%), що вказує на значну поширеність помірного підвищення АТ серед обстежених (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл ступенів АГ у підгрупах

Ступінь АГ	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
1 ступінь	—	—	—	6 (10,2%)	3 (10,7%)	3 (9,7%)
2 ступінь	68 (77,3%)	23 (63,9%)	45 (86,5%)	43 (72,9%)	18 (64,3%)	25 (80,6%)
3 ступінь	20 (22,7%)	13 (36,1%)	7 (13,5%)	10 (16,9%)	7 (25,0%)	3 (9,7%)

Аналіз розподілу ІМТ показав, що в обох групах переважали пацієнти з надмірною масою тіла. Зокрема, її частка становила 47,7% у I групі та 47,5% у II групі. Ожиріння I ступеня спостерігалось у 33,0% та 32,2% пацієнтів відповідно. Частка осіб із нормальною масою тіла була відносно невеликою (13,6% у I групі та 16,9% у II групі), тоді як ожиріння II–III ступенів зустрічалось рідко (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл хворих з НС за ІМТ

ІМТ (кг/м ²)	I група (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II група (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
Недостатня маса тіла (<18,5 кг/м ²)	1 (1,1%)	1 (2,8%)	—	—	—	—
Нормальна маса тіла (18,5-24,9 кг/м ²)	12 (13,6%)	4 (11,1%)	8 (15,4%)	10 (16,9%)	5 (17,9%)	5 (16,1%)
Надмірна маса тіла (25,0-29,9 кг/м ²)	42 (47,7%)	17 (47,2%)	25 (48,1%)	28 (47,5%)	13 (46,4%)	15 (48,4%)
Ожиріння I ступеня (30,0-34,9 кг/м ²)	29 (33,0%)	13 (36,1%)	16 (30,8%)	19 (32,2%)	10 (35,7%)	9 (29,0%)
Ожиріння II ступеня (35,0-39,9 кг/м ²)	2 (2,3%)	—	2 (3,8%)	2 (3,4%)	—	2 (6,5%)
Ожиріння III ступеня (≥ 40,0 кг/м ²)	2 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (1,9%)	—	—	—

У підгрупах встановлено подібну структуру: у IA та IIA дещо частіше реєструвалося ожиріння I ступеня (36,1% та 35,7% відповідно), тоді як у IB та IIB переважала надмірна маса тіла (48,1% та 48,4%). Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$). Відсутність статистично значущих відмінностей між групами свідчить про їхню порівнюваність за основними клінічними характеристиками.

2.2 Програма та методи дослідження

Програма обстеження пацієнтів, включених у дослідження, передбачала комплексну клініко-лабораторну та інструментальну оцінку стану, а також проведення аналізу особливостей перебігу та ускладнень НС під час перебування хворих в стаціонарі.

Зокрема, проводили детальний аналіз скарг (наявність задишки, серцебиття, характер, інтенсивність та час виникнення больового синдрому), а також ретельний збір анамнезу захворювання та життя з метою виявлення основних факторів ризику ІХС, таких як АГ, ДЛП, ЦД, куріння.

Детально вивчали анамнестичні дані щодо перенесеної коронавірусної хвороби, зокрема особливостей її перебігу (ступінь тяжкості, тривалість, потреба у госпіталізації), а також щодо виникнення вираженості PACS. Оцінку PACS проводили з використанням шкали POST-COVID-19 Functional Status Scale [107], яка дозволяє визначити ступінь функціональних обмежень після перенесеної інфекції.

Оцінку фактора куріння проводили із визначенням індексу куріння та ступеня ніотинової залежності за допомогою тесту Фагерстрема [109]. Тест включає 6 запитань, що характеризують поведінкові особливості куріння. Залежно від сумарної кількості балів визначали рівень ніотинової залежності: 0–3 бали — низький, 4–5 балів — середній, 6–10 балів — високий рівень залежності. Крім того, інтенсивність куріння оцінювали шляхом розрахунку індексу куріння за формулою: інтенсивність куріння = $C \times S / 20$, де C — кількість сигарет, викурених за добу, S — тривалість куріння (у роках) [127].

Антропометричне обстеження включало визначення маси тіла та росту пацієнтів із подальшим розрахунком ІМТ за формулою [110]: $IMT = m / h^2$, де m - маса тіла (кг), h - зріст (м). Отримані значення інтерпретували відповідно до загальноприйнятої класифікації. Так, надмірною вважали масу тіла, якщо ІМТ становив 25-29,9 кг/м², діагноз ожиріння встановлювали при перевищенні ІМТ > 30 кг/м² (I ступінь - 30-34,9 кг/м², II ступінь – 35-39,9 кг/м², III ступінь > 40 кг/м²).

Лабораторна діагностика передбачала проведення стандартних та спеціалізованих досліджень. Забір венозної крові здійснювали у ранкові години натще після 12-годинного періоду голодування, як правило, на 2–3 добу перебування пацієнтів у стаціонарі. Об'єм зразка становив 10 мл. Після забору кров піддавали центрифугуванню протягом 10 хвилин при швидкості 2000 об/хв. Отриману сироватку відбирали, розподіляли в об'ємі 1,0–2,0 мл, заморожували та зберігали при температурі -20°C до проведення подальших досліджень.

Зокрема, визначали показники загального аналізу крові, рівень глюкози крові натще, параметри коагулограми, активність печінкових ферментів (АСТ, АЛТ), концентрацію сечовини та креатиніну, із подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ [111], а також показники ліпідного профілю.

Крім того, визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), сечової кислоти (СК), фібриногену (ФГ), С-реактивного білка та NT-proBNP.

На основі показників загального аналізу крові проводили розрахунок запальних лейкоцитарних маркерів. Зокрема:

1) NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) — співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів.

2) MLR (monocyte/lymphocyte ratio) — співвідношення моноцитів до лімфоцитів.

3) PLR (platelet/lymphocyte ratio) — співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів.

4) SII (Systemic Immune Inflammation Index) — індекс системного імунного запалення, об'єднує 3 типи клітин: нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити.

5) SIRI (System Inflammation Response Index) — індекс системної реакції запалення, що розрахований за абсолютною кількістю трьох запальних клітин, а саме нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів.

6) AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) — сукупний індекс системного запалення, подібний до SII, але крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів включає моноцити.

Оптимально граничними рівнями запальних лейкоцитарних маркерів у пацієнтів з НС, вважали [126]: для $NLR \leq 2,68 \times 10^9/\text{л}$, $MLR \leq 0,24 \times 10^9/\text{л}$, $PLR \leq 139,89 \times 10^9/\text{л}$, $SII \leq 580,86 \times 10^9/\text{л}$, $SIRI \leq 1,13 \times 10^9/\text{л}$, $AISI \leq 434 \times 10^9/\text{л}$.

Функціональний стан нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI Creatinine Equation (2021) із використанням рекомендованих алгоритмів National Kidney Foundation. Інтерпретацію отриманих значень здійснювали відповідно до класифікації KDIGO (2024) [112], згідно з якою показники ≥ 90 мл/хв/1,73 м² відповідають нормальному або високому рівню функції нирок (ХХН I стадії), 60–89 мл/хв/1,73 м² — незначному зниженню (ХХН II стадії), 45–59 мл/хв/1,73 м² — помірному зниженню (ХХН IIIа стадії), 30–44 мл/хв/1,73 м² — вираженому зниженню (ХХН IIIб стадії), 15–29 мл/хв/1,73 м² — значному зниженню (ХХН IV стадії), а значення < 15 мл/хв/1,73 м² розцінювали як ниркову недостатність та V стадію.

Оцінка ліпідного спектра включала визначення ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ та Інд.А. Визначення концентрацій загального ХС та ТГ проводили ферментативно-фотометричним методом із використанням аналізаторів «Humareader» (Німеччина) та «Cobas INTEGRA 400 plus» (Швейцарія) із відповідними наборами реагентів («Chol-DAC.Lq» та «TG DAC.Lq» виробництва «DAC-SpectroMed» (Молдова)). Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідевальда [113]: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,29$ (ммоль/л), а Інд.А розраховували як співвідношення: $\text{Інд.А} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$, за умови рівня тригліцеридів $< 4,4$ ммоль/л [114].

Відповідно до рекомендацій ESC щодо менеджменту дисліпідемій (2019) та профілактики серцево-судинних захворювань (2021), для пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику цільовими вважали такі показники: ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л; ХС ЛПВЩ $> 1,3$ ммоль/л для жінок і $> 1,0$ ммоль/л для чоловіків; ТГ $< 1,7$ ммоль/л; ХС не-ЛПВЩ $< 2,6$ ммоль/л.

Діагноз ДЛП встановлювали при перевищенні цільових рівнів основних показників ліпідного профілю крові відповідно до рекомендацій ESC з

дисліпідемій (2019, 2025) та профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2021) [75, 115, 116].

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (HPLC), що відповідає міжнародним стандартам DCCT та NGSP. За нормальне значення приймали рівень HbA1c < 6,5 %, що відображало адекватну метаболічну компенсацію [117]. Критеріями діагнозу ЦД 2 типу були рівень глюкози венозної крові натще > 7,0 ммоль/л та рівень HbA1c \geq 6,5 % або постпрандіальна глікемія > 11,1 ммоль/л згідно з критеріями Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих» (наказ МОЗ України №1300 від 24.07.2024 р. [118] та відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом, предіабетом та серцево-судинними захворюваннями (2019) [119].

Концентрацію СК визначали колориметричним методом на основі ферментативної реакції за участю урикази. ФГ визначали на автоматичному коагулометрі «Coag Chrom 3003 C» фірми «BIO-KSEL» (Польща).

Концентрацію СРБ в сироватці крові визначали на автоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі за допомогою набору реагентів «СРП-ІФА» «APE ELITE» (Італія).

Концентрацію NT-proBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі ImmunoChem-2100 з використанням тест-наборів NT-proBNP ELISA (Wuhan Fine Biotech, Китай). Дослідження виконували за принципом «сендвіч»-ІФА з використанням моноклональних антитіл.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, проводили комплексне інструментальне обстеження, яке охоплювало електрокардіографічне дослідження у динаміці, ДМАТ та ехокардіографічне дослідження серця.

Електрокардіографію проводили у стандартних 12 відведеннях із подальшим аналізом частоти серцевих скорочень, змін сегмента ST, морфології зубців, тривалості інтервалів, а також порушень ритму та провідності за

допомогою стандартного 12-канального електрокардіографа «Юкард–100» (Україна).

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) виконували із застосуванням автоматичного апарата «АБПММ50» CONTEC™ (Неасо, Велика Британія) на 2–3 добу перебування пацієнтів у стаціонарі після досягнення клінічної стабілізації стану при НС. Подальшу обробку та аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення «АВРМ». Тривалість моніторування становила 24 години. Частота автоматичних вимірювань АТ встановлювалася диференційовано залежно від часу доби: у денний період (06:00–21:59) — кожні 20 хвилин, у нічний (22:00–05:59) — кожні 30 хвилин. При аналізі результатів ДМАТ оцінювали показники систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та пульсового артеріального тиску (ПАТ) із визначенням їх середньодобових, середньоденних і середньонічних значень. Додатково визначали ступінь нічного зниження АТ за величиною добового індексу (ДІ) для САТ і ДАТ. Згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2018) та вітчизняними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (2024) [120, 121], за цільові значення АТ при добовому моніторингу вважали: середньодобові значення САТ/ДАТ < 130/80 мм рт. ст., середньоденні — < 135/85 мм рт. ст., середньонічні — < 120/70 мм рт. ст. Оцінювання добового (циркадного) профілю АТ здійснювали на підставі величини ДІ. Значення ДІ у межах 10–20 % відповідали нормальному типу нічного зниження АТ (профіль «dipper»), показники менше 10 % трактували як недостатнє нічне зниження («non-dipper»), понад 20 % — як надмірне нічне зниження («over-dipper»), тоді як значення менше 0 % свідчили про підвищення АТ в нічний період («night-peaker») [122, 123].

Діагностику супутньої АГ проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної і спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» (2024) [120, 121].

Оцінку структурно-функціонального стану серця та аналіз відповідних показників здійснювали за допомогою **двомірної ехокардіографії** у поєднанні з імпульсно-хвильовою доплерографією. Дослідження проводили на ультразвуковій системі MyLab 50 «ESAOTE» (Італія) із використанням датчика частотою 2,5 МГц відповідно до загальноприйнятих методик у М- та В-режимах із парастернального та апікального доступів. Вимірювали наступні ехокардіографічні параметри: кінцево-сistolічний розмір (КСР, мм) та кінцево-діастолічний розмір (КДР, мм) лівого шлуночка; кінцево-діастолічний (КДО, мл) та кінцево-сistolічний (КСО, мл) об'єми лівого шлуночка; передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм); товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП, мм) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС, мм). Відносну товщину міокарда лівого шлуночка (ВТМ) обчислювали за формулою: $ВТМ = (ТМШП + ТЗС) / КДР$. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %) визначали методом Сімпсона за формулою [124]: $ФВ ЛШ = (КДО - КСО) / КДО \times 100 \%$. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²) визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла, яку обчислювали за номограмою Du Bois [124]. Значення ІММЛШ > 115 г/м² у чоловіків та > 95 г/м² у жінок розцінювали як ознаку гіпертрофії лівого шлуночка. У пацієнтів із ожирінням додатково проводили індексацію ІММЛШ до росту у ступені 2,7 .

Типи структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за класифікацією Ganau [125]. Виділяли такі варіанти: нормальна геометрія (ІММЛШ у межах норми та ВТМ < 0,45), ексцентрична гіпертрофія (підвищений ІММЛШ при ВТМ < 0,45), концентрична гіпертрофія (підвищений ІММЛШ при ВТМ > 0,45) та концентричне ремоделювання (нормальний ІММЛШ при ВТМ > 0,45).

2.3 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Аналіз отриманих даних здійснювали із використанням програмного забезпечення R (версія 4.5.1) у середовищі RStudio.

Попередньо для всіх кількісних показників оцінювали характер розподілу за критерієм Шапіро–Уїлка. Оскільки більшість досліджуваних показників не відповідала нормальному розподілу, результати подано у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу ($Me (Q1-Q3)$). Для змінних із нормальним розподілом дані представлено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$).

Якісні (категоріальні) показники представлено у вигляді абсолютних (n) та відносних (%) частот. Для часток додатково розраховували 95% довірчі інтервали (95% ДІ) із використанням точного методу Фішера.

Для порівняння двох незалежних груп застосовували t -критерій Стьюдента (за нормального розподілу) або критерій Манна–Уїтні (за ненормального розподілу). Порівняння більше ніж двох незалежних груп здійснювали із використанням непараметричного критерію Краскела–Уолліса або дисперсійного аналізу (ANOVA) залежно від характеру розподілу даних. У разі необхідності проводили попарні міжгрупові порівняння. Порівняння категоріальних змінних між групами проводили із застосуванням критерію χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера залежно від очікуваних частот.

Для оцінки впливу двох факторів (наявність PACS та статус куріння), а також їх взаємодії на кількісні показники застосовували двофакторний дисперсійний аналіз із ранговим перетворенням даних.

Для оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ).

Для дослідження багатовимірних взаємозв'язків між групами змінних застосовували ранговий канонічний кореляційний аналіз. Один набір змінних включав лабораторні біомаркери (зокрема NT-proBNP, ФГ, NLR), інший — ехокардіографічні показники (ІММЛШ, ФВ ЛШ, розмір лівого передсердя). Ранговий канонічний кореляційний аналіз виконували у вибірці пацієнтів, у яких були наявні повні значення всіх змінних, включених до аналізу. Статистичну значущість моделі в цілому, а також кожної наступної канонічної кореляції оцінювали із застосуванням критерію Лямбда–Вілкса. При інтерпретації

результатів враховували величини канонічних кореляцій та структурних коефіцієнтів, що відображають зв'язки між вихідними змінними та відповідними канонічними варіаціями.

Для кількісної оцінки залежностей між окремими показниками застосовували методи лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів регресії, 95% довірчих інтервалів та коефіцієнта детермінації (R^2).

Оцінку ризику розвитку госпітальних ускладнень проводили шляхом розрахунку відношення шансів (odds ratio, OR) із 95% довірчими інтервалами. Статистичну значущість оцінювали за допомогою двобічного точного критерію Фішера. Для визначення незалежних предикторів розвитку ускладнень застосовували мультифакторний логістичний регресійний аналіз із включенням клінічних, лабораторних та поведінкових факторів. Прогностичну здатність моделей оцінювали за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою (AUC).

Критичний рівень статистичної значущості приймали на рівні $p < 0,05$.

Вибір статистичних методів зумовлений характером розподілу досліджуваних змінних та дизайном дослідження. Оскільки більшість показників не відповідала нормальному розподілу, перевагу надано непараметричним методам аналізу, які є більш стійкими до відхилень від нормальності. Застосування багатфакторних методів (логістична регресія, канонічний кореляційний аналіз) дозволило оцінити незалежний вплив досліджуваних факторів та їх взаємодію, а також виявити комплексні взаємозв'язки між клінічними, лабораторними та інструментальними показниками.

2.4 Забезпечення вимог біоетики

Проведення дисертаційного дослідження здійснювали з дотриманням основних етичних принципів біомедичних досліджень за участю людини. Матеріали роботи були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики ДНТ

«Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», яка встановила відповідність дослідження сучасним науковим та етичним вимогам.

У процесі експертної оцінки було підтверджено, що протокол дослідження є науково обґрунтованим, а інформаційні матеріали для пацієнтів містять повну та зрозумілу інформацію щодо мети, завдань, методів і можливих наслідків участі у дослідженні. Передбачені заходи забезпечували безпеку пацієнтів, дотримання їхніх прав, гідності та конфіденційності отриманих даних.

Дослідження виконували відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також чинного законодавства України у сфері охорони здоров'я.

Протокол дослідження, карта обстеження пацієнта та форма інформованої добровільної згоди були затверджені Комісією з питань біоетики (протокол №10 від 21 листопада 2022 року та протокол №4 від 20 квітня 2026 року).

Усі пацієнти перед включенням у дослідження отримували вичерпну інформацію щодо його мети, завдань, тривалості, обсягу обстежень і можливих ризиків. Після надання роз'яснень та отримання відповідей на всі запитання пацієнти добровільно підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Участь у дослідженні була повністю добровільною, із правом пацієнта відмовитися на будь-якому етапі без будь-яких наслідків для подальшого лікування. Усі отримані персональні дані оброблялися з дотриманням принципів конфіденційності та використовувалися виключно у наукових цілях.

Таким чином, у дослідження було включено 147 пацієнтів із НС за умови дотримання всіх етичних та правових норм.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНОГО ТА МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ

Нами проведено дослідження показників метаболічного профілю і активності системного запалення у пацієнтів з НС, залежно від PACS і фактору куріння. У розділі представлено результати порівняльного аналізу особливостей метаболічного профілю, запальних маркерів, а також їх зв'язки між характеристиками фактору куріння у групах та підгрупах пацієнтів з НС, залежно від PACS та фактора куріння.

3.1 Оцінка показників метаболічного профілю та їх взаємозв'язків у пацієнтів з нестабільною стенокардією, поєднаною з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння

Згідно з поставленим завданням дослідження нами проведено аналіз показників метаболічного профілю крові у пацієнтів із НС залежно від PACS (I та II групи) та із урахуванням фактора куріння (підгрупи IA, IB, IIА та IIБ). Додатково оцінено взаємозв'язки між досліджуваними факторами та показниками куріння і лабораторними параметрами метаболічного статусу.

Проведений аналіз продемонстрував, що при порівнянні медіанних значень основних показників метаболічного профілю у пацієнтів із PACS (I група) порівняно з пацієнтами без PACS (II група), спостерігалися більш виражені порушення ліпідного обміну. Зокрема, рівень ЗХС був вищим на 10,0% (4,4 ммоль/л проти 4,0 ммоль/л; $p < 0,05$), а рівень ТГ — на 12,9% (1,75 ммоль/л проти 1,55 ммоль/л; $p < 0,05$). Також зареєстровано порушення показника вуглеводного обміну, так медіанний рівень глюкози є на 4,4% вищим у пацієнтів I групи (5,95 ммоль/л проти 5,7 ммоль/л; $p < 0,05$), у порівнянні з II групою. (таб.3.1).

Таблиця 3.1

Медіанні значення основних показників метаболічного профілю (Ме (Q1–Q3))
у пацієнтів з НС залежно від PACS та фактору куріння

Показник	I (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
ЗХС, ммоль/л	4,4 (3,85- 4,95)*	4,6 (4,1-5,44)§	4,4 (3,6-4,74)	4 (3,4-4,64)	4,4 (3,8-5,1)*	3,43 (3,09-4,04)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1 (0,88–1,13)	0,94 (0,86– 1,01)*	1,08 (0,9–1,2)	1,02 (0,8–1,2)	1,1 (0,86–1,22)	1 (0,8–1,13)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,39 (1,79–2,79)	2,3 (1,87– 2,77)§	2,4 (1,79–2,8)	2,12 (1,68–2,71)	2,32 (2,02–3)*	1,9 (1,39–2,5)
ТГ, ммоль/л	1,75 (1,39– 2,39)*	2,08 (1,49– 2,43)#§	1,71 (1,33–2,16)	1,55 (1,28–2,02)	1,62 (1,17–2,04)	1,48 (1,36–1,84)
Інд.А, од.	3,07 (2,39–4,07)	3,71 (3,36– 4,52)*§	2,66 (2,29–3,72)	3,06 (2,38–3,36)	3,22 (2,4–4,09)	2,91 (2,39–3,22)
ФГ, г/л	4,2 (3,35–5,18)	4,4 (3,4–5,18)	4,2 (3,3–5)	3,85 (3,15–5)	3,9 (3,1–4,85)	3,85 (3,51–5,08)
Глюкоза, ммоль/л	5,95 (5,4–7,33)*	5,9 (5,57– 7,65)#	6,05 (5,3–7,07)	5,7 (5,18–6,5)	5,5 (5,15–6,3)	5,8 (5,2–6,5)
НbA1c, %	6,4 (5,93–7,68)	7,1 (6,4– 8,12)*#	6,3 (5,72–7,5)	6,8 (5,59–7,2)	6,65 (5,82–6,97)	6,8 (5,4–8,1)
рШКФ, мл/хв/1,73 м2	71 (58,25– 81,75)	69,5 (53,75–81)	71,5 (60,25–82)	76,5 (63–87,75)	78 (66,5–89,5)	71 (62,5–86)
СК, мкмоль/л	354 (322– 397,98)	368 (322–407)	350 (324,5– 392,65)	341,5 (291,15– 379)	342 (303– 393,3)	323,25 (287,95– 369)
СРБ, мг/л	5,95 (2,99–8,33)	8,2 (7,63–9,1) *§	3,02 (1,66–4,6)	5,6 (1,58–9,12)	8,13 (2,3–9,28)	2,07 (1,62–6,5)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, IIA і IIB;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIA, IB та IIB;

§ $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIB.

При аналізі підгруп із урахуванням фактора куріння встановлено, що найбільш несприятливі зміни метаболічного профілю реєструвалися у курців із PACS (підгрупа IA). У цій підгрупі визначалися найвищі рівні ЗХС, ТГ, Інд.А, НbA1c та СРБ. Зокрема, у підгрупі IA порівняно з підгрупою IB виявили підвищення Інд.А на 39,5% (3,71 проти 2,66; $p < 0,01$), рівня НbA1c на 12,7% (7,1% проти 6,3%; $p < 0,05$) та рівня СРБ - більш ніж у 2,7 раза (8,2 мг/л проти 3,02 мг/л; $p < 0,001$). Водночас рівень ХС ЛПВЩ у курців із PACS був на 13,0% нижчим, ніж у некурців (0,94 ммоль/л проти 1,08 ммоль/л; $p < 0,01$).

Аналогічна тенденція спостерігалася і у пацієнтів без PACS. Так, у підгрупі курців без PACS (IIA) порівняно з некурцями (IIB) рівень ЗХС був вищим на 28,3% (4,4 ммоль/л проти 3,43 ммоль/л; $p < 0,01$), а рівень ХС ЛПНЩ — на 22,1% (2,32 ммоль/л проти 1,9 ммоль/л; $p < 0,05$).

При порівнянні курців із PACS (IA) та курців без PACS (IIA) встановлено, що наявність PACS асоціювалася з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну. Зокрема, рівень глюкози був на 7,3% вищим (5,9 ммоль/л проти 5,5 ммоль/л; $p < 0,05$), а рівень НbA1c — на 6,8% вищим (7,1% проти 6,65%; $p < 0,05$).

Таким чином, найбільш несприятливий метаболічний профіль спостерігався у пацієнтів із поєднанням PACS та куріння (IA), що характеризувалося підвищенням проатерогенних ліпідних фракцій, порушенням вуглеводного обміну та активацією системного запалення.

З метою оцінки комплексного впливу PACS та статусу куріння на метаболічні показники у пацієнтів із НС було проведено порівняльний аналіз чотирьох підгруп з застосуванням критерію Краскела–Уолліса. За результатами аналізу встановлено статистично значущі відмінності між підгрупами для показників ЗХС ($p = 0,0005$), ХС ЛПВЩ ($p = 0,04$), ХС ЛПНЩ ($p = 0,04$), Інд.А ($p = 0,004$) та СРБ ($p < 0,001$) (табл.3.2).

Таблиця 3.2.

Достовірність відмінностей середніх рівнів показників метаболічного статусу у пацієнтів 4 підгруп (аналіз Краскела–Уолліса)

Показник	р-значення
ЗХС, ммоль/л	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,04
ТГ, ммоль/л	0,09
ІА	0,004
ФГ, г/л	0,62
Глюкоза, ммоль/л	0,19
НbA1c, %	0,09
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	0,22
СК, мкмоль/л	0,39
СРБ, мг/л	< 0,001

Отримані дані свідчать про суттєвий вплив поєднання PACS та куріння на ліпідний обмін та системне запалення у пацієнтів із НС. Зокрема, при порівнянні рівня ЗХС між підгрупами встановлено статистично значущі відмінності ($p < 0,001$). Найвищі значення показника спостерігалися у курців із PACS (ІА), тоді як найнижчі — у некурців без PACS (ІІБ) (рис. 3.1).

Отримані результати можуть свідчити про потенційний адитивний вплив PACS та куріння на порушення ліпідного обміну.

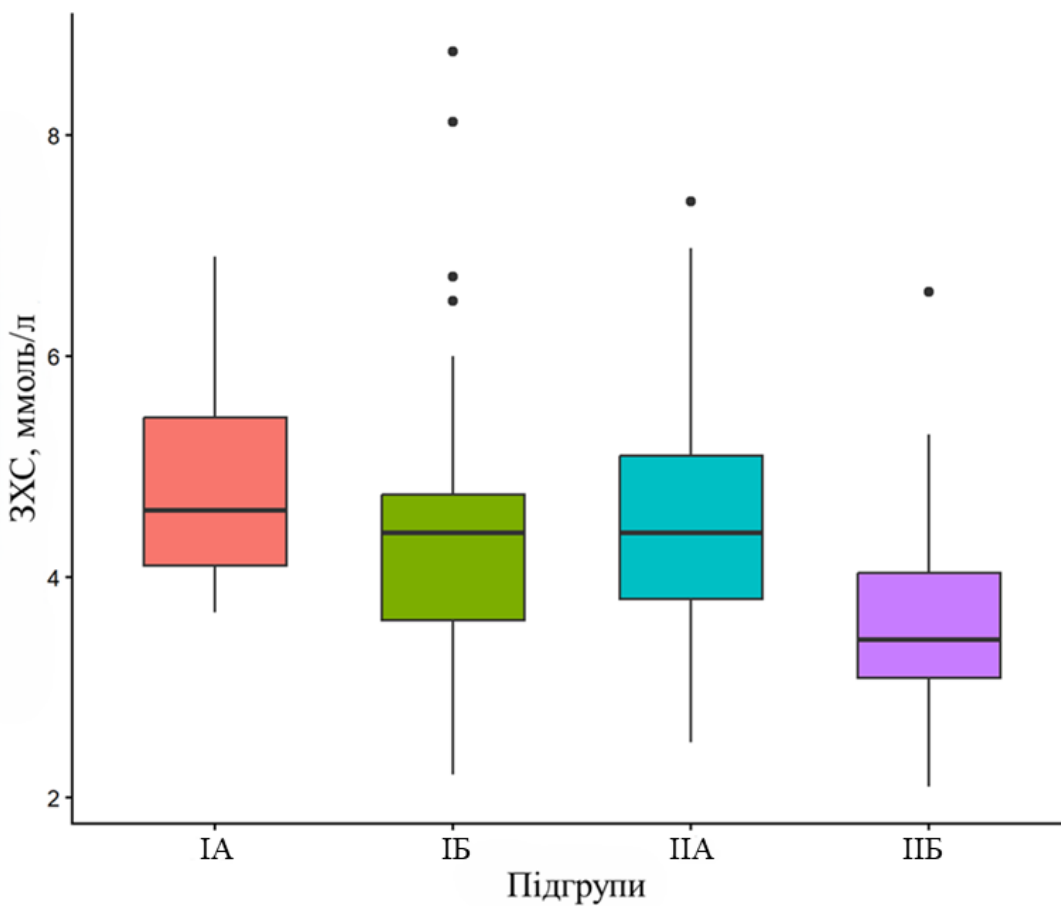


Рисунок 3.1. Розподіл рівнів ЗХС у пацієнтів із НС залежно від наявності PACS та статусу куріння

Рівень ХС ЛПВЩ достовірно відрізнявся між підгрупами ($p=0,04$) (рис.3.2). У підгрупах курців визначалися нижчі значення показника порівняно з некурцями, що узгоджується з відомим негативним впливом куріння на антиатерогенні фракції ліпідів.

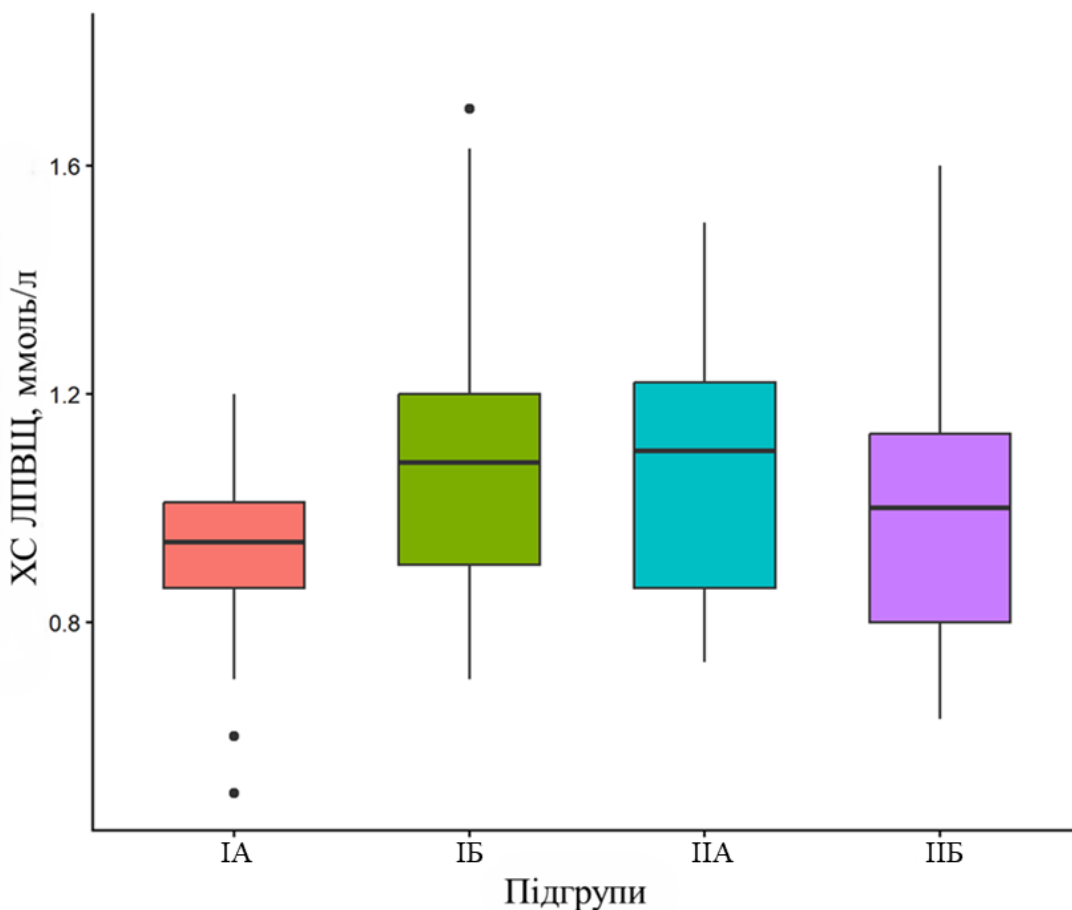


Рисунок 3.2. Розподіл рівнів ХС ЛПВЩ у підгрупах пацієнтів залежно від PACS та куріння

Аналіз рівнів СРБ показав найбільш виражені міжпідгрупові відмінності ($p < 0,001$) (рис.3.3). Найвищі медіанні значення СРБ спостерігалися у курців із PACS (ІА), тоді як у некурців без PACS (ІІБ) визначалися найнижчі значення показників, що свідчить про потенційний синергічний вплив куріння та постковідного запалення.

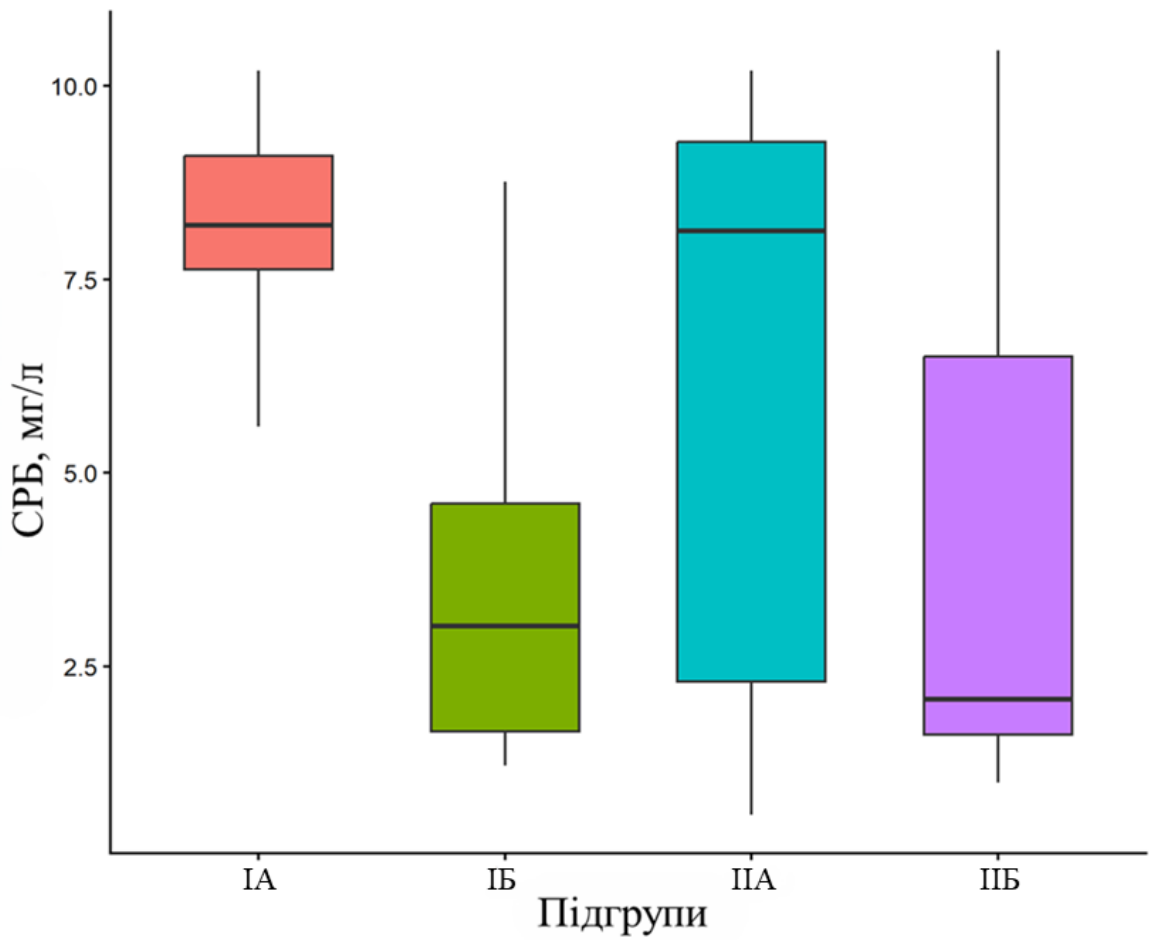


Рисунок 3.3. Розподіл рівнів СРБ у підгрупах пацієнтів залежно від PACS та статусу куріння

Таким чином, результати аналізу підтверджують, що найбільш чутливими до впливу PACS та статусу куріння у пацієнтів із НС є показники ліпідного обміну та системного запалення, тоді як параметри вуглеводного обміну та функції нирок не виявили значних розбіжностей між підгрупами.

Для оцінки незалежного впливу PACS та статусу куріння, а також їх взаємодії на досліджувані метаболічні показники проведено двофакторний ранговий дисперсійний аналіз. За результатами двофакторного дисперсійного аналізу встановлено незалежний вплив фактора куріння на рівень ЗХС ($p = 0,001$), Інд.А ($p = 0,0008$) та СРБ ($p < 0,001$). Водночас наявність PACS асоціювалася з підвищенням рівня ТГ ($p = 0,01$) (таб.3.3).

Таблиця 3.3

Взаємозв'язки між показниками метаболічного статусу, PACS та фактором куріння за даними двофакторного рангового дисперсійного аналізу (ANOVA)

Показник	PACS, p	Фактор куріння, p	p взаємодії
ЗХС, ммоль/л	0,07	0,001	0,24
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,73	0,06	0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,17	0,07	0,07
ТГ, ммоль/л	0,01	0,61	0,46
ІА	0,19	< 0,001	0,48
ФГ, г/л	0,16	0,78	0,71
Глюкоза, ммоль/л	0,06	0,08	0,20
НbA1c, %	0,37	0,42	0,03
pШКФ, мл/хв/1,73 м2	0,06	0,79	0,19
СК, мкмоль/л	0,37	0,32	0,84
СРБ, мг/л	0,39	< 0,001	0,05

Примітка. p — рівень значущості; p взаємодії — значущість ефекту взаємодії між PACS та курінням.

Крім того, встановлено статистично значущу взаємодію факторів щодо рівнів ХС ЛПВЩ ($p = 0,01$) та НbA1c ($p = 0,03$). Графічний аналіз взаємодії між PACS і фактором куріння підтвердив результати двофакторного аналізу: для показників ХС ЛПВЩ спостерігається перехрещення ліній, що свідчить про наявність взаємодії між факторами. Це вказує на те, що вплив PACS у обстежених пацієнтів на метаболічні показники залежить від статусу куріння, і навпаки — ефект куріння модифікується наявністю PACS (рис. 3.4).

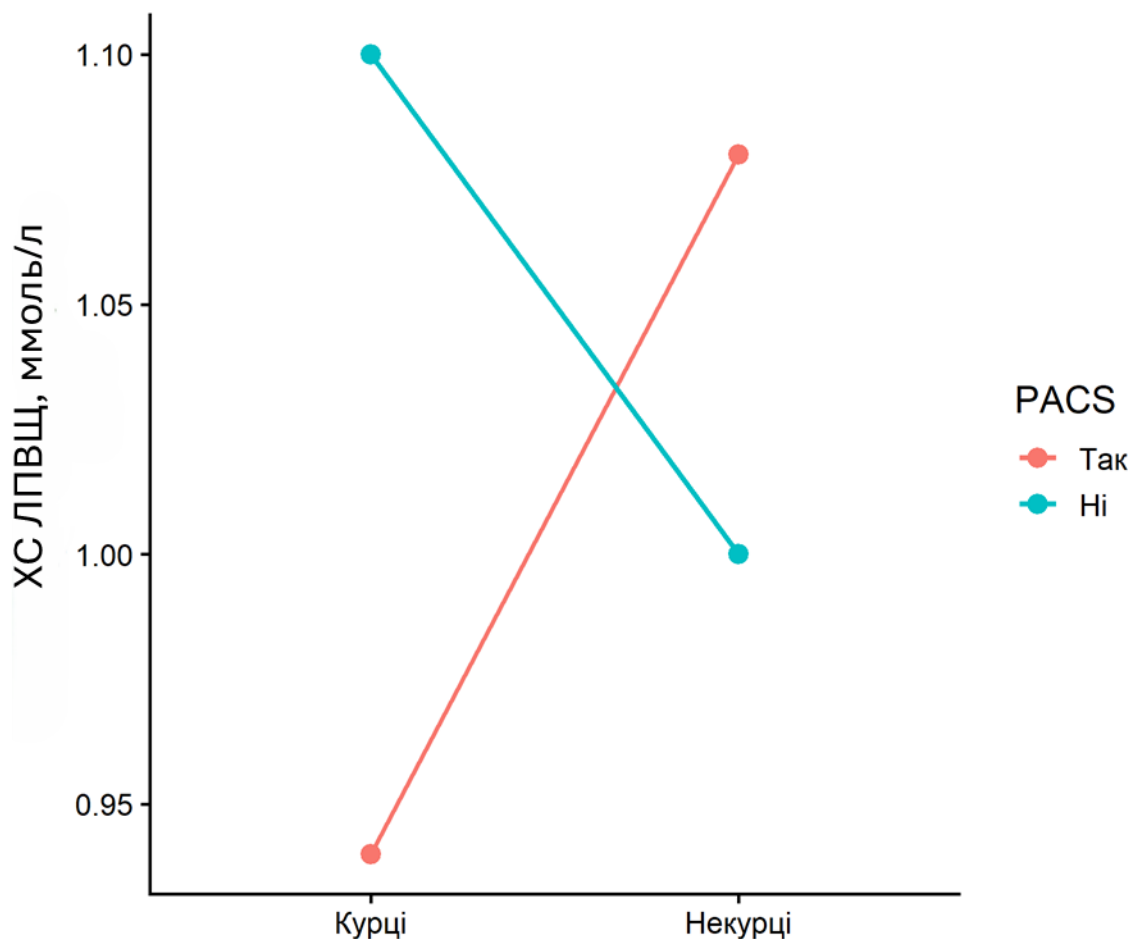


Рисунок 3.4. Взаємодія між PACS і статусом куріння щодо рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л

Щодо рівня HbA1c нами встановлено наявність взаємодії між PACS та фактором куріння: у курців наявність PACS асоціюється з вищими значеннями HbA1c, тоді як у некурців — із нижчими. Перехрещення ліній на графіку свідчить про різноспрямований характер впливу досліджуваних факторів та підтверджує модифікуючий ефект куріння на показники вуглеводного обміну (рис. 3.5).

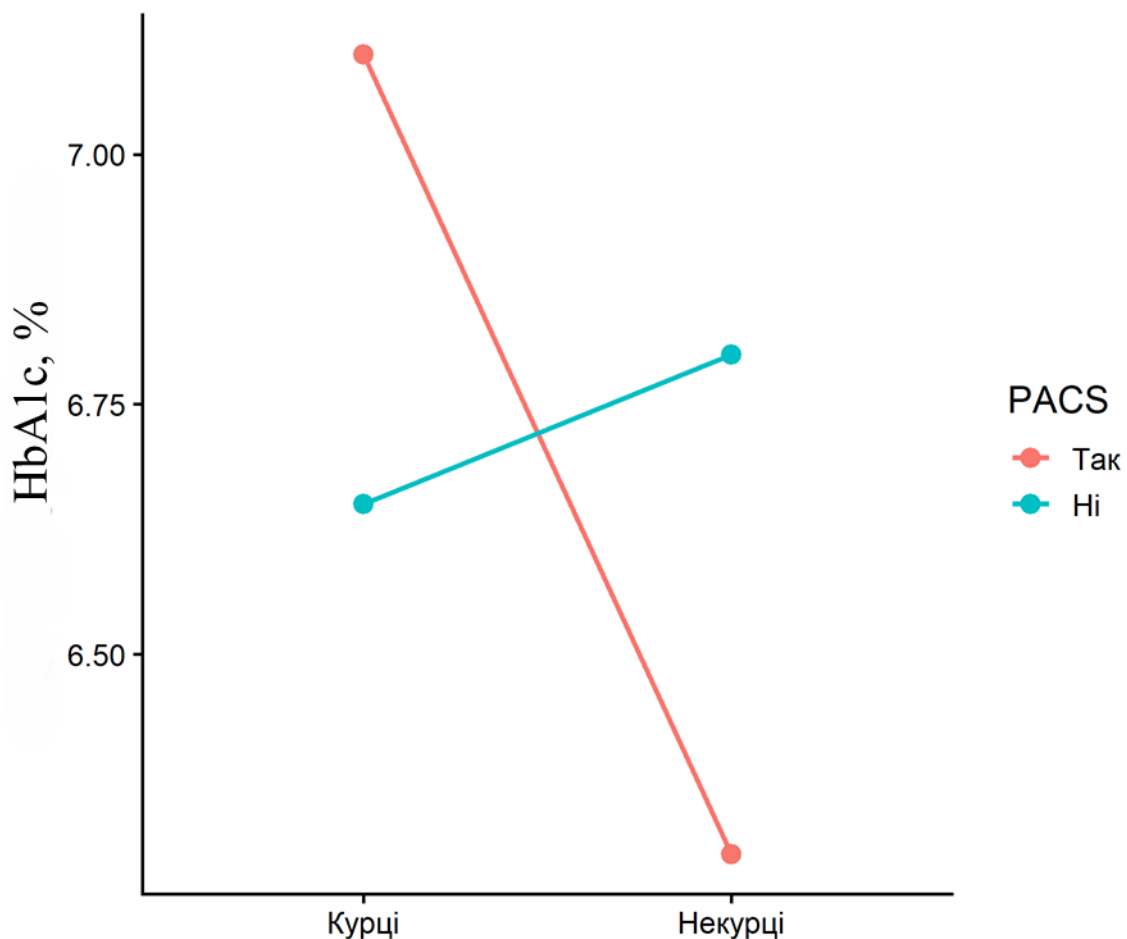


Рисунок 3.5. Взаємодія між PACS і статусом куріння щодо рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), %

Щодо рівня СРБ відзначалася статистично значуща взаємодія між PACS та курінням ($p = 0,05$), при цьому курці характеризувалися вищими значеннями показника незалежно від наявності PACS. Для СРБ відзначалася подібна спрямованість змін із більш високими значеннями у курців незалежно від PACS (рис. 3.6).

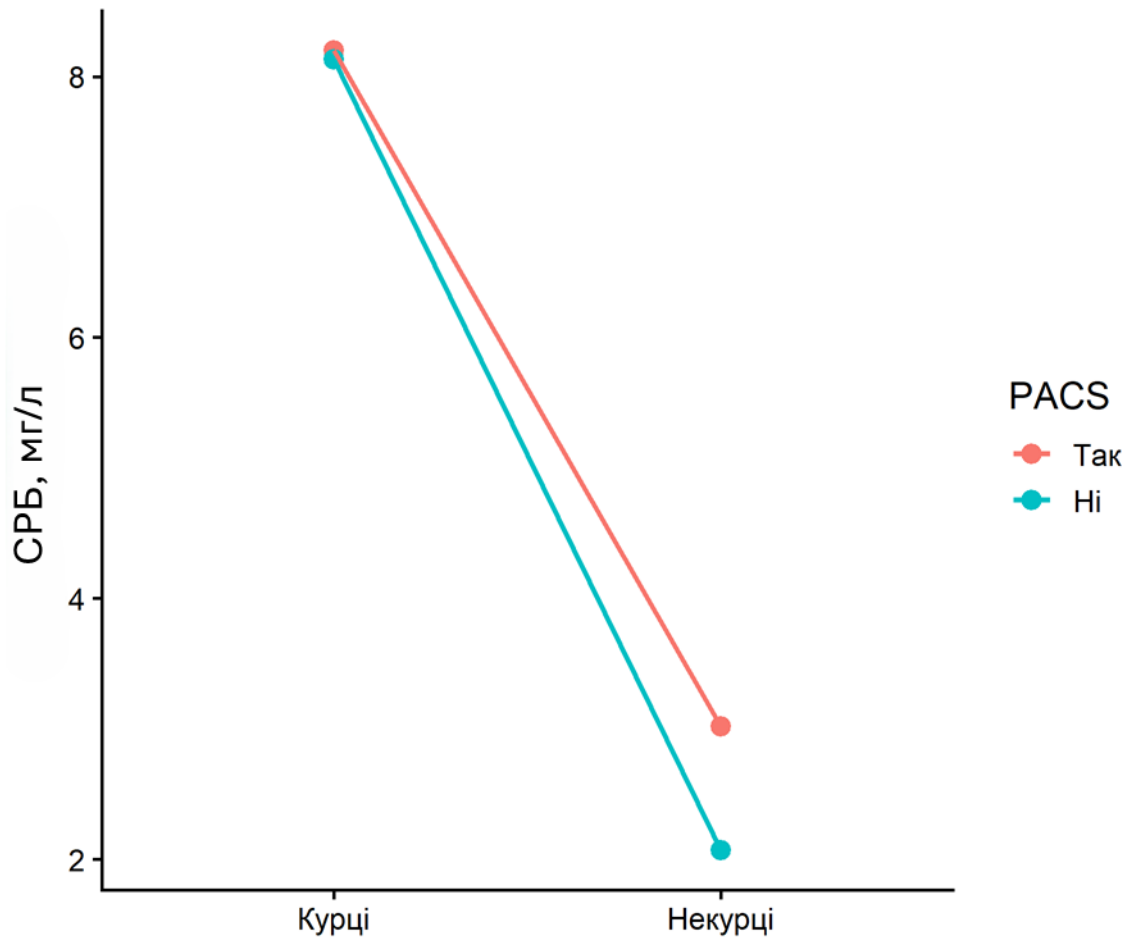


Рисунок 3.6. Взаємодія між PACS і статусом куріння щодо рівня СРБ, мг/л

Загалом, результати графічного аналізу узгоджуються з даними двофакторного дисперсійного аналізу та дозволяють деталізувати характер впливу досліджуваних факторів. Для показників ХС ЛПВЩ та НbA1c встановлено наявність взаємодії між PACS та фактором куріння, що проявляється у різноспрямованому характері змін залежно від їх поєднання. Натомість для рівня СРБ спостерігається паралельний характер ліній, що свідчить про відсутність взаємодії та незалежний вплив куріння на показники запалення.

Отримані дані підкреслюють складний характер метаболічних порушень та вказують на необхідність врахування комбінованого впливу факторів при оцінці кардіометаболічного ризику. Фактор куріння може вважатись сильним модифікуючим фактором метаболічних та запальних змін, в тому числі асоційованих із PACS.

З метою оцінки взаємозв'язків між характеристиками куріння та лабораторними показниками проведено кореляційний аналіз методом Спірмана (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Кореляційні зв'язки між характеристиками фактору куріння та основними показниками метаболічного статусу, залежно від PACS

Показник 1	Показник 2	ІА ρ (p)	ІА ρ (p)
Стаж куріння	ЛПВЩ	—	-0,60 (0,002)
	ФГ	0,39 (0,02)	—
	СРБ	0,57 (0,004)	0,53 (0,05)
	НьА1с	—	0,59 (0,03)
Пачко-роки	ЛПВЩ	—	-0,69 (0,0002)
	ФГ	0,46 (0,005)	—
	СРБ	0,57 (0,004)	0,59 (0,02)
Тест Фагерстрема	ЛПВЩ	—	-0,55 (0,007)
	СРБ	0,64 (0,001)	0,48 (0,04)

Примітка. У таблиці наведені лише статистично значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,05$), ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмана.

У підгрупі курців із PACS встановлено прямі кореляції між стажем куріння та рівнем ФГ ($\rho = 0,39$; $p < 0,05$) та СРБ ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$). Показник інтенсивності куріння (пачко-роки) також позитивно корелював із рівнем СРБ ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$).

У підгрупі курців без PACS встановлено зворотні кореляції між інтенсивністю куріння та рівнем ХС ЛПВЩ (ρ до $-0,69$; $p < 0,001$), що підтверджує несприятливий вплив тютюнопаління на антиатерогенний компонент ліпідного профілю.

Для кращої візуалізації сили взаємозв'язків, нами створено «теплову карту» кореляцій за Спірманом між показниками куріння та окреми показниками метаболічного статусу у підгрупі курців із PACS (IA) (рис.3.7). У підгрупі IA (курці з PACS) теплова карта демонструє переважання прямих кореляційних зв'язків між показниками куріння та маркерами системного запалення. Зокрема, найбільш інтенсивні позитивні зв'язки виявлено між стажем куріння, інтенсивністю куріння та рівнями СРБ і ФГ, що підтверджує тісний зв'язок куріння з активацією системного запалення.

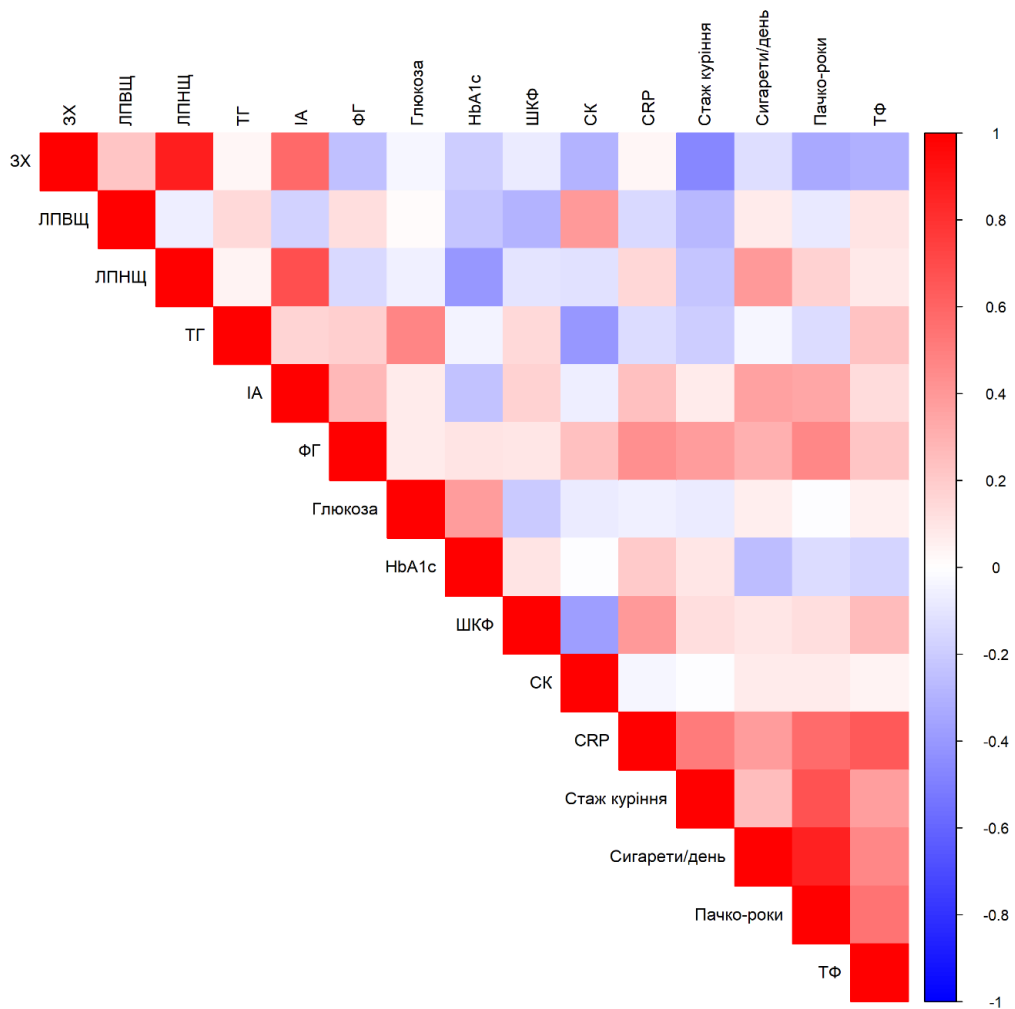


Рис. 3.7. Теплова карта кореляцій (Спірман) між показниками куріння та лабораторними параметрами у підгрупі IA

Подібний вигляд має «теплова карта» для курців без PACS (рис.3.8). У підгрупі ПА (курці без PACS) теплова карта характеризується менш вираженими прямими зв'язками із запальними маркерами, проте більш чітко візуалізуються зворотні кореляції між показниками інтенсивності куріння та рівнем ХС ЛПВЩ. Найбільш виражений негативний зв'язок спостерігається між інтенсивністю куріння та ХС ЛПВЩ, що підтверджує проатерогенний вплив куріння за рахунок зниження антиатерогенної фракції ліпідів.

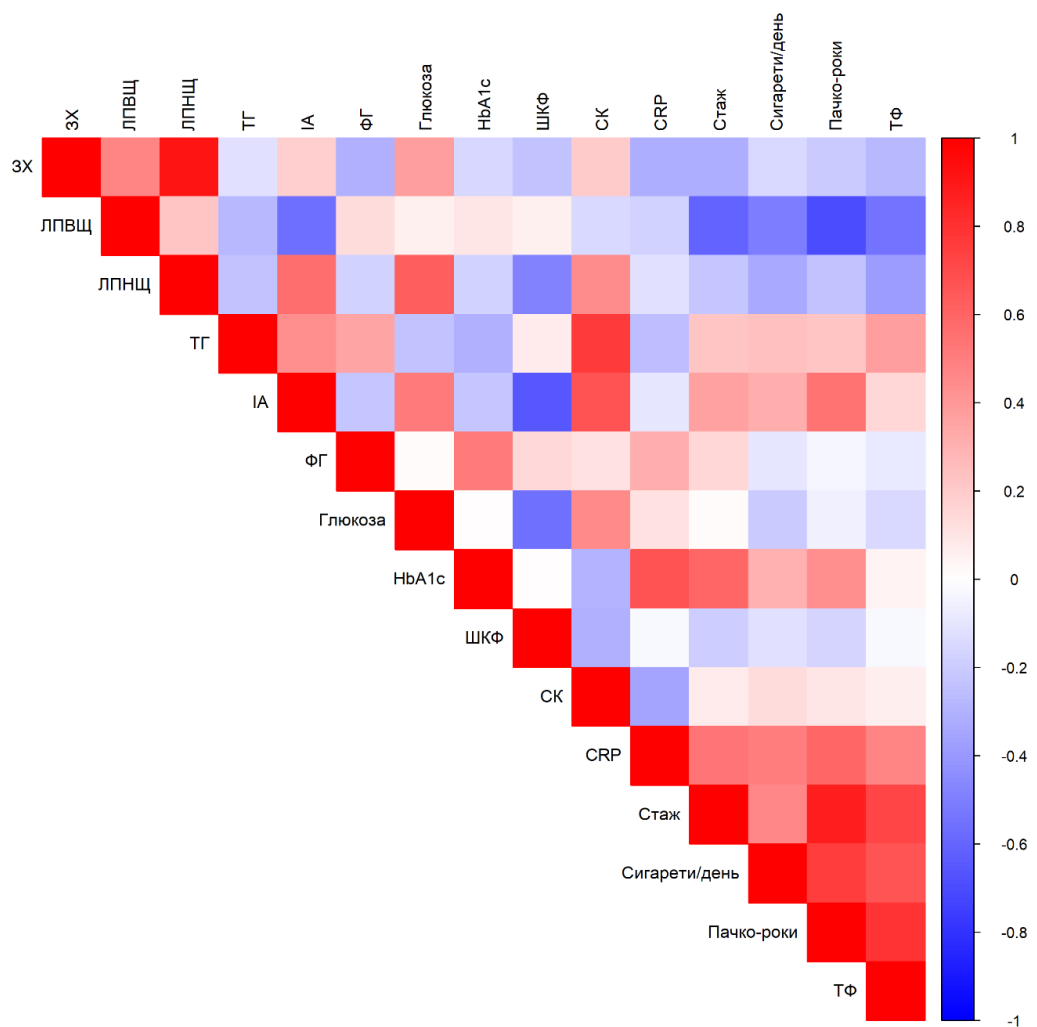


Рис. 3.8. Теплова карта кореляцій (Спірман) між показниками куріння та лабораторними параметрами у підгрупі ПА

Висновки. Встановлено, що у пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з достовірно вищими показниками системного запалення та більш вираженими порушеннями метаболічного профілю, причому найбільш несприятливі зміни реєструються у хворих на НС, поєднану з PACS і курінням. Зокрема, аналіз метаболічного профілю показав, що у пацієнтів із PACS рівень ЗХС був вищим на 10,0%, ТГ — на 12,9%, а глікемії натще — на 8,2%, порівняно з пацієнтами без PACS ($p < 0,05$). Найбільш несприятливі зміни відзначалися у підгрупі ІА, де показник Інд.А перевищував показники у ІБ на 39,5%, НbA1c — на 12,7%, а рівень СРБ — у 2,7 раза ($p < 0,05$), при одночасному зниженні ХС ЛПВЩ на 13%. У курців без PACS (ІА) також відзначалося підвищення ЗХС на 28,3% та ХС ЛПНЩ на 22,1% порівняно з некурцями (ІБ), що підтверджує незалежний проатерогенний вплив куріння.

Результати дисперсійного аналізу підтвердили статистично значущий вплив куріння на рівні ЗХС ($p = 0,001$), Інд.А ($p = 0,0008$) та СРБ ($p < 0,001$), тоді як PACS асоціювався зі статистично значимим підвищенням ТГ ($p = 0,01$). Виявлено взаємодію між PACS і курінням щодо рівнів ХС ЛПВЩ ($p = 0,01$), НbA1c ($p = 0,03$) та СРБ ($p = 0,05$), що свідчить про модифікуючий вплив цих факторів на метаболічні порушення.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що у пацієнтів із PACS інтенсивність куріння асоціюється з підвищенням рівнів СРБ ($p = 0,57$) та фібриногену ($p = 0,39-0,46$), тоді як у курців без PACS спостерігалися зворотні зв'язки між показниками куріння та рівнем ХС ЛПВЩ (p до $-0,69$; $p < 0,001$), що підкреслює негативний вплив куріння на антиатерогенний компонент ліпідного профілю.

Таким чином, встановлено, що PACS і куріння мають незалежний, адитивний несприятливий вплив на системне запалення та метаболічний статус пацієнтів із НС, що проявляється максимальною активацією прозапальних механізмів, ДЛП та порушенням вуглеводного обміну у пацієнтів із їх поєднанням.

3.2. Зміни основних гематологічних показників та інтегральних лейкоцитарних індексів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від постковідного синдрому і куріння

Проведено аналіз змін інтегральних лейкоцитарних індексів запалення, які відображають клітинну ланку системного запалення з одночасною оцінкою імунної дисрегуляції та тромботичної активності. Встановлено медіанні значення NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI та основних гематологічних показників, а також частки пацієнтів із перевищенням їх оптимально граничних рівнів [126], у пацієнтів із НС, залежно від наявності PACS та фактору куріння (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Медіанні значення лейкоцитарних маркерів запалення у хворих з НС I та II груп, залежно від фактора куріння

Показник, одиниці вимірюван ня	I (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
1	2	3	4	5	6	7
NLR, 10 ⁹ /л	2,32 (1,62- 3,33)*	2,43 (1,73- 3,25)&	2,31 (1,52- 3,33)#	1,92 (1,42-2,44)	2,07 (1,68- 2,91)*	1,64 (1,15-2,21)
MLR, 10 ⁹ /л	0,24 (0,16- 0,33)*	0,24 (0,17- 0,33)#&	0,22 (0,16- 0,33)#	0,19 (0,1-0,22)	0,18 (0,1-0,21)	0,19 (0,1-0,23)
PLR, 10 ⁹ /л	114,06 (94,11- 156,18)*	118,18 (98,18- 151,43)&	112,29 (79,73- 162,44)#	102,4 (78,97- 136,01)	119,37 (92,78- 148,56)*	86,89 (72,3- 114,78)
SII, 10 ⁹ /л	518,35 (390,42- 826,15)*	654,18 (407,5- 809,16)&	518,35 (390,42- 826,15)#	412,02 (328- 607,59)	492 (392,9- 695,14)*	392,89 (220,68- 480,74)

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6	7
SIRI, 10 ⁹ /л	0,96 (0,54-1,76)*	1,27 (0,77-1,92) *#&	0,96 (0,54-1,76)#	0,66 (0,41-1,09)	0,81 (0,47-1,21)	0,64 (0,41-0,98)
AISI, 10 ⁹ /л	197,79 (131,23-448,34) *	307,21 (194,43-489,38) *#&	197,79 (131,23-448,34)#	146,62 (75,66-268,25)	191,82 (93,24-286,66)	127,92 (63,65-251,98)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, ПА і ПБ;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та ПА, IB та ПБ;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та ПБ.

Отримані дані свідчать про достовірно найвищі значення NLR у підгрупі курців з PACS (IA), порівняно з підгрупою некурців без PACS (ПБ) (2,43 (1,73–3,25)×10⁹/L (IA) проти 1,64 (1,15–2,21)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$). Значення MLR також виявилось достовірно вищим у підгрупі IA, порівняно з підгрупою ПБ (0,24 (0,17–0,33)×10⁹/L (IA) проти 0,19 (0,10–0,23)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$). Крім того, сукупні індекси лейкоцитарного запалення (SII, SIRI, AISI) у пацієнтів підгрупи IA достовірно перевищували такі у підгрупі ПБ. Зокрема, рівень SII був вищим (654,18 (407,5–809,16)×10⁹/L (IA) проти 392,89 (220,68–480,74)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$), SIRI – (1,27 (0,77–1,92)×10⁹/L (IA) проти 0,64 (0,41–0,98)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$), AISI – (307,21 (194,43–489,38)×10⁹/L (IA) проти 127,92 (63,65–251,98)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$).

Медіанна кількість тромбоцитів була достовірно вища у підгрупі IA, порівняно з підгрупою ПБ (237 (199,75–276)×10⁹/L (IA) проти 219 (169–243)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась для лейкоцитів та нейтрофілів (8,33 (6,73–10,17)×10⁹/L (IA) проти 7,30 (5,96–8,57)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$ та 5,31 (3,97–6,74)×10⁹/L (IA) проти 4,10 (2,98–4,83)×10⁹/L (ПБ), $p < 0,05$ відповідно). Значення MCV у підгрупі IA також було вищим, порівняно з підгрупою ПБ (91,6 (87,47–94,67) фл (IA) проти 87,3 (85–90,6) фл (ПБ), $p < 0,05$),

тоді як МСНС було нижчим (342 (329–349) г/л (ІА) проти 347,5 (335,75–363,25) г/л (ІБ), $p < 0,05$) (таб.3.6).

Таблиця 3.6

Медіанні значення основних гематологічних показників у хворих з НС І та ІІ груп, залежно від фактора куріння

Показник, одиниці вимірювання	I (n=88)	ІА (n=36)	ІБ (n=52)	ІІ (n=59)	ІІА (n=28)	ІІБ (n=31)
Гемоглобін, г/л	140 (130-153)	142,5 (128,25- 155,25)	140 (131- 151,5)	146 (134- 153,75)	149 (134,5- 155)	140 (132-149)
Еритроцити, 10^{12} г/л	4,6 (4,29-4,89)	4,6 (4,28-4,97)	4,6 (4,3-4,86)	4,68 (4,33-4,94)	4,68 (4,3-5)	4,63 (4,38-4,88)
MCV, фл	89,8 (86,4- 93,9)	91,4 (86,9- 94,4)&	89,2 (86,1- 92,95)	88,5 (86- 92,9)	91,6 (87,47- 94,67)*	87,3 (85-90,6)
МСНС г/л	341,5 (333,5- 348,3)	342 (329-349) &	341 (334,5- 348)	345 (335- 360)	341,5 (329,25- 348,75)	347,5 (335,75- 363,25)
Тромбоцити, 10^9 /л	240 (203- 274)	237 (199,75- 276)&	240 (206,5- 274)#	219,5 (182,5- 254,8)	220 (196- 284,5)	219 (169-243)
Лейкоцити, 10^9 /л	7,37 (6,44-9)	8,33 (6,73- 10,17)*##&	7,07 (6,41-8,55)	7,08 (6,2-8,64)	6,92 (6,22-8,82)	7,3 (5,96-8,57)
Нейтрофіли, 10^9 /л	4,75 (3,76- 5,88)*	5,31 (3,97- 6,74)* ##&	4,16 (3,59-5,63)	4,25 (3,13-5,5)	4,42 (3,57-5,67)	4,1 (2,98-4,83)
Лімфоцити, 10^9 /л	2,01 (1,6-2,53)	2,22 (1,68-2,79)	1,92 (1,58- 2,33)#	2,28 (1,89-2,52)	2,08 (1,67-2,42)	2,36 (2,06-2,64)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між І та ІІ, ІА і ІБ, ІІА і ІІБ;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між ІА та ІІА, ІБ та ІІБ;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між ІА та ІІБ.

У підгрупах курців з PACS (ІА) та без PACS (ІІА) також спостерігали вищі значення MLR у підгрупі ІА $(0,24 (0,17-0,33) \times 10^9/L (ІА))$ проти $0,18 (0,10-0,21) \times 10^9/L (ІІА)$, $p < 0,05$). Значення SIRI та AISI також були вищими у підгрупі ІА $(1,27 (0,77-1,92) \times 10^9/L (ІА))$ проти $0,81 (0,47-1,21) \times 10^9/L (ІІА)$, $p < 0,05$; та $307,21 (194,43-489,38) \times 10^9/L (ІА)$ проти $191,82 (93,24-286,66) \times 10^9/L (ІІА)$, $p < 0,05$ відповідно). Медіанний рівень лейкоцитів також був вищим у підгрупі ІА $(8,33 (6,73-10,17) \times 10^9/L (ІА))$ проти $6,92 (6,22-8,82) \times 10^9/L (ІІА)$, $p < 0,05$, як і нейтрофілів $(5,31 (3,97-6,74) \times 10^9/L (ІА))$ проти $4,42 (3,57-5,67) \times 10^9/L (ІІА)$, $p < 0,05$).

Щодо підгруп некурців, то в осіб з PACS (ІБ), порівняно з некурцями без PACS (ІІБ), встановлено достовірно вищі значення запальних лейкоцитарних маркерів. Зокрема, NLR у них був вищим $(2,31 (1,52-3,33) \times 10^9/L (ІБ))$ проти $1,64 (1,15-2,21) \times 10^9/L (ІІБ)$, $p < 0,05$), SII – $(518,35 (390,42-826,15) \times 10^9/L (ІБ))$ проти $392,89 (220,68-480,74) \times 10^9/L (ІІБ)$, $p < 0,05$), SIRI – $(0,96 (0,54-1,76) \times 10^9/L (ІБ))$ проти $0,64 (0,41-0,98) \times 10^9/L (ІІБ)$, $p < 0,05$), AISI – $(197,79 (131,23-448,34) \times 10^9/L (ІБ))$ проти $127,92 (63,65-251,98) \times 10^9/L (ІІБ)$, $p < 0,05$ (рис. 3.9).

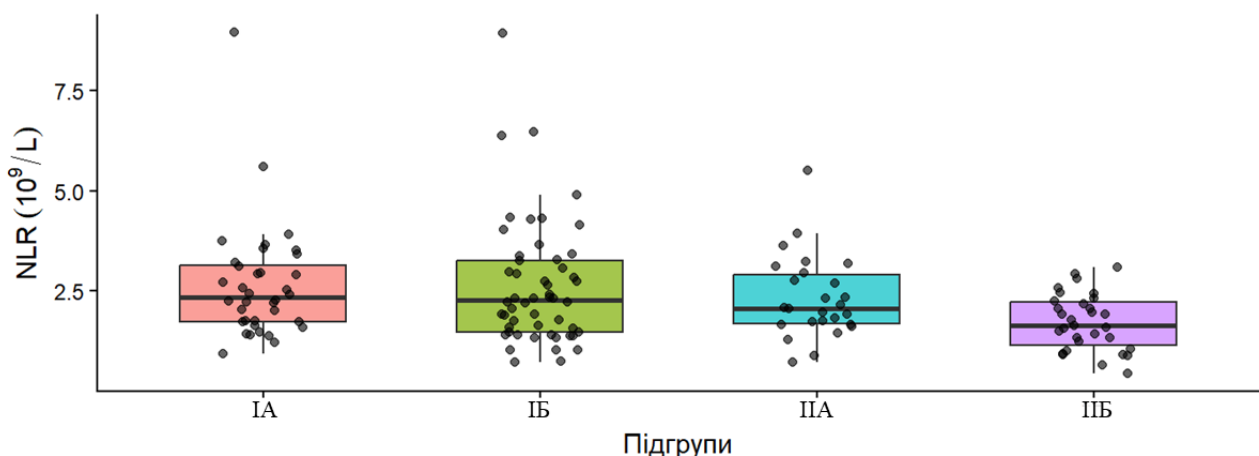


Рисунок 3.9. Розподіл рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) у підгрупах дослідження (ІА, ІБ, ІІА, ІІБ)

Медіанний рівень тромбоцитів також був вищим у підгрупі ІБ, порівняно з підгрупою ІІБ $(240 (206,5-274) \times 10^9/L (ІБ))$ проти $219 (169-243) \times 10^9/L (ІІБ)$, $p <$

0,05), як і рівень нейтрофілів ($4,16 (3,59-5,63) \times 10^9/L$ (ІБ) проти $4,10 (2,98-4,83) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$). Значення MCV у підгрупі ІБ також було вищим ($89,2 (86,1-92,95)$ фл (ІБ) проти $87,3 (85-90,6)$ фл (ІБ), $p < 0,05$), тоді як МСНС було нижчим ($341 (334,5-348)$ г/л (ІБ) проти $347,5 (335,75-363,25)$ г/л (ІБ), $p < 0,05$).

У підгрупі ІА, порівняно з ІБ, встановлено вищі значення NLR ($2,07 (1,68-2,91) \times 10^9/L$ (ІА) проти $1,64 (1,15-2,21) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$), PLR ($119,37 (92,78-148,56) \times 10^9/L$ (ІА) проти $86,89 (72,3-114,78) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$), SII ($492 (392,9-695,14) \times 10^9/L$ (ІА) проти $392,89 (220,68-480,74) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$), а також вищі значення тромбоцитів ($220 (196-284,5) \times 10^9/L$ (ІА) проти $219 (169-243) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$) та нейтрофілів ($4,42 (3,57-5,67) \times 10^9/L$ (ІА) проти $4,10 (2,98-4,83) \times 10^9/L$ (ІБ), $p < 0,05$). Значення MCV у підгрупі ІА також було вищим ($91,6 (87,47-94,67)$ фл (ІА) проти $87,3 (85-90,6)$ фл (ІБ), $p < 0,05$), тоді як МСНС було нижчим ($341,5 (329,25-348,75)$ г/л (ІА) проти $347,5 (335,75-363,25)$ г/л (ІБ), $p < 0,05$) (рис. 3.10).

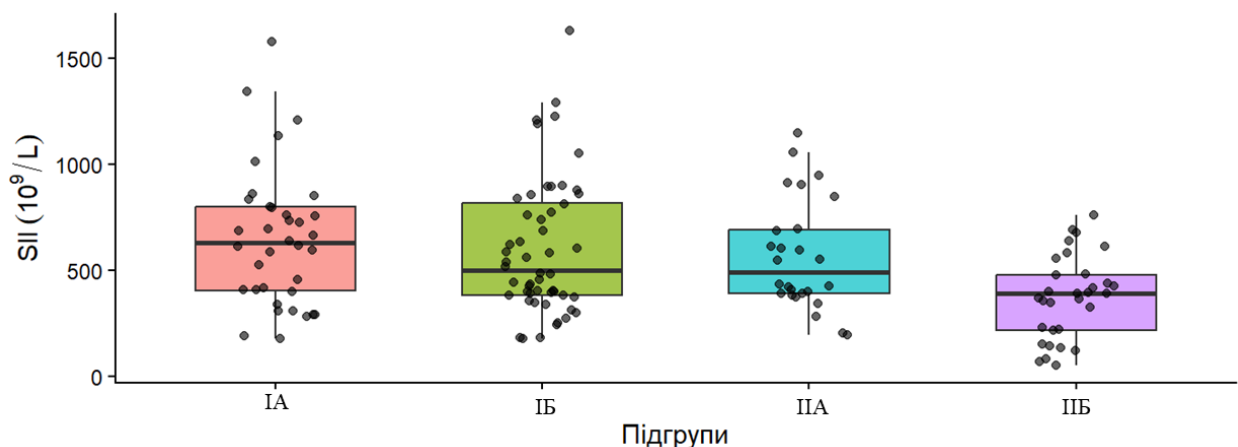


Рисунок 3.10. Розподіл рівня системного імунно-запального індексу (SII) у підгрупах дослідження (ІА, ІБ, ІІА, ІІБ)

Таким чином, у групі пацієнтів із PACS та звичкою куріння (ІА) спостерігаються достовірно найвищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення, тромбоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, MCV та нижчий МСНС, порівняно із групою пацієнтів без PACS та звички куріння (ІБ).

Проаналізувавши рівні показників підгрупи IA та IB, встановлено, що достовірно ($p < 0,05$) вищі значення SIRI та AISI реєструвались у осіб підгрупи IA. Рівень лейкоцитів також був вищим у підгрупі IA ($8,33 (6,73-10,17) \times 10^9/L$ (IA) проти $7,07 (6,41-8,55) \times 10^9/L$ (IB), $p < 0,05$), як і рівень нейтрофілів ($5,31 (3,97-6,74) \times 10^9/L$ (IA) проти $4,16 (3,59-5,63) \times 10^9/L$ (IB), $p < 0,05$) (рис. 3.11).

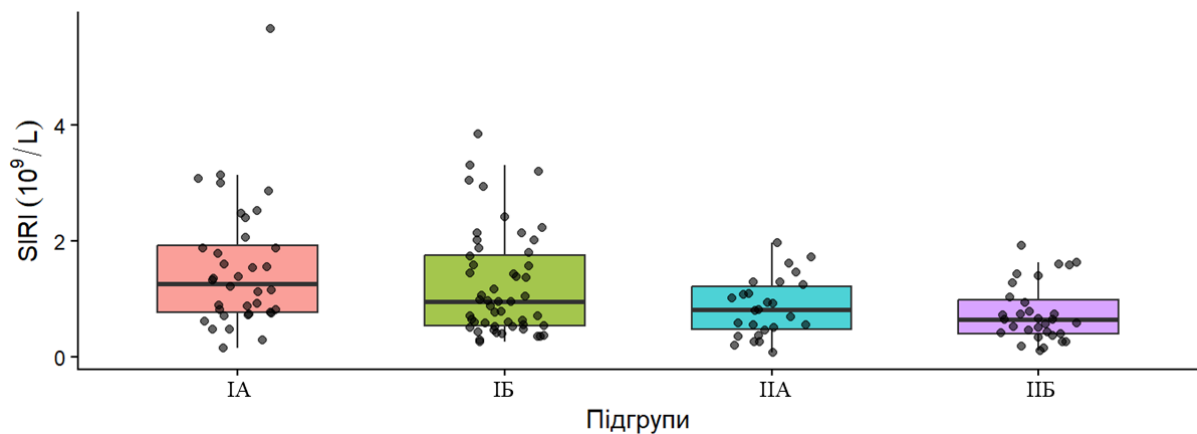


Рисунок 3.11. Розподіл рівня індексу системної запальної відповіді (SIRI) у підгрупах дослідження (IA, IB, IIA, IIB)

Таким чином, результати нашого дослідження засвідчили, що у пацієнтів з НС та одночасно із PACS та фактором куріння (IA), реєструється більш виражений прозапальний стан у порівнянні з підгрупою некурців (IB). Пацієнти з PACS, без звички куріння (IB), мають достовірно вищі рівні запальних лейкоцитарних маркерів ніж курці без PACS (IIA). Проте достовірно найвищі рівні показників запальних маркерів реєструвались у підгрупі (IA), що свідчить про взаємопосилюючий прозапальний вплив обох потужних факторів ризику – перенесеного COVID-19 і фактору куріння у хворих з НС.

Нами проаналізовано частки хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у пацієнтів з НС I та II груп, залежно від фактора куріння (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у пацієнтів з НС I та II груп, залежно від фактора куріння

Показник, одиниці вимірювання	I група (n = 88)		II група (n = 59)	
	IA (n = 36)	IB (n = 52)	IIA (n = 28)	IIB (n = 31)
NLR ($\geq 2,68 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	15 (41,67 %) &	20 (38,46 %) #	9 (32,14 %) *	3 (9,68 %)
MLR ($\geq 0,24 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	19 (52,78%) # &	24 (46,15 %)	5 (17,86 %)	8 (25,81 %)
PLR ($\geq 139,89 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	11 (30,56 %)	17 (32,69 %) #	10 (35,71 %) *	3 (9,68 %)
SII ($\geq 580,86 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	22 (61,11 %) &	22 (42,31 %)	11 (39,29 %)	7 (22,58 %)
SIRI ($\geq 1,13 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	20 (55,56 %) # &	20 (38,46%)	7 (25,00 %)	8 (25,81 %)
AISI ($\geq 434 \cdot 10^9/\text{л}$), n (%)	13 (36,11 %) # &	13 (25,00 %)	3 (10,71 %) #	2 (6,45 %)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA і IB, IIA і IIB;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIA, IB та IIB;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIB.

При аналізі даних у IA та IIA підгрупах курців встановлено більші частки MLR, SII, SIRI, AISI у підгрупі осіб з PACS (IA), порівняно з пацієнтами, які курять, але без PACS (IIA): MLR вищий на 34,92 % (52,78 % (IA) проти 17,86 % (IIA), $p < 0,01$), SII – на 21,82 % (61,11 % (IA) проти 39,29 % (IIA), $p > 0,05$), SIRI

– на 30,56 % (55,56 % (IA) проти 25,00 % (IIA), $p < 0,05$), AISI – на 25,40 % (36,11 % (IA) проти 10,71 % (IIA), $p < 0,05$) (рис. 3.12).

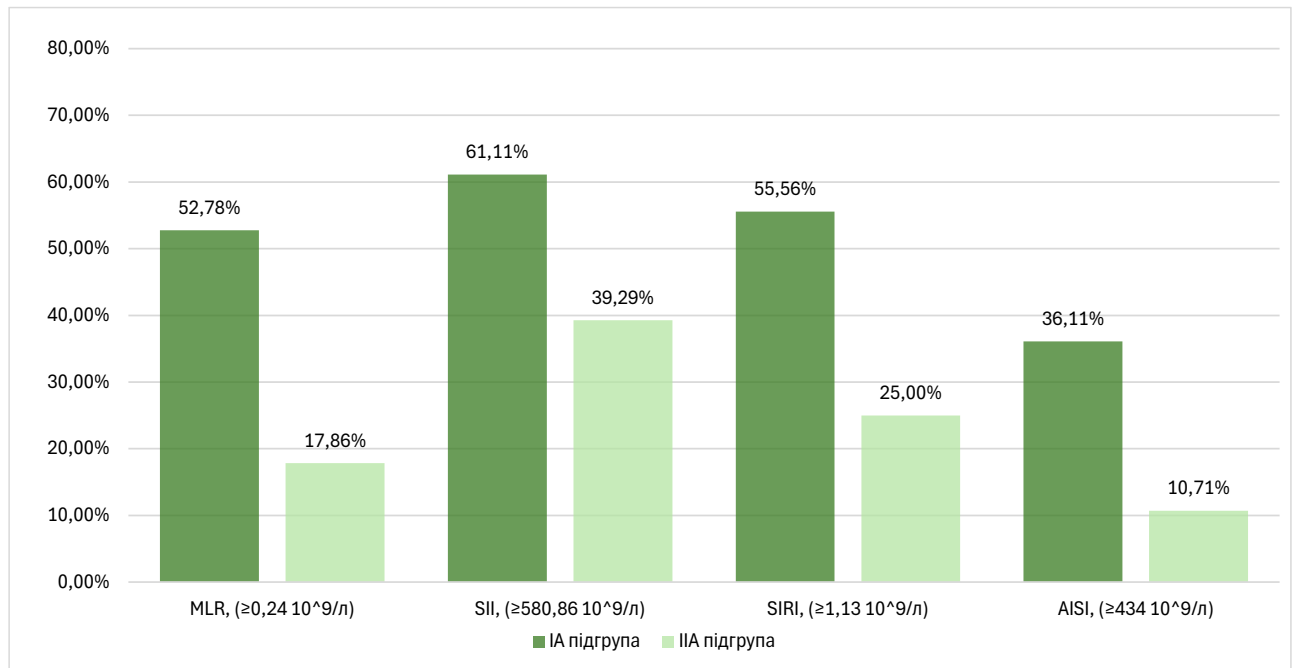


Рис. 3.12. Розподіл хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у курців з НС IA та IIA підгруп, залежно від наявності PACS

Встановлено достовірно більші частки осіб із перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у IB підгрупі порівняно з IIB: NLR – на 28,78 % (38,46 % (IB) проти 9,68 % (IIB), $p < 0,01$), MLR – на 20,34 % (46,15 % (IB) проти 25,81 % (IIB), $p > 0,05$), PLR – на 23,01 % (32,69 % (IB) проти 9,68 % (IIB), $p < 0,05$), SII – на 19,73 % (42,31 % (IB) проти 22,58 % (IIB), $p > 0,05$), AISI – на 18,55 % (25,00 % (IB) проти 6,45 % (IIB), $p < 0,05$) (рис. 3.13).

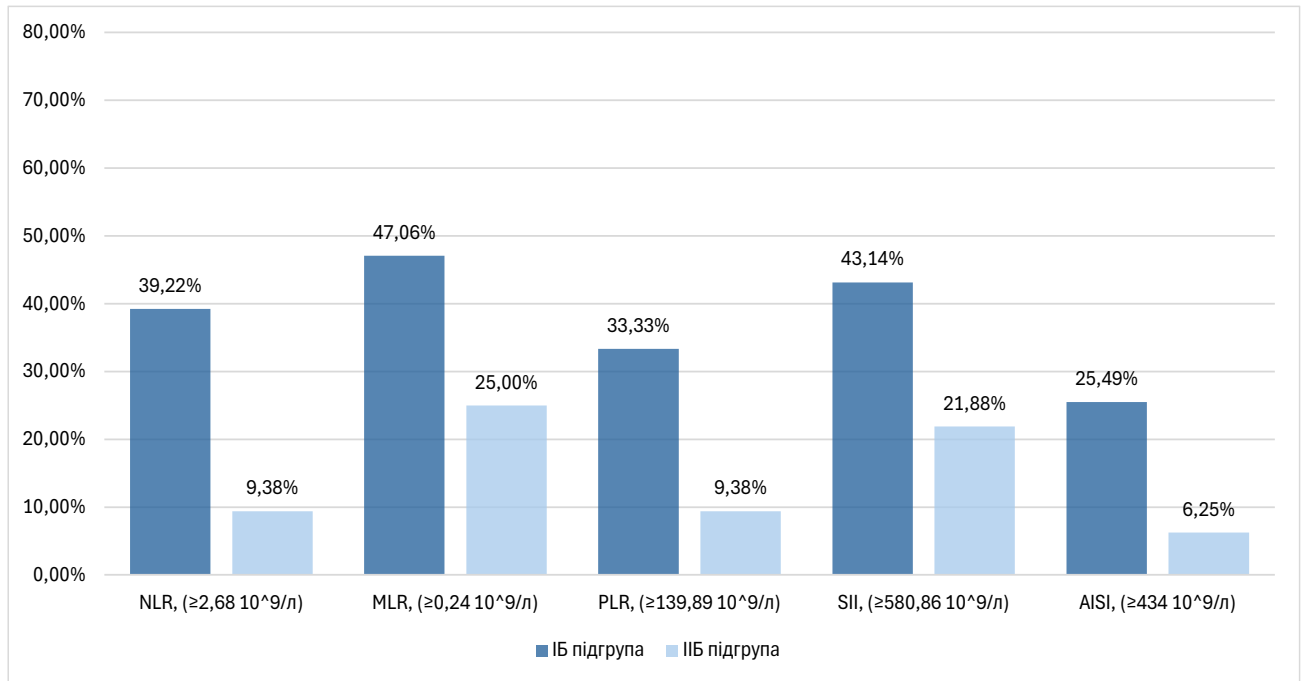


Рис. 3.13. Розподіл хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у некурців з НС ІБ та ІБ підгруп, залежно від наявності PACS

Таким чином, у підгрупі ІБ суттєво більші частки (приблизно 25-46 %) пацієнтів із перевищенням референтних значень лейкоцитарних маркерів запалення, порівняно із підгрупою ІБ, в яких ці частки коливаються в межах 6-26 %, що свідчить про додатковий вплив PACS на запальний профіль пацієнта.

Встановлено більші частки осіб із перевищенням рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у ІА підгрупі порівняно з ІБ: NLR – на 22,46 % (32,14 % (ІА) проти 9,68 % (ІБ), $p > 0,05$), PLR – на 26,03 % (35,71 % (ІА) проти 9,68 % (ІБ), $p < 0,05$).

Визначили достовірно більші частки NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, AISI у курців з PACS (ІА), порівняно з підгрупою некурців без PACS (ІБ): NLR більша на 31,99 % (41,67 % (ІА) проти 9,68 % (ІБ), $p < 0,01$), MLR – на 26,97 % (52,78 % (ІА) проти 25,81 % (ІБ), $p < 0,05$), PLR – на 20,88 % (30,56 % (ІА) проти 9,68 % (ІБ), $p > 0,05$), SII – на 38,53 % (61,11 % (ІА) проти 22,58 % (ІБ), $p < 0,01$), SIRI – на 29,75 % (55,56 % (ІА) проти 25,81 % (ІБ), $p < 0,05$), AISI – на 29,66 % (36,11 % (ІА) проти 6,45 % (ІБ), $p < 0,01$) (рис. 3.14).

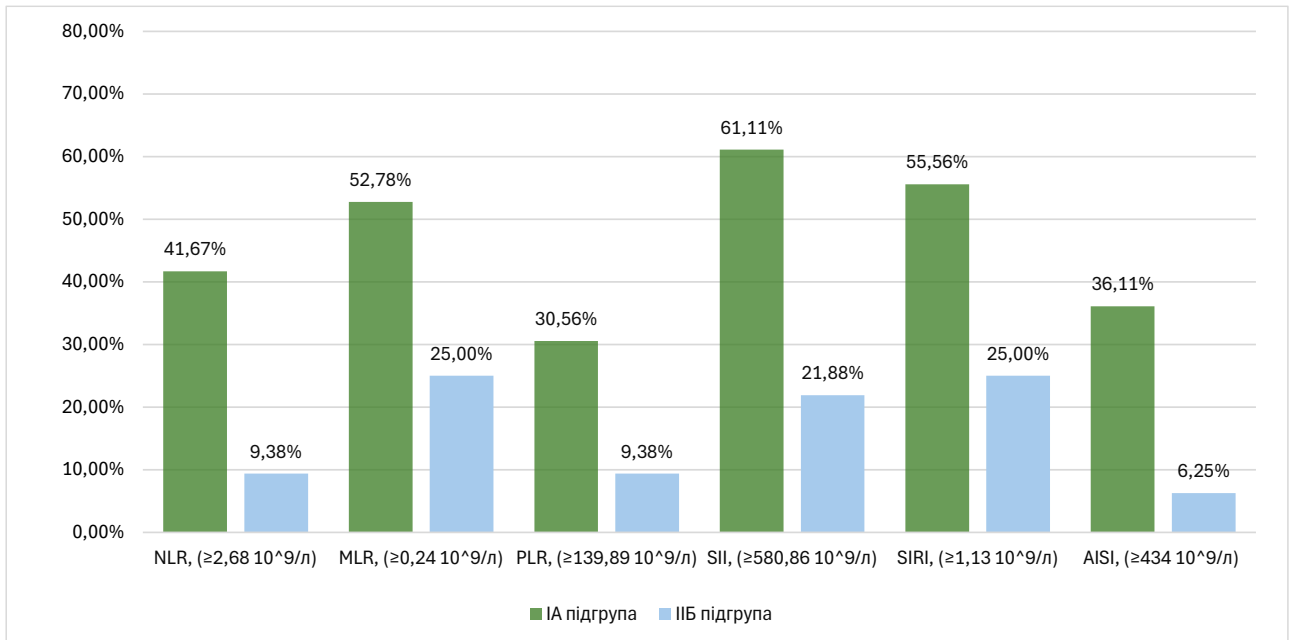


Рис.3.14. Розподіл хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у пацієнтів з НС IA та IB підгруп, залежно від наявності PACS та фактору куріння

Таким чином, у підгрупі IA виявлено суттєво найбільші частки (приблизно 31-61%) пацієнтів із перевищенням оптимально граничних значень лейкоцитарних маркерів запалення, порівняно із підгрупою IB, в яких ці частки коливаються в межах 6-26 %.

Висновки. У пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з достовірно вищими показниками інтегральних лейкоцитарних маркерів запалення, причому найбільш несприятливі зміни реєструються у хворих на НС, поєднану з PACS і курінням. Зокрема, у підгрупі курців із PACS (IA) відзначалися найвищі рівні інтегральних лейкоцитарних маркерів запалення — NLR (2,43 проти 1,64), MLR (0,24 проти 0,19), SII (654,18 проти 392,89), SIRI (1,27 проти 0,64) та AISI (307,21 проти 127,92) порівняно з некурцями без PACS (IB) ($p < 0,05$), що свідчить про виражений прозапальний стан при поєднанні цих факторів. Аналогічно, у підгрупі IA реєструвалися вищі рівні лейкоцитів ($8,33$ проти $7,30 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофілів ($5,31$ проти $4,10 \cdot 10^9/\text{л}$) та тромбоцитів (237 проти $219 \cdot 10^9/\text{л}$), що відображає активацію клітинної ланки запалення.

Міжпідгруповий аналіз продемонстрував градієнтний характер змін: навіть у некурців із PACS (ІБ) показники NLR, SII, SIRI та AISI перевищували відповідні значення у некурців без PACS (ІБ) на 20–35% ($p < 0,05$), тоді як у курців без PACS (ІА) спостерігалось підвищення NLR на 22,46% та PLR на 26,03% порівняно з хворими на НС без PACS і куріння. Найбільші частки пацієнтів із перевищенням граничних рівнів запальних індексів також реєструвалися у підгрупі ІА (31–61% проти 6–26% у ІБ; $p < 0,05$), що підтверджує синергічний вплив PACS і куріння на активацію системного запалення.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у таких наукових працях: [128-133].

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО
ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА
ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ**

Нами проведено порівняльний аналіз показників ДМАТ та часток пацієнтів із підвищеним АТ відносно рекомендованих цільових значень ДМАТ, залежно від наявності PACS і звички куріння у пацієнтів з НС.

При порівнянні середніх рівнів основних показників добового профілю АТ, встановлено достовірно вищі рівні середньодобового САТ у групі пацієнтів із PACS (І група), порівняно з групою пацієнтів без PACS (ІІ група), — на 4,36 мм рт.ст. ($124,19 \pm 14,61$ мм рт.ст. (І) проти $119,83 \pm 16,15$ мм рт.ст. (ІІ), $p = 0,03$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Середні рівні показників добового профілю АТ у пацієнтів з НС І та ІІ груп, залежно від фактора куріння ($M \pm SD$)

Показник	І (n = 88)	ІА (n=36)	ІБ (n=52)	ІІ (n = 59)	ІІА (n=28)	ІІБ (n=31)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
САТдоб, мм рт. ст.	$124,19 \pm 14,61^*$	$129,19 \pm 16,37^{*}\#\&$	$120,73 \pm 2,26$	$119,83 \pm 13,59$	$122,82 \pm 16,15^*$	$117,13 \pm 10,32$
САТд, мм рт. ст.	$125,09 \pm 15,13$	$129,15 \pm 17,62^{*}\&$	$122,44 \pm 12,76$	$120,32 \pm 20,43$	$125,29 \pm 16,65^*$	$115,84 \pm 22,67$
САТн, мм рт. ст.	$121,08 \pm 15,85^*$	$127,82 \pm 16,85^{*}\#\&$	$116,59 \pm 13,54$	$114,06 \pm 14,30$	$116,29 \pm 7,57$	$112,06 \pm 10,43$
ДАТдоб, мм рт. ст.	$73,56 \pm 11,48$	$76,75 \pm 13,75^* \&$	$71,35 \pm 9,09$	$72,49 \pm 10,08$	$75,5 \pm 11,86^*$	$69,77 \pm 7,33$

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
ДАТд, мм рт. ст.	74,99 ± 12,14	77,56 ± 15,19*#&	73,31 ± 9,44	74,31 ± 11,04	77,36 ± 12,74 *	71,55 ± 8,56
ДАТн, мм рт. ст.	70,33 ± 12,17*	75,12 ± 13,70*#&	67,14 ± 9,94	67,49 ± 9,71	70,18 ± 11,72 *	65,06 ± 6,76
ПАТдоб, мм рт.ст.	50,63 ± 9,71*	52,44 ± 10,10#&	49,38 ± 9,32	47,51 ± 8,09	47,67 ± 8,48	47,35 ± 7,86
ПАТд, мм рт. ст.	50,08 ± 9,31*	51,53 ± 9,38 &	49,13 ± 9,24	47,71 ± 7,97	47,93 ± 8,18	47,52 ± 7,90
ПАТн, мм рт. ст.	50,79 ± 10,34*	52,79 ± 10,50#&	49,45 ± 10,11	46,58 ± 10,44	46,11 ± 10,36	47,00 ± 10,67
ІЧ САТд, %	28,33 ± 30,47	38,45 ± 34,18&	21,33 ± 25,69	21,03 ± 27,80	28,95 ± 34,15 *	13,88 ± 18,25
ІЧ САТн, %	43,59 ± 35,81	58,62 ± 36,36*#&	32,98 ± 31,69	28,55 ± 34,48	34,51 ± 39,46	23,16 ± 23,98
ІЧ ДАТд, %	19,23 ± 26,37	24,21 ± 31,21&	15,78 ± 22,10	19,21 ± 27,36	26,97 ± 33,31*	12,20 ± 18,47
ІЧ ДАТн, %	43,37 ± 33,08	53,07 ± 33,54*#&	36,53 ± 31,30	39,13 ± 31,30	48,67 ± 33,36*	30,51 ± 25,86
ДІ САТ, %	2,87 (-2,7; 8,2) *	0,54 (-4,1;7,0) * # &	4,43 (-1,6; 9,0)	5,96 (0,3; 11,7)	6,50 (0,1; 11,6)	5,47 (0,6; 11,1)
ДІ ДАТ, %	5,86 (-1,4; 14,5)*	2,40 (-5,6; 9,4) *#&	8,17 (2,4; 15,1)	8,5 (1,9; 15,1)	8,61 (3,7; 14,7)*	8,40 (0,8; 16,1)
ЧССдоб, уд/хв	71,48 ± 13,79	72,64 ± 14,53	70,71 ± 13,36	71,37 ± 11,59	73,07 ± 11,80	69,84 ± 11,38

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, PA і PB;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та PA, IB та PB;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та PB.

Нами також виявлено достовірно більші середні значення нічного АТ у I групі, порівняно з II групою: САТн ($121,08 \pm 15,85$ мм рт.ст. (I) проти $114,06 \pm 14,30$ мм рт.ст. (II), $p = 0,003$), ДАТн ($70,33 \pm 12,17$ мм рт.ст. (I) проти $67,49 \pm 9,81$ мм рт.ст. (II), $p = 0,05$). Крім того, середній пульсовий АТ (ПАТ) (добовий, нічний, денний) виявився достовірно вищим у I групі, порівняно з II групою на $2,4\text{--}4,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Аналіз показників індексу часу (ІЧ) гіпертензії показав достовірно більший на $15,04\%$ ІЧ САТн у I групі, порівняно з II групою ($p < 0,05$).

Ді САТ достовірно нижчий вдвічі у I групі, порівняно з II групою ($2,87\%$ ($-2,7;8,2$) (I) проти $5,96\%$ ($0,3;11,7$) (II), $p < 0,01$), а також Ді ДАТ достовірно нижчий на $2,64\%$ ($5,86\%$ ($-1,4;14,5$) (I) проти $8,5\%$ ($1,9;15,1$) (II), $p < 0,05$), що пояснюється достовірно більшою часткою у I групі пацієнтів із фенотипом добового профілю «non-dipper» та «night-peaker». Зокрема, частка осіб з фенотипом «night-peaker» серед пацієнтів з PACS (I група) склала $42,05\%$, що вдвічі перевищує таку частку з фенотипом добового профілю АТ «night-peaker» серед осіб без PACS (II група) ($42,05\%$ (I) проти $20,34\%$ (II), $p < 0,01$) (рис.4.1).

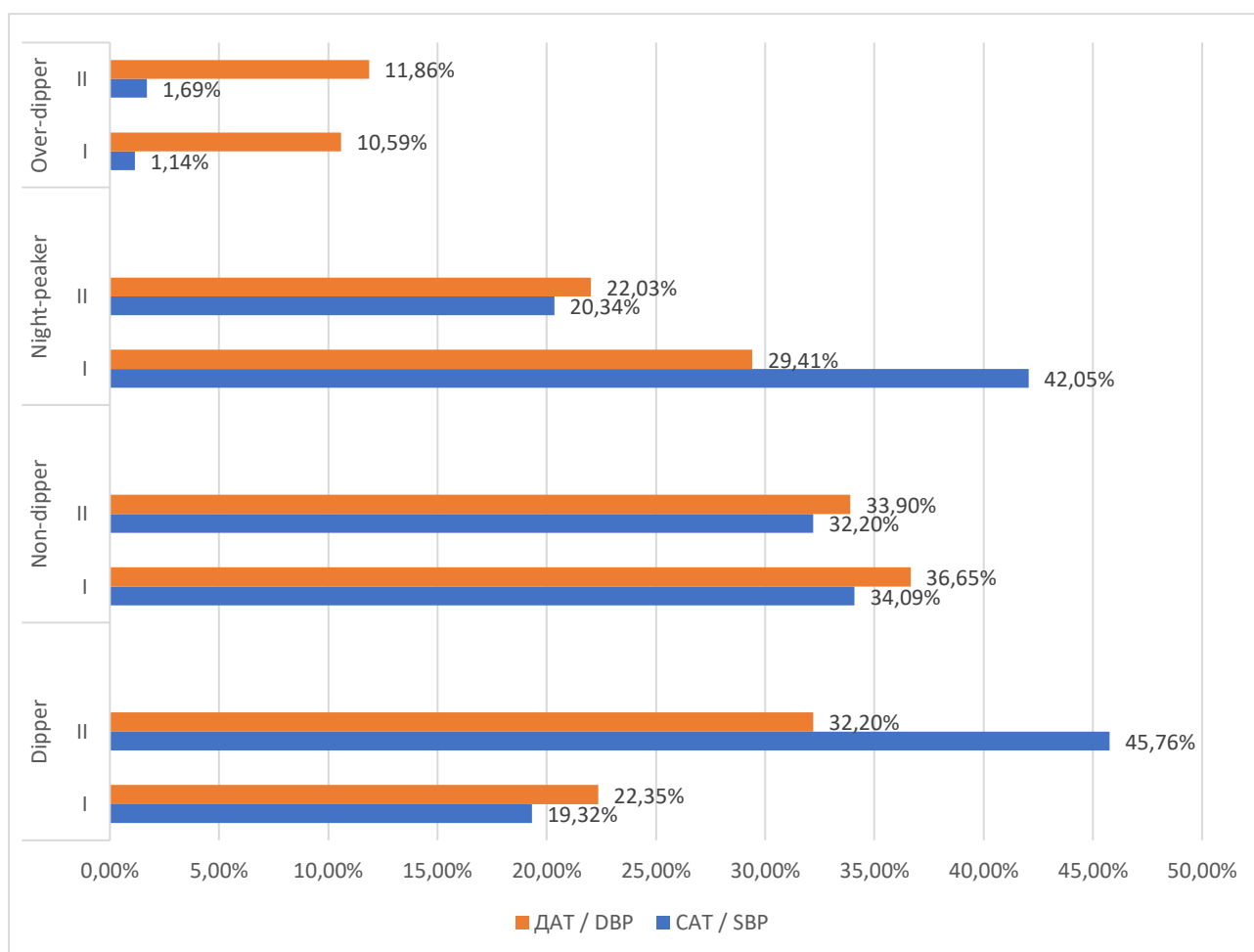


Рис.4.1. Поширеність добового профілю САТ та ДАТ: *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС залежно від наявності PACS

Частка осіб з перевищенням цільових рівнів АТ за результатами ДМАТ у I групі є більшою порівняно з II групою для САТ_н (44,32 % (I) проти 25,42 % (II), $p < 0,02$) та у 2,5 рази більшою для ДАТ_н (18,18 % (I) проти 6,78 % (II), $p < 0,03$). Таким чином, у осіб з PACS (I група) зареєстровано достовірно вищі середньодобовий САТ та середній нічний ДАТ, а також середні ПАТ (добовий, денний та нічний), порівняно із пацієнтами без PACS (II група). У I групі також зареєстровано вищі показники ІЧ САТ_н. Частки осіб із патологічними циркадними профілями АТ типу «*non-dipper*» та «*night-peaker*» більші у I групі, в той час як у II групі є більшими частки осіб із фізіологічним профілем АТ «*dipper*» (таб. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл пацієнтів з НС за відхиленнями від цільових рівнів АТ за даними ДМАТ залежно від RACS та статусу куріння

Показники	I (n = 87)	IA (n = 36)	IB (n = 51)	II (n = 59)	IIA (n = 28)	IIB (n = 31)
САТдоб, (> 130 мм рт. ст.)	29 (33,33%)	17 (47,22%) * &	12 (23,52%)	13 (21,67%)	8 (28,57%)	5 (15,63%)
САТд, (> 135 мм рт. ст.)	19 (21,83%)	10 (27,78%)	9 (17,65%)	9 (15,00%)	6 (21,43 %)	3 (9,38%)
САТн, (> 120 мм рт. ст.)	39 (44,83%) *	22 (61,61%) *#&	17 (33,33%)	15 (25,00%)	10 (35,71%) *	5 (15,63%)
ДАТдоб, (> 80 мм рт. ст.)	17 (19,54%)	9 (25,00%) &	8 (15,69%)	9 (15,00%)	8 (28,57%) *	1 (3,1%)
ДАТд, (> 85 мм рт. ст.)	10 (11,49%)	5 (13,89%)	5 (9,80%)	9 (15,00%)	8 (28,57 %) *	1 (3,13%)
ДАТн, (> 70 мм рт. ст.)	16 (18,39%) *	10 (27,78%) * &	6 (11,76%)	4 (6,67%)	4 (14,29%) *	—

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, IIA і IIB;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIA, IB та IIB;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIB.

Ми проаналізували показники ДМАТ серед пацієнтів I і II групи, залежно від фактору куріння. Зокрема, у осіб із RACS (I група) нами виявлено достовірно вищі рівні САТдоб ($p = 0,004$) та ДАТдоб ($p = 0,015$) саме у підгрупі курців (IA), порівняно із некурцями (IB). САТд та ДАТд також виявились достовірно вищими на 4–7 мм рт.ст. у підгрупі IA порівняно із підгрупою IB ($p < 0,05$). Середні рівні САТн та ДАТн, були достовірно вищі у IA підгрупі порівняно з IB підгрупою. У підгрупі IA, порівняно із IB, також визначили достовірно вищі ІЧ гіпертензії: ІЧ

САТд вдвічі вищий ($p < 0,01$), ІЧ САТн — на 25,64 % ($p < 0,001$), ІЧ ДАТн — на 16,54 % ($p < 0,05$). Таким чином у підгрупі курців з RACS (ІА) спостерігаються достовірно гірші параметри ДМАТ у порівнянні з некурцями із RACS (ІБ).

У II групі, тобто серед пацієнтів без RACS, саме у курців (підгрупа ІА) також визначили достовірно вищі на 5–10 мм рт.ст. середні добові, денні, нічні САТ та ДАТ, порівняно із підгрупою некурців (ІБ). ІЧ САТд та ІЧ ДАТд достовірно вищі вдвічі у ІА підгрупі, порівняно із ІБ ($p < 0,05$). ІЧ ДАТн також достовірно вищий у ІА підгрупі на 18,16 %, порівняно з ІБ підгрупою ($p < 0,04$).

Частка осіб із перевищенням цільових рівнів добового, денного та нічного АТ за показниками ДМАТ достовірно більша у підгрупах курців (ІА, ІА), порівняно із підгрупами некурців (ІБ, ІБ). Зокрема, частка пацієнтів із перевищенням цільового показника САТдоб є більшою у ІА підгрупі, порівняно з ІБ, і складає 47,22 % (ІА) проти 23,52 % (ІБ), $p < 0,02$. Також достовірно більшими є частки пацієнтів з перевищенням цільових показників САТн та ДАТн. Частка САТн на 28,3 % достовірно більша у ІА (61,61 %) порівняно із такою у ІБ (33,33 %), $p = 0,01$, ДАТн — у 2,4 рази достовірно перевищує у ІА (27,78 %), порівняно з ІБ (11,76 %), $p < 0,05$. Частка осіб із фенотипом ДІ ДАТ «night-peaker» у 1,9 рази достовірно більша у ІА підгрупі (41,18 % (ІА) проти 21,57 % (ІБ), $p < 0,05$), порівняно із підгрупою ІБ (рис.4.2).

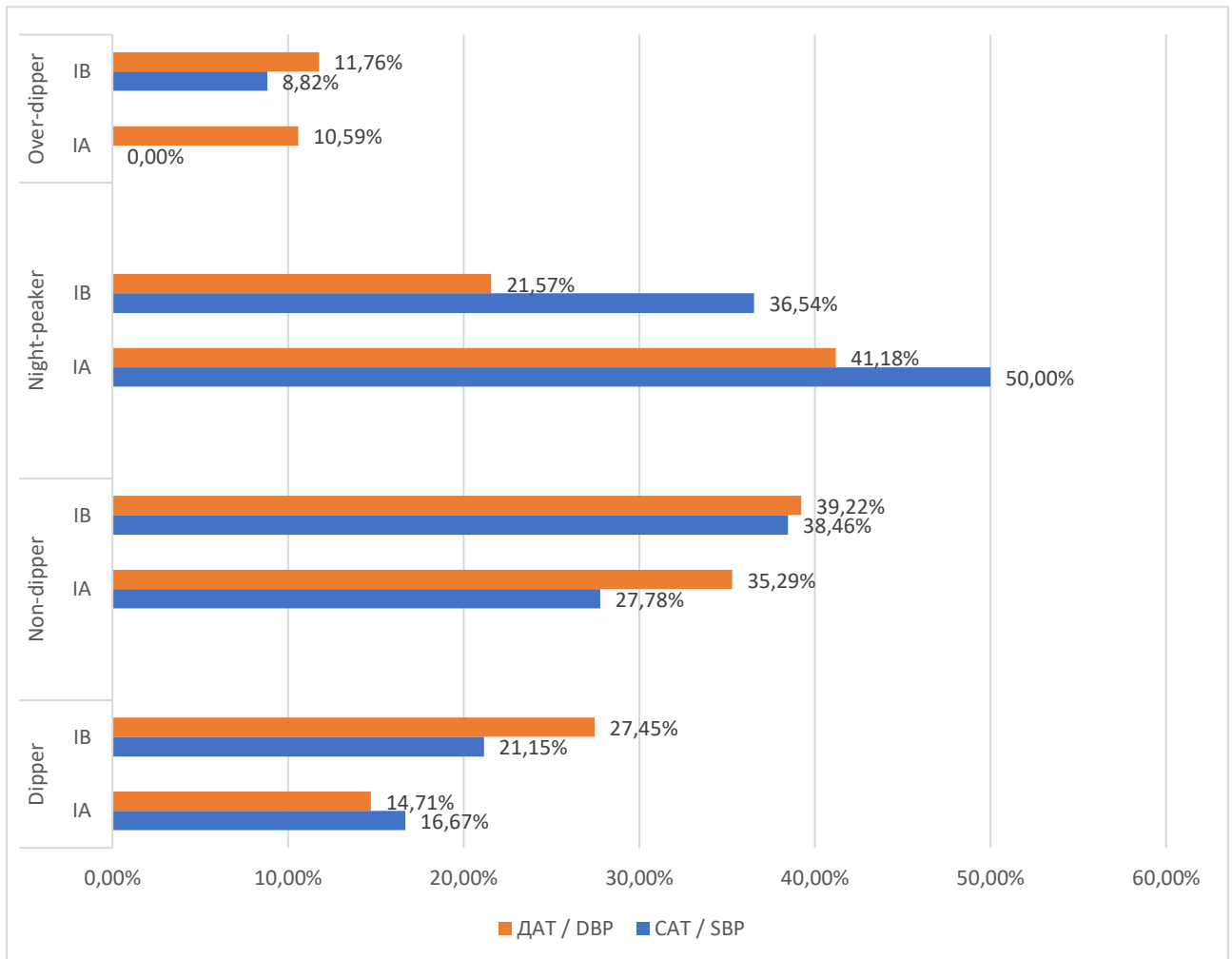


Рис.4.2. Поширеність добового профілю САТ та ДАТ: *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС та PACS, залежно від фактора куріння

При порівнянні з підгрупою ІБ, у підгрупі курців без PACS (ІА), частка осіб з перевищенням цільових показників САТ_н є достовірно більшою вдвічі (35,71 % (ІА) проти 15,63 % (ІБ), $p < 0,05$), а також частка осіб із перевищенням цільових рівнів ДАТ_д та ДАТ_н ($p < 0,01$). Натомість частка осіб із нормальним профілем ДІ САТ «*dipper*» є достовірно більшою у підгрупі некурців без PACS (ІБ), порівняно з курцями без PACS (ІА) (рис.4.3).

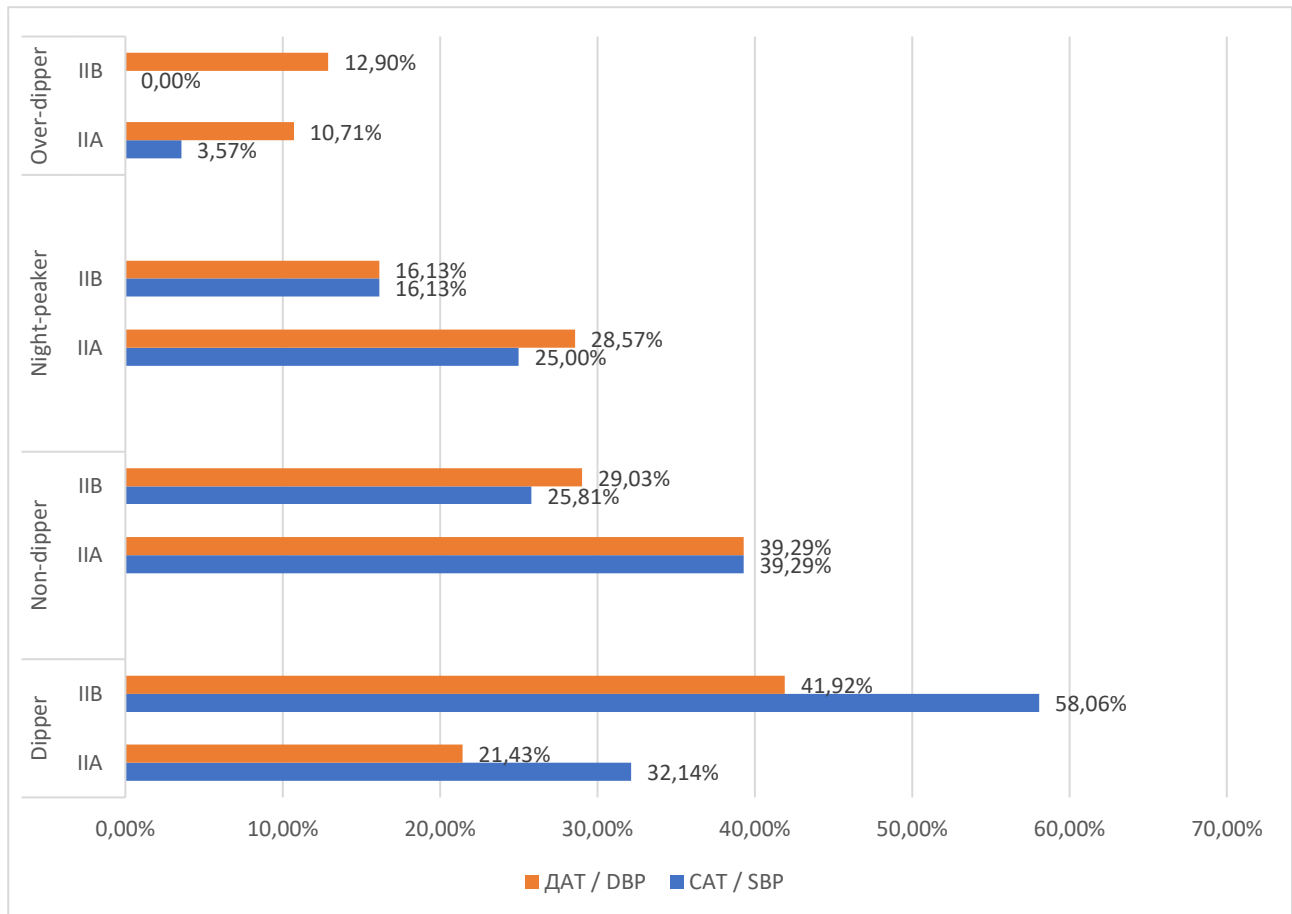


Рис.4.3. Поширеність добового профілю САТ та ДАТ: *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС без PACS, залежно від фактора куріння

При порівнянні середніх значень показників ДМАТ серед курців в залежності від наявності PACS (IA, IIA), ми отримали наступні результати: у курців із PACS (IA) достовірно вищі САТдоб, САТн, ДАТн, порівняно із підгрупою курців без PACS (IIA), а також ПАТдоб, ПАТн. ІЧ САТн на 24,11 % достовірно вищий у IA підгрупі, порівняно з IIA (58,62 % (IA) проти 34,51 % (IIA), $p < 0,05$). Частка осіб із фенотипом добового профілю САТ «night-peaker» вдвічі більша у підгрупі курців із PACS (IA), порівняно із курцями без PACS (IIA), $p < 0,05$. Проте частка осіб із фізіологічним паттерном «dipper» достовірно більша у підгрупі IIA, порівняно із IA.

При порівнянні показників ДМАТ серед курців з PACS (IA) та некурців без PACS (IIB) нами виявлено достовірно найвищі середні рівні показників у підгрупі IA, а саме: САТдоб, САТд, САТн, ДАТдоб, ДАТд, ДАТн, ПАТдоб, зокрема,

САТдоб - на 12,06 мм рт.ст., $p < 0,001$), ДАТдоб – 7,00 мм рт.ст., $p < 0,01$). Порівняно із підгрупою ІБ, серед пацієнтів ІА підгрупи реєстрували достовірно вищі ІЧ САТд та ІЧ САТн у 2,5 разів; ІЧ ДАТд та ІЧ ДАТн у 2 разів та у 1,7 разів.

Висновки. Встановлено, що у пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з достовірним погіршенням показників добового профілю АТ, причому найбільш виражені зміни відзначаються при поєднанні PACS і куріння. Зокрема, у пацієнтів із PACS (І група) середньодобовий САТ був вищим на 4,36 мм рт.ст., нічний САТ — на 7,02 мм рт.ст., нічний ДАТ — на 2,84 мм рт.ст. ($p < 0,05$), а також реєструвалися вищі значення ПАТ (на 2,4–4,2 мм рт.ст.) порівняно з пацієнтами без PACS. Водночас ІЧ нічної гіпертензії був вищим на 15,04%, а ДІ САТ достовірно нижчий у 2 рази, $p < 0,05$, що супроводжувалося збільшенням частки патологічних циркадних профілів. Зокрема, частка пацієнтів із фенотипом «night-reaker» у І групі становила 42,05%, що більш ніж удвічі перевищувало аналогічний показник у ІІ групі (20,34%; $p < 0,01$), тоді як фізіологічний профіль «dipper» частіше реєструвався у пацієнтів без PACS. Крім того, частка осіб із перевищенням цільових значень АТ за даними ДМАТ була достовірно більшою у пацієнтів із PACS, зокрема для САТн (44,83% проти 25,00%; $p < 0,02$) та ДАТн (18,39% проти 6,67%; $p < 0,03$).

Аналіз міжпідгрупових відмінностей продемонстрував, що у підгрупі курців із PACS (ІА) реєструвалися найбільші відхилення основних показників ДМАТ: середні рівні САТдоб, САТд, САТн та ДАТ (добового, денного і нічного) перевищували відповідні показники у некурців із PACS (ІБ) на 4–7 мм рт.ст. ($p < 0,05$), а ІЧ гіпертензії були вищими у 1,5–2 рази. У підгрупі ІІА (курці без PACS) також відзначалося підвищення середніх рівнів САТ і ДАТ на 5–10 мм рт.ст. та збільшення ІЧ гіпертензії порівняно з ІІБ ($p < 0,05$), що підтверджує незалежний вплив куріння на порушення добового профілю АТ.

Частка пацієнтів із перевищенням цільових рівнів АТ була достовірно більшою у підгрупах курців. Зокрема, у підгрупі ІА частка пацієнтів із САТдоб > 130 мм рт.ст. становила 47,22% проти 23,52% у ІБ ($p < 0,02$), САТн > 120 мм рт.ст. — 61,61% проти 33,33% ($p = 0,01$), а ДАТн > 70 мм рт.ст. — у 2,4 раза вища (27,78%

проти 11,76%; $p < 0,05$). Подібні тенденції спостерігалися і у підгрупі ПА порівняно з ПБ, зокрема для нічного САТ (35,71% проти 15,63%; $p < 0,05$) та ДАТ.

Найбільш несприятливі зміни показників ДМАТ відзначалися у підгрупі ІА порівняно з ПБ: середньодобовий САТ був вищим на 12,06 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАТ — на 7,00 мм рт.ст. ($p < 0,01$), а ІЧ гіпертензії перевищували відповідні показники у 1,7–2,5 раза.

Таким чином, встановлено, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на порушення добового профілю АТ у пацієнтів із НС, що проявляється підвищенням рівнів добового, денного та нічного АТ, збільшенням ІЧ гіпертензії, порушенням ДІ та формуванням патологічного циркадного ритму, зростанням частки осіб із перевищенням цільових значень АТ, з максимально несприятливими змінами у пацієнтів з їх поєднанням.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у таких наукових працях: [134-136].

РОЗДІЛ 5

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ, ПОЄДНАНОЮ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ

У розділі представлено результати порівняльного аналізу структурно-функціонального стану серця, показників ремоделювання міокарда та рівнів NT-proBNP у пацієнтів із НС залежно від PACS та фактору куріння, а також оцінено взаємозв'язки між ехокардіографічними параметрами, показниками системного запалення та NT-proBNP, а також їх прогностичне значення.

5.1. Оцінка змін ехокардіографічних показників та рівні NT-proBNP у пацієнтів з нестабільною стенокардією, залежно від постковідного синдрому і фактора куріння

Проведено порівняльний аналіз структурно-функціональних показників серця у пацієнтів з НС залежно від PACS і статусу куріння. Встановлено, що у хворих із PACS відзначалися більш виражені ознаки ремоделювання серця порівняно з пацієнтами без PACS. Зокрема, у групі з PACS (I) спостерігалось достовірне зниження ФВ ЛШ ($50,48 \pm 9,11$ % проти $53,15 \pm 9,14$ %, $p < 0,05$) та збільшення розмірів ЛП ($4,1 \pm 0,42$ см проти $3,9 \pm 0,48$ см, $p < 0,05$), що може свідчити про підвищення тиску наповнення та порушення діастолічної функції міокарда (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Середні значення основних показників ЕхоКГ ($M \pm SD$) та рівнів NT-proBNP ($Me (Q1-Q3)$) у пацієнтів з НС залежно від PACS та фактору куріння

Показники	I (n=88)	IA (n=36)	IB (n=52)	II (n=59)	IIA (n=28)	IIB (n=31)
<i>l</i>	2	3	4	5	6	7
ПШ, см	2,48± 0,22	2,52± 0,16*	2,45± 0,25	2,45± 0,18	2,39± 0,16	2,51± 0,17

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
ЛП, см	4,09± 0,42*	4,09± 0,42*	4,09± 0,43	3,93± 0,48	3,85± 0,57	4,00± 0,39
КДР ЛШ, см	5,01± 0,56	5,07± 0,59	4,96± 0,53	4,89± 0,57	4,85± 0,57	4,92± 0,57
ТМШП, см	1,27± 0,12	1,28± 0,11	1,25± 0,12	1,22± 0,16	1,21± 0,19	1,24± 0,13
ТЗС ЛШ, см	1,14± 0,12	1,14± 0,12	1,13± 0,12	1,12± 0,16	1,10± 0,17	1,13± 0,15
ІММЛШ, г/м ²	123,08± 26,5	126,36± 25,15*	120,88± 27,42	115,33± 34,42	110,54± 32,02	119,81± 36,47
ФВ ЛШ, %	50,48± 9,11*	47,14± 10,54 *	52,73± 7,29	53,15± 9,14	54,27± 8,52	52,09± 9,71
Діаметр аорти, см	3,47± 0,37	3,42± 0,28	3,50± 0,42	3,46± 0,42	3,34± 0,40	3,57± 0,43
NT-proBNP, нг/мл	621,8 (370,0- 1500,0) *	830,0 (544,0- 1500,0) #	565,0 (260,0- 1110,0)	254,9 (92,0- 394,0)	260,0 (180,0- 294,3)	240,0 (72,0- 540,0)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, IIА і IIБ;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIА, IB та IIБ.

Особливо несприятливі зміни реєструвалися у пацієнтів-курців із PACS (IA). У цій підгрупі (IA) середнє значення ФВ ЛШ було найнижчим серед усіх досліджуваних підгруп ($47,14 \pm 10,54\%$), а ІММЛШ та розміри ЛП були більшими, порівняно з некурцями з PACS (IB) (ІММЛШ — $126,36 \pm 25,15$ г/м² проти $120,88 \pm 27,42$ г/м² відповідно), що свідчить про додатковий несприятливий вплив тютюнової експозиції на процеси міокардіального ремоделювання перед і після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції.

Встановлено, що середні розміри ПШ у пацієнтів із PACS достовірно не відрізнялися від показників групи без PACS. Водночас у підгрупі курців із PACS відзначалася тенденція до більших розмірів ПШ порівняно з некурцями, що може свідчити про додатковий вплив тютюнопаління на ремоделювання правих відділів серця, в т.ч. внаслідок ураження органів дихання.

Оцінка рівнів натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) продемонструвала тенденцію до їх вищих значень у пацієнтів із PACS, особливо — з фактором куріння. Так, у пацієнтів із PACS (I) реєструвались достовірно вищі рівні цього показника порівняно з пацієнтами без PACS (II група): 621,8 (370,0–1500,0) нг/мл проти 254,9 (92,0–394,0) нг/мл відповідно ($p < 0,005$) (табл.1). При цьому саме у курців з PACS рівні NT-proBNP виявились найвищими, що може відображати важчі і більш інтенсивні процеси патологічного ремоделювання міокарда на тлі поєданого впливу постінфекційного запалення, ендотеліальної дисфункції та хронічного гемодинамічного навантаження, що посилюються фактором куріння. Зокрема, у підгрупі курців із PACS (IA) середній рівень NT-proBNP становив – 830,0 (544,0–1500,0) нг/мл, в курців без PACS (IIA) цей показник був достовірно нижчим (260,0 (180,0–294,3) нг/мл ($p < 0,001$)), хоча перевищував такий же в групі осіб без PACS і фактору куріння (IIB).

Отримані результати узгоджуються з даними ехокардіографічного обстеження, які підтверджують виникнення більш виражених проявів ремоделювання серця у відповідних групах та підгрупах пацієнтів із НС, а також підкреслюють клінічну інформативність NT-proBNP, як чутливого біомаркера структурно-функціональних змін міокарда, що відображає сукупний вплив PACS і фактора куріння на фоні ГКС.

Розподіл пацієнтів із НС за типами геометрії ЛШ засвідчив, що у групі хворих з PACS (I) домінували патологічні типи геометричної моделі ЛШ. Частка осіб із нормальним її типом була вдвічі меншою порівняно із пацієнтами без PACS (II) (відповідно 15,91 % (I) проти 28,81 % (II), $p < 0,05$) та виявивсь найнижчою серед усіх виявлених типів геометрії ЛШ у I групі. Крім того, серед пацієнтів з PACS та фактором куріння (IA) переважала частка хворих з патологічним типом міокардіального ремоделювання — ексцентричною гіпертрофією, що у 1,4 разів частіше, ніж серед пацієнтів без PACS та фактору куріння: відповідно - 36,11 % (IA) проти 25,00% (IIB), $p < 0,05$ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Розподіл пацієнтів з НС за типами геометричного ремоделювання лівого шлуночка залежно від PACS та фактору куріння

Типи геометричної моделі ЛШ	I (n = 88)	IA (n = 36)	IB (n = 52)	II (n = 59)	IIA (n = 28)	IIB (n = 31)
Нормальна геометрія, n (%)	14 (15,91%) *	5 (13,89%)	9 (17,31%)	17 (28,81%)	8 (28,57%)	9 (29,03%)
Ексцентрична гіпертрофія, n (%)	24 (27,27%)	13 (36,11%) §	11 (21,15%)	12 (20,34%)	7 (25,00%)	5 (16,12%)
Концентрична гіпертрофія, n (%)	34 (38,64%)	12 (33,33%)	22 (42,31%)	19 (32,20%)	8 (28,57%)	11 (35,48%)
Концентричне ремоделювання, n (%)	16 (18,18%)	6 (16,67%)	10 (19,23%)	11 (18,64%)	5 (17,86%)	6 (19,35%)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, IIA і IIB;

§ $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIB.

Для оцінки взаємозв'язків між основними ехокардіографічними показниками, рівнями NT-proBNP, фактором куріння та запальними гематологічними маркерами нами проведено кореляційний аналіз за методом Спірмана (табл.5.3). Зокрема, у пацієнтів-курців обох груп (IA, IIA) встановлено прямі достовірні кореляційні взаємозв'язки між інтенсивністю куріння, вираженою у пачко-роках, та рівнем NT-proBNP ($\rho = 0,46-0,58$; $p < 0,05$); у підгрупі IIA — прямий кореляційний зв'язок між інтенсивністю куріння та ІММЛШ ($\rho = 0,45$; $p < 0,01$), ТМШП ЛШ ($\rho = 0,48$; $p < 0,01$), що свідчить про прямий несприятливий вплив куріння на формування функціональних і структурних міокардіальних змін у пацієнтів з НС. Крім того, у цих же підгрупах (IA, IIA) виявлено достовірні кореляційні зв'язки ($\rho = 0,38-0,53$; $p < 0,05$) між запальними маркерами крові (NLR, SIRI, SII, AISI) та основними ехокардіографічними параметрами (КДР ЛШ, ТМШП ЛШ, ПШ, ВТС ЛШ), що дозволяє припустити

опосередковану участь запальних механізмів у патологічному ремоделюванні міокарда, зумовленому, в тому числі, — і фактором куріння.

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки між основними показниками ЕхоКГ, запальними лейкоцитарними індексами та фактором куріння у підгрупах хворих з НС.

Показник 1	Показник 2	ІА ρ (p)	ІБ ρ (p)	ІА ρ (p)	ІБ ρ (p)
ФВ ЛШ, %	ІММЛШ, г/м ²	-0,39 (0,02)	—	-0,67 (0,0001)	—
	NT-proBNP, нг/мл	—	—	—	-0,60 (0,004)
КДР ЛШ, см	NLR	0,53 (0,001)	—	—	—
	SIRI	0,41 (0,01)	—	—	0,37 (0,04)
ТМШП ЛШ, см	інтенсивність куріння, пачко-роки	—	—	0,48 (0,009)	—
	лейкоцити, абс. (10*9/L)	—	—	0,41 (0,03)	0,50 (0,004)
	SIRI	—	—	0,50 (0,008)	—
	AISI	—	—	0,45 (0,02)	—
ПШ, см	NLR	0,37 (0,03)	—	—	—
	SII	0,43 (0,01)	—	—	—
ІММЛШ, г/м ²	інтенсивність куріння, пачко-роки	—	—	0,45 (0,01)	—
ВТС ЛШ	SIRI	—	—	0,48 (0,01)	—
	AISI	—	—	0,38 (0,05)	—
NT-proBNP, нг/мл	інтенсивність куріння, пачко-роки	0,46 (0,03)	—	0,58 (0,01)	—
	ІММЛШ, г/м ²	—	—	—	0,58 (0,006)

Примітка. У таблиці наведені лише статистично значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,05$), ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмана.

Проведений у подальшому лінійний регресійний аналіз підтвердив значущість окремих взаємозв'язків між показниками структурного ремоделювання міокарда, рівнем NT-proBNP та фактором куріння. Зокрема, встановлено статистично значущий прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та інтенсивністю куріння ($r = 0,46$; $p = 0,03$). З метою кількісної оцінки цієї залежності проведено лінійний регресійний аналіз у підгрупі хворих із PACS та курінням (IA) (рис. 5.1). Отримано рівняння регресії: $\text{NT-proBNP} = 41,47 \cdot (\text{пачко-роки}) - 179,0$. Коефіцієнт регресії був статистично значущим ($p = 0,0256$; 95% ДІ 5,64–77,30), а пояснювальна здатність моделі становила $R^2 = 0,236$. При збільшенні інтенсивності куріння на 1 пачко-рік рівень NT-proBNP у середньому зростає на 41,47 нг/мл.

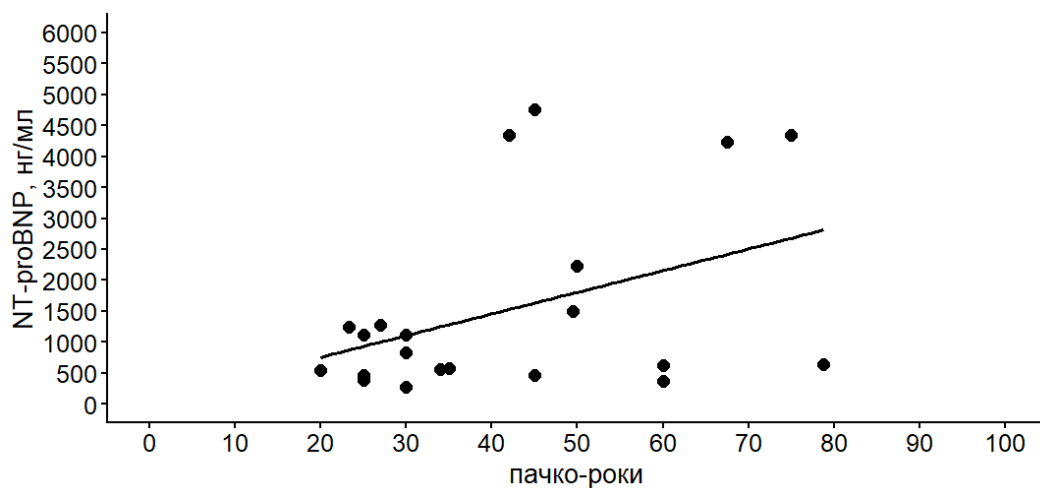


Рис. 5.1. Лінійна регресійна залежність між NT-proBNP та інтенсивністю куріння (пачко-роки) у підгрупі IA

Встановлено також статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ТМШП ЛШ та інтенсивністю куріння ($r = 0,475$; $p = 0,0093$). З метою кількісної оцінки залежності ТМШП ЛШ від індексу куріння у підгрупі ІА проведено лінійний регресійний аналіз (рис.5.2). Отримано рівняння регресії: $\text{ТМШП ЛШ} = 0,005252 \cdot (\text{пачко-роки}) + 1,057$. Коефіцієнт регресії був статистично значущим ($p = 0,0036$; 95% ДІ 0,0019–0,0086), а пояснювальна

здатність моделі становила $R^2 = 0,273$. При збільшенні інтенсивності куріння на 1 пачко-рік ТМШП ЛШ у середньому зростає на 0,0053 см.

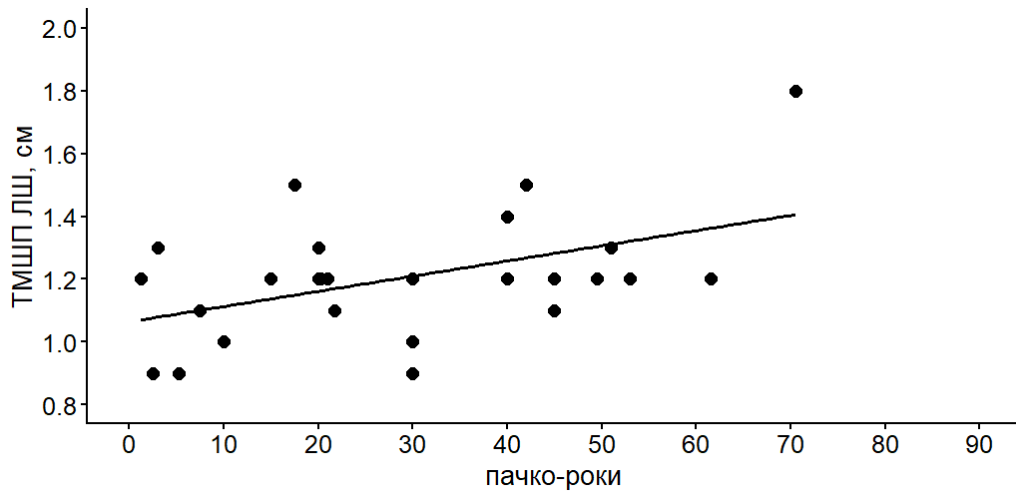


Рис. 5.2. Лінійна регресійна залежність між товщиною міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (ТМШП ЛШ) та інтенсивністю куріння (пачко-роки) у підгрупі ПА

У пацієнтів з НС та PACS виявлено статистично значущі кореляційні та регресійні зв'язки між показниками ремоделювання міокарда, рівнем NT-proBNP та інтенсивністю куріння. Таким чином, отримані результати свідчать, що PACS та куріння мають адитивний негативний вплив на структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів з НС, а формування ремоделювання серця є результатом взаємодії гемодинамічних, запальних та нейрогуморальних механізмів.

5.2. Взаємозв'язки показників метаболічного профілю, системного запалення, NT-proBNP та їх прогностичне значення у пацієнтів із НС, залежно від PACS і фактора куріння.

Для комплексної оцінки зв'язків між маркерами запалення, NT-proBNP та ехокардіографічними показниками у пацієнтів із PACS (І група) застосовували

ранговий канонічний кореляційний аналіз, який було проведено для рангів трьох біомаркерів (NT-proBNP, ФГ та NLR) та трьох ехокардіографічних показників (ІММЛШ, ФВ ЛШ, розмір ЛП). Аналіз дав три пари канонічних змінних.

Канонічний кореляційний аналіз із ранговим перетворенням даних виявив статистично значущий взаємозв'язок між лабораторними показниками та ехокардіографічними параметрами у групі PACS згідно з критерієм Лямбда–Вілкса ($R_c=0,58$; Wilks' Lambda=0,62; $F=2,98$; $p=0,003$). Подальший аналіз продемонстрував, що лише перша канонічна кореляція ($R_c=0,58$) досягала статистичної значущості та пояснювала близько 33,7% спільної варіації між наборами змінних (рис. 5.3).

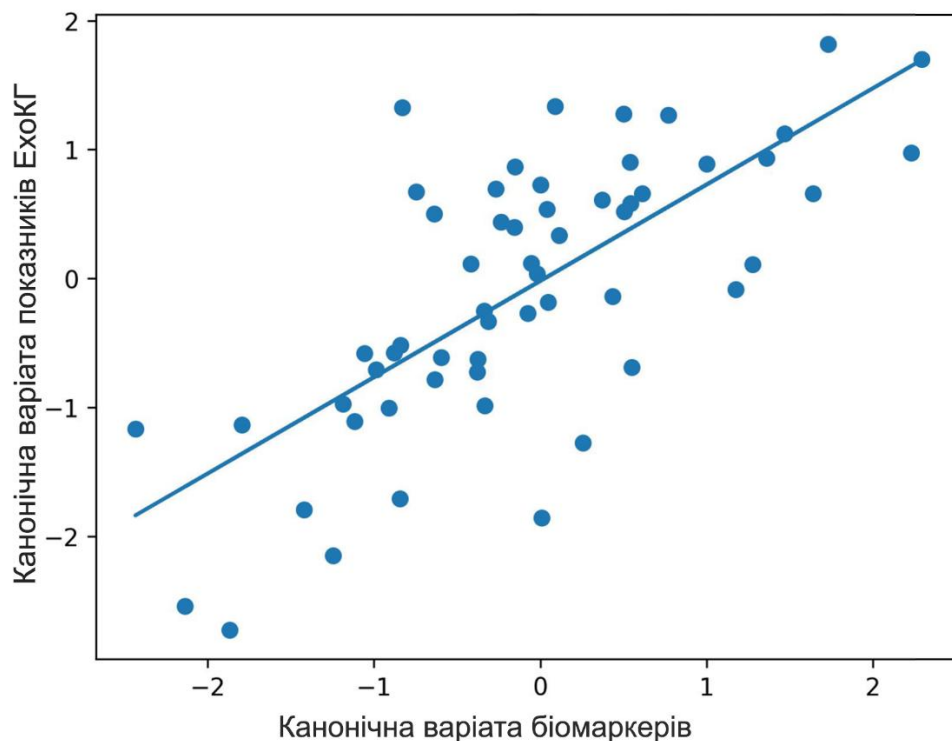


Рисунок 5.3. Графік першої пари канонічних варіат у групі PACS, що відображає взаємозв'язок між інтегральним показником біомаркерів та інтегральним ехокардіографічним показником ($R_c=0,58$)

Аналіз канонічних навантажень показав, що найбільший внесок серед лабораторних показників мав рівень NT-proBNP ($r=-0,95$), тоді як серед

ехокардіографічних параметрів — ФВ ЛШ ($r=0,82$) (таб.5.4). Інші показники мали значно менший внесок у формування канонічного зв'язку.

Таблиця 5.4.

Канонічні навантаження змінних першої канонічної функції у групі PACS, що характеризує взаємозв'язок між лабораторними показниками та ехокардіографічними параметрами.

Група змінних	Змінна	Канонічне навантаження (r)
Біомаркери	NT-proBNP	-0,95
	ФГ	-0,27
	NLR	-0,17
Параметри ЕхоКГ	ФВ ЛШ	0,82
	ІММЛШ	-0,19
	ЛП	0,21

Примітка. Канонічні навантаження (r) відображають кореляцію між вихідними змінними та відповідною канонічною варіатою.

Аналогічний аналіз було проведено у групі пацієнтів без PACS (II група) з метою оцінки особливостей взаємозв'язків між біомаркерами та ехокардіографічними показниками у цій когорті.

Канонічний кореляційний аналіз із ранговим перетворенням даних виявив помірний зв'язок між біомаркерами (NLR, ФГ, NT-proBNP) та ехокардіографічними параметрами (ІММЛШ, ЛП, ФВ ЛШ). Перша канонічна функція характеризувалася коефіцієнтом канонічної кореляції $R_c=0,56$, що відповідає приблизно 31,8% спільної варіації між наборами змінних (рис. 5.4). Проте подальша оцінка статистичної значущості за критерієм Лямбда–Вілкса продемонструвала лише тенденцію до значущості канонічного зв'язку (Wilks' $\Lambda=0,58$; $F=1,94$; $p=0,059$).

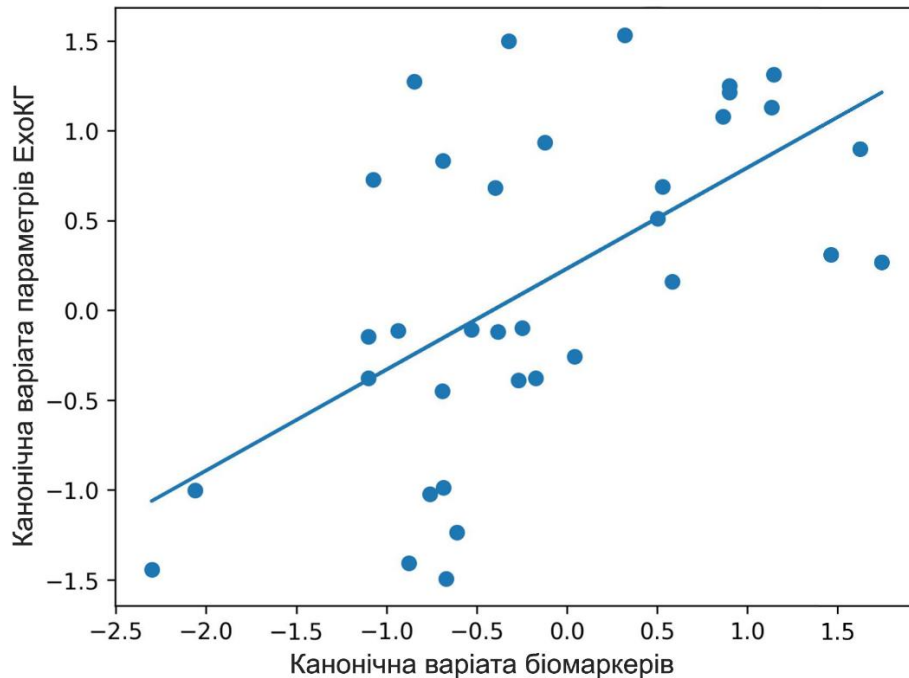


Рисунок 5.4. Графік першої пари канонічних варіат, що відображає взаємозв'язок між інтегральним показником біомаркерів та інтегральним ехокардіографічним показником у групі II ($R_c=0,56$)

Аналіз канонічних навантажень показав, що найбільший внесок у формування канонічної функції серед лабораторних показників мали рівні ФГ ($r=0,85$) та NT-proBNP ($r=0,68$), тоді як серед ехокардіографічних параметрів — ФВ ЛШ ($r=-0,94$) та ІММЛШ ($r=0,92$) (таб. 5.5).

Найбільше канонічне навантаження серед ехокардіографічних показників мала ФВ ЛШ ($r=-0,94$), що свідчить про її провідну роль у формуванні канонічного зв'язку, так, негативний знак коефіцієнта відображає обернений характер асоціації між ФВ ЛШ та рівнями біомаркерів і показниками ремоделювання міокарда.

Отримані результати свідчать, що підвищення рівнів ФГ та NT-proBNP асоціюється зі збільшенням ІММЛШ та зниженням ФВ ЛШ.

Таблиця 5.5.

Канонічні навантаження змінних першої канонічної функції, що характеризує взаємозв'язок між біомаркерами та ехокардіографічними параметрами у II групі

Група змінних	Змінна	Канонічне навантаження (r)
Біомаркери	NT-proBNP	0,68
	ФГ	0,85
	NLR	-0,33
Параметри ЕхоКГ	ФВ ЛШ	-0,94
	ІММЛШ	0,92
	ЛП	0,42

Примітка. Канонічні навантаження (r) відображають кореляцію між вихідними змінними та відповідною канонічною варіатою.

З метою виявлення відмінностей у структурі взаємозв'язків між досліджуваними показниками було проведено порівняльний аналіз результатів канонічного кореляційного аналізу між групами. В групі пацієнтів без PACS (II група) канонічна функція формувалася поєднанням запального компонента та структурного ремоделювання міокарда, тоді як у групі PACS провідну роль відігравав рівень NT-proBNP та ФВ ЛШ (рис.5.5). При цьому статистично значущий канонічний зв'язок був виявлений лише у групі із PACS ($p = 0,003$), що може свідчити про більшу роль нейрогуморальної активації у формуванні функціональних змін міокарда у цих пацієнтів. Так, у групі без PACS спостерігалася більш комплексна структура взаємозв'язків із залученням як запального компонента (ФГ), так і показників структурно-функціонального ремоделювання міокарда (ІММЛШ та ФВ ЛШ) (рис.5.5). Натомість у групі PACS домінував зв'язок між рівнем NT-proBNP та ФВ ЛШ, що свідчить про переважання нейрогуморальної активації та функціональних змін міокарда.

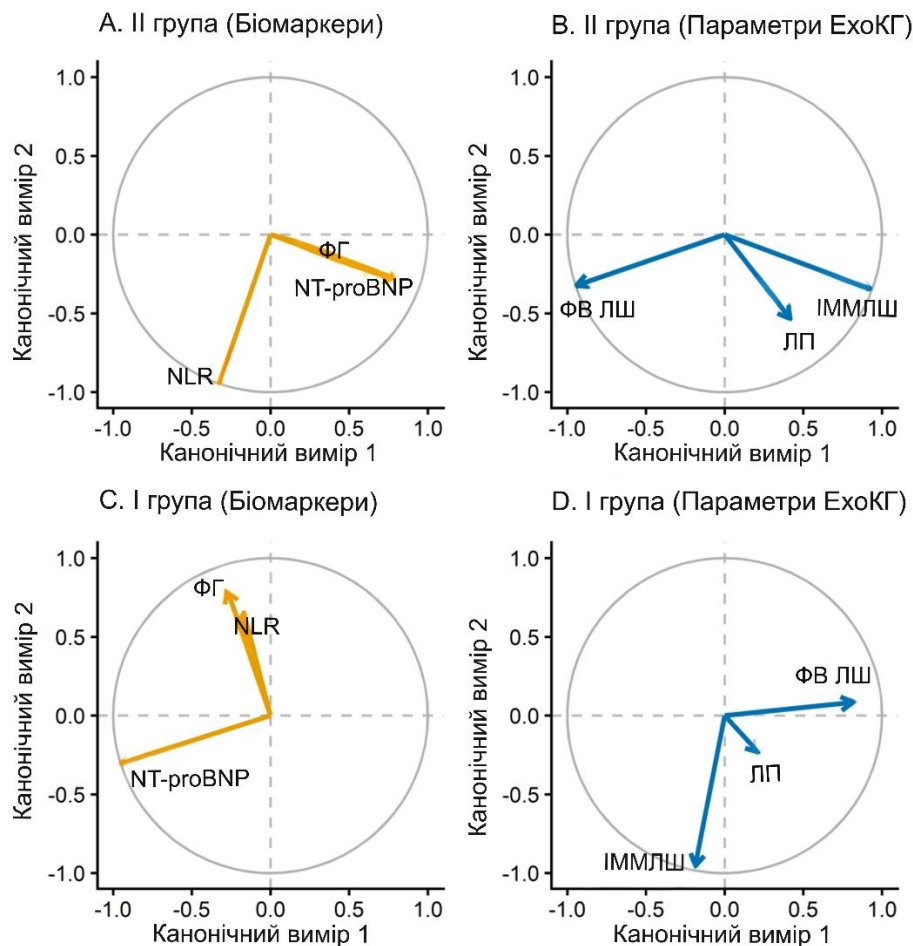


Рисунок 5.5. Структурні кореляції (канонічні навантаження) змінних перших двох канонічних функцій у I (C, D) та II (A, B) групах

Примітки. Стрілки відображають кореляцію між вихідними змінними та канонічними варіатами; довжина вектора відповідає силі зв'язку, а напрямок відповідає його знаку.

Більшість виявлених кореляцій у пацієнтів із НС та PACS мали слабку або помірну силу, що свідчить про складну та багатофакторну природу структурно-функціональних змін міокарда. При цьому характер взаємозв'язків відрізнявся між групами, що може відображати різну роль запальних, нейрогуморальних та ремоделювальних механізмів у формуванні кардіальної дисфункції.

Оскільки канонічний кореляційний аналіз дозволяє оцінити інтегральні взаємозв'язки між наборами змінних, але не визначає незалежного внеску окремих факторів, нами було проведено подальше регресійне моделювання з

метою оцінки їх прогностичної значущості окремих структурно-функціональних показників серця. Зокрема, множинний лінійний регресійний аналіз у групі пацієнтів без PACS (II) показав, що рівні NT-proBNP та ФГ були незалежними предикторами збільшення ІММЛШ. Модель пояснювала 41% варіації показника ($R=0,41$; $p<0,001$), при цьому підвищення рівня NT-proBNP та ФГ асоціювалося зі збільшенням ІММЛШ.

З метою оцінки факторів, асоційованих не лише зі структурними змінами, але й зі зниженням систолічної функції ЛШ, було проведено логістичний регресійний аналіз. У групі пацієнтів із PACS (I) подальший аналіз був зосереджений на факторах, пов'язаних зі зниженням систолічної функції, оскільки результати канонічного кореляційного аналізу продемонстрували переважний зв'язок біомаркерів із ФВ ЛШ, тоді як структурні показники мали низькі канонічні навантаження. У групі із PACS (I) логістичний регресійний аналіз продемонстрував тенденцію до підвищення ризику зниження ФВ ЛШ, при цьому як критерій систолічної дисфункції було використано значення ФВ ЛШ менше 50%. Зокрема, зі збільшенням рівня NT-proBNP спостерігалось підвищення ризику зниження ФВ ЛШ ($OR=1,61$; 95% ДІ 1,0-2,76; $p=0,05$), тоді як інші досліджувані показники не були статистично значущими предикторами.

У групі без PACS (II), на відміну від пацієнтів із PACS (I), логістичний регресійний аналіз не виявив статистично значущих незалежних предикторів зниження ФВ ЛШ, що може свідчити про менш виражений зв'язок біомаркерів із систолічною функцією у цій групі. Водночас спостерігалася тенденція до підвищення ризику при зростанні рівня ФГ ($OR=1,90$; 95% ДІ 0,89-4,47; $p=0,11$) та NT-proBNP ($OR=1,49$; 95% ДІ 0,71-3,54; $p=0,31$).

Таким чином, на відміну від групи без PACS (II), у пацієнтів із PACS (I) спостерігалася тенденція до асоціації систолічної дисфункції ЛШ з рівнем NT-proBNP. З огляду на виявлену асоціацію між рівнем NT-proBNP та ризиком зниження ФВ ЛШ за результатами логістичної регресії, було проведено ROC-аналіз з метою оцінки прогностичної здатності показника та визначення його оптимального порогового значення у групі пацієнтів з PACS. Отримані

результати продемонстрували помірну діагностичну здатність NT-proBNP щодо зниження систолічної функції ЛШ (ФВ ЛШ <50%) (AUC=0,66), при цьому оптимальний поріг становив 731,6 нг/мл із чутливістю 62,5% та специфічністю 75,8% (Рис. 5.6).

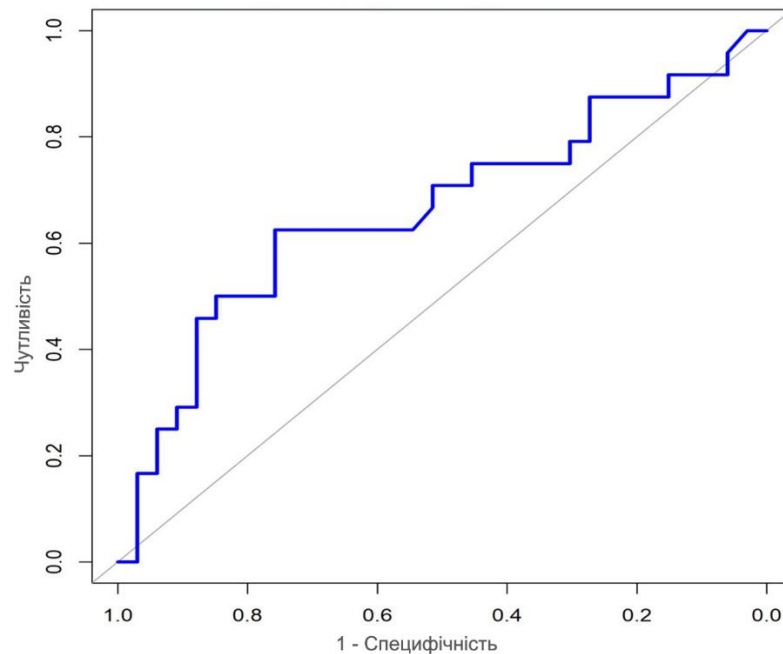


Рисунок 5.6. ROC-крива прогностичної здатності NT-proBNP щодо зниження систолічної функції ЛШ (ФВ < 50%) у групі пацієнтів із PACS

Отримані результати свідчать, що NT-proBNP є ключовим біомаркером, асоційованим із систолічною дисфункцією у пацієнтів із PACS.

Аналогічний аналіз було проведено у групі без PACS (II) для порівняння прогностичної здатності NT-proBNP між досліджуваними групами. Отримані результати продемонстрували помірну діагностичну здатність NT-proBNP щодо зниження ФВ ЛШ (< 50%) у групі без PACS (AUC=0,65), при цьому оптимальний поріг становив 525 нг/мл із чутливістю 62,5% та специфічністю 92,6% (рис. 5.7). Статистично значущих відмінностей між групами (I та II) щодо прогностичної здатності NT-proBNP не встановлено ($p = 0,93$).

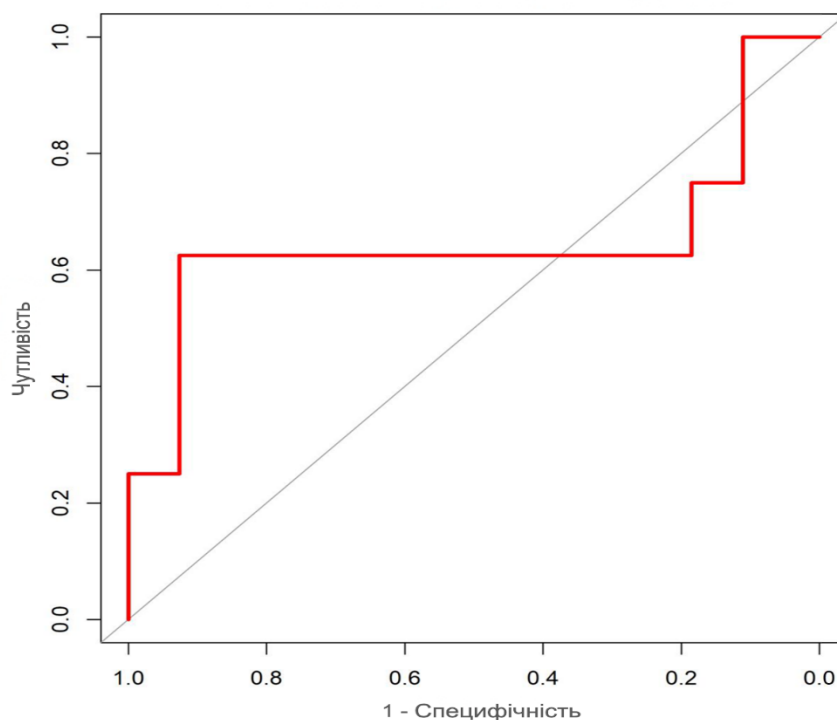


Рисунок 5.7. ROC-крива прогностичної здатності NT-proBNP щодо зниження систолічної функції ЛШ (ФВ < 50%) у групі пацієнтів без PACS

Таким чином, результати ROC-аналізу підтвердили прогностичну значущість NT-proBNP щодо зниження систолічної функції та доповнили дані регресійного аналізу. Незважаючи на подібну дискримінаційну здатність показника в обох групах, саме серед пацієнтів із PACS відзначалася більш виражена асоціація NT-proBNP із ризиком розвитку систолічної дисфункції.

Висновки. Встановлено, що у пацієнтів із НС наявність PACS асоціюється з більш вираженими структурно-функціональними змінами серця, що проявляється зниженням систолічної функції та ознаками патологічного ремоделювання міокарда. Зокрема, у пацієнтів із PACS (І група) відзначалося достовірне зниження ФВ ЛШ ($50,48 \pm 9,11\%$ проти $53,15 \pm 9,14\%$; $p < 0,05$) та збільшення розмірів ЛП ($4,09 \pm 0,42$ см проти $3,93 \pm 0,48$ см; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без PACS. Найбільш несприятливі зміни реєструвалися у підгрупі курців із PACS (IA), де ФВ ЛШ була найнижчою серед усіх підгруп ($47,14 \pm 10,54\%$), а ІММЛШ та розміри ЛП перевищували відповідні показники у

підгрупі некурців із PACS (ІБ), що підтверджує додатковий негативний вплив куріння на процеси патологічного ремоделювання міокарда. У пацієнтів без PACS (ІІ) куріння також асоціювалося з підвищенням ІММЛШ та тенденцією до збільшення товщини стінок ЛШ. Розподіл пацієнтів за типами геометрії ЛШ показав, що у пацієнтів із PACS (І) достовірно рідше реєструвалася нормальна геометрія та частіше — патологічні типи ремоделювання. Зокрема, у підгрупі ІА переважала ексцентрична гіпертрофія ЛШ (36,11%), що у 1,4 раза частіше, ніж у підгрупі ІБ (25,00%; $p < 0,05$).

Аналіз рівнів NT-proBNP показав, що у пацієнтів із PACS (І) цей показник був достовірно вищим порівняно з пацієнтами без PACS (621,8 проти 254,9 нг/мл; $p < 0,005$), причому максимальні значення реєструвалися у підгрупі курців (ІА) — 830,0 (544,0–1500,0) нг/мл, що майже втричі перевищувало рівень у некурців без PACS (ІБ). Це свідчить про більш виражену нейрогуморальну активацію та гемодинамічне навантаження на міокард при поєднанні НС з PACS і курінням.

Кореляційний аналіз продемонстрував наявність достовірних взаємозв'язків між інтенсивністю куріння та рівнями NT-proBNP ($\rho = 0,46-0,58$; $p < 0,05$), а також між показниками системного запалення (NLR, SII, SIRI, AISI) та ехокардіографічними параметрами (КДР ЛШ, ТМШП ЛШ, ПШ, ВТС ЛШ), що свідчить про участь запальних механізмів у формуванні ремоделювання міокарда. Лінійний регресійний аналіз підтвердив, що збільшення інтенсивності куріння на 1 пачко-рік асоціюється з підвищенням рівня NT-proBNP на 41,47 нг/мл ($R^2 = 0,236$; $p = 0,0256$) та збільшенням ТМШП ЛШ на 0,0053 см ($R^2 = 0,273$; $p = 0,0036$).

Канонічний кореляційний аналіз виявив статистично значущий інтегральний зв'язок між біомаркерами та ехокардіографічними показниками у пацієнтів із PACS (І) ($R_c = 0,58$; $p = 0,003$), де провідну роль відігравали рівень NT-proBNP ($r = -0,95$) та ФВ ЛШ ($r = 0,82$), що свідчить про домінування нейрогуморальних механізмів у формуванні функціональних і структурних змін міокарда.

У пацієнтів без PACS (II) канонічний зв'язок мав лише тенденцію, не досягши достовірності ($p=0,059$) і формувався за рахунок поєднання запального компоненту (ФГ) та структурних змін (ІММЛШ, ФВ ЛШ). Множинний регресійний аналіз показав, що у пацієнтів без PACS (II) рівні NT-proBNP та ФГ є незалежними предикторами підвищення ІММЛШ ($R^2=0,41$; $p<0,001$), тоді як у пацієнтів із PACS рівень NT-proBNP асоціюється з ризиком зниження ФВ ЛШ ($OR=1,61$; $p=0,05$). ROC-аналіз продемонстрував помірну прогностичну здатність NT-proBNP щодо зниження систолічної функції ($AUC=0,66$), з оптимальним пороговим значенням 731,6 нг/мл (чутливість 62,5%, специфічність 75,8%).

Таким чином, встановлено, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на структурно-функціональний стан серця у пацієнтів із НС, що проявляється більш вираженим ремоделюванням міокарда, зниженням систолічної функції та активацією нейрогуморальних механізмів, з максимальними патологічними показниками змінами у пацієнтів із PACS та курінням.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у таких наукових працях: [137-139].

РОЗДІЛ 6

**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ
НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ В ГОСПІТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ,
ЗАЛЕЖНО ВІД ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ ТА ФАКТОРУ
КУРІННЯ**

Нами проведено оцінку частоти розвитку ускладнень та аналіз ризику розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НС залежно від наявності PACS та фактора куріння.

За результатами аналізу встановлено, що частота розвитку ускладнень НС була найбільшою у підгрупі пацієнтів з PACS і з фактором куріння (IA) (таб.6.1).

Таблиця 6.1

Частота основних госпітальних ускладнень НС у хворих I та II груп,
залежно від фактора куріння

Ускладнення	IA (n = 36)	IB (n = 52)	IIA (n = 28)	IIB (n = 31)
Рецидив больового синдрому	15 (41,7%) &	15 (28,8%) #	9 (32,1%)*	3 (9,7%)
Дестабілізація контролю АТ	18 (50,0%)#*&	12 (23,1%)	6 (21,4%)	3 (9,7%)
ГСН	15 (41,7%)&	13 (25,0%)	5 (17,9%)	4 (12,9%)
Збільшення термінів госпіталізації	15 (41,7%)*&	10 (19,2%)	5 (17,9%)	5 (16,1%)
Порушення ритму серця	10 (27,8%)	9 (17,3%)	6 (21,4%)	4 (12,9%)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці між I та II, IA і IB, IIA і IIB;

$p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIA, IB та IIB;

& $p < 0,05$ — достовірність різниці між IA та IIB.

Найбільш виразні статистично значущі відмінності між підгрупами були встановлені переважно при порівнянні пацієнтів підгруп ІА та ІБ, тобто між хворими на НС з PACS та фактором куріння (ІА) і пацієнтами без PACS і без фактору куріння (ІБ). Зокрема, у підгрупі ІА достовірно частіше реєстрували рецидиви больового синдрому ($p=0,005$), дестабілізацію контролю АТ ($p < 0,001$), ГСН ($p=0,01$) та подовження термінів госпіталізації ($p=0,03$). Так, рецидив больового синдрому спостерігався у 41,7% пацієнтів підгрупи ІА, тоді як серед пацієнтів без PACS, які не курять (ІБ), його частота становила лише 9,7%.

Також відзначалася тенденція до більш високої частоти ускладнень у підгрупі ІА порівняно з підгрупою ІБ (пацієнти з PACS без фактору куріння). Так, рецидив больового синдрому спостерігався у 41,7% пацієнтів підгрупи ІА, що перевищувало відповідний показник у підгрупі ІБ (28,8%) та більш суттєво — у підгрупі ІБ (9,7%). Частота дестабілізації контролю АТ у підгрупі ІА становила 50,0%, тоді як у підгрупі ІБ — 23,1%, а у підгрупі ІБ — лише 9,7%. Аналогічна тенденція відзначалася і для інших ускладнень. Зокрема, частота дестабілізації контролю АТ в підгрупі ІА становила 50,0%, що суттєво перевищувало відповідні показники у підгрупах ІБ (23,1%), ІА (21,4%) та ІБ (9,7%). Ознаки ГСН також частіше спостерігалися у пацієнтів підгрупи ІА (41,7%) порівняно з іншими підгрупами. Подібна закономірність виявлена і щодо збільшення тривалості госпіталізації: у підгрупі ІА цей показник становив 41,7%, тоді як у підгрупах ІБ, ІА та ІБ — 19,2%, 17,9% та 16,1% відповідно. Порушення ритму серця також частіше реєструвалися серед пацієнтів підгрупи ІА (27,8%) у порівнянні з іншими підгрупами. Отримані дані свідчать про більш несприятливий перебіг НС у пацієнтів із поєднанням PACS та фактора куріння.

Аналіз відношення шансів (OR) розвитку госпітальних ускладнень показав, що у пацієнтів підгрупи ІА (з PACS та фактором куріння) спостерігається суттєво вищий ризик виникнення більшості ускладнень порівняно з підгрупою ІБ (без PACS та без фактору куріння) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Прогнозування ризиків виникнення основних госпітальних ускладнень
НС у хворих I та II груп, залежно від фактора куріння

Ускладнення	IA vs IIA	IB vs IIB	IA vs IB	IIA vs IIB	IA vs IIB
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Рецидив больового синдрому	1,5 (0,48-4,87)	3,73 (1,03- 22,04)*	1,75 (0,65-4,73)	4,31 (1,34- 27,95) *	6,94 (1,88-25,6) *
Дестабілізація контролю АТ	3,59 (1,08- 13,51)*	2,77 (0,66- 16,69)	3,28 (1,21- 9,26)*	2,51 (0,47- 17,25)	8,33 (2,26- 30,7)*
ГСН	3,23 (0,91- 13,39)	2,23 (0,6-10,41)	2,12 (0,78-5,9)	1,46 (0,38-8,27)	4,71 (1,33- 16,6)*
Збільшення термінів госпіталізації	3,23 (0,91- 13,39)	1,23 (0,34-5,14)	2,96 (1,04- 8,78)*	1,13 (0,23-5,59)	3,75 (1,11-12,6) *
Порушення ритму серця	1,40 (0,39-5,5)	1,41 (0,35-6,88)	1,82 (0,58-5,83)	1,82 (0,38-9,94)	2,78 (0,79-9,73)

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність відношення шансів між підгрупами

Зокрема, ризик розвитку рецидиву больового синдрому у пацієнтів підгрупи IA був у 6,94 разів вищим, ніж у підгрупі IB (OR=6,94; 95% ДІ 1,88-25,6; $p=0,005$). Найбільш виражене зростання ризику спостерігалось для дестабілізації контролю АТ: OR становило 8,33 (95% ДІ 2,26-30,7; $p < 0,001$) при порівнянні IA з IIB та 3,28 (95% ДІ 1,21-9,26; $p < 0,05$) при порівнянні IA з IB. Також у підгрупі IA достовірно частіше розвивалася ГСН: ризик її виникнення був у 4,71 разів вищим порівняно з підгрупою IIB (OR = 4,71; 95% ДІ 1,33-16,6; $p=0,01$).

Ймовірність подовження термінів госпіталізації у пацієнтів підгрупи IA також була достовірно вищою та перевищувала аналогічний показник у підгрупі

ПБ у 3,75 разів (OR=3,75; 95% ДІ 1,11-12,6; p=0,03), при порівнянні з групою ІБ в 2,96 разів (95% ДІ 1,04-8,78; p <0,05).

Водночас для порушень ритму серця статистично значущих відмінностей між підгрупами не встановлено. Незважаючи на вищу частоту аритмій у підгрупі ІА, відношення шансів не досягало рівня статистичної значущості (OR = 2,78; 95% ДІ 0,79–9,73; p = 0,23).

Сукупний аналіз частоти будь-якого госпітального ускладнення показав, що їх розвиток значно частіше спостерігався у пацієнтів підгрупи ІА. Зокрема, у цій підгрупі ускладнення виникли у 75,0% пацієнтів, тоді як у підгрупі ПБ — лише у 22,6% (таб.6.3).

Таблиця 6.3.

Загальний ризик розвитку (будь-якого) ускладнення у підгрупах

Підгрупа	Частота усіх ускладень	OR vs ПБ	СІ	p-value
ІА	27 (75%)	9,85	2,94-37,49	0,0002
ІБ	20 (38,5%)	2,12	0,71-6,95	0,15
ПА	11 (39,3%)	2,19	0,62-8,17	0,26
ПБ	7 (22,6%)	1,0	група порівняння	

Примітка. Групою порівняння вважали ПБ, для якої OR прийнято за 1,0.

Відношення шансів розвитку будь-якого ускладнення у пацієнтів підгрупи ІА було у 9,85 раза вищим порівняно з підгрупою ПБ (OR = 9,85; 95% ДІ 2,94–37,49; p = 0,0002) (рис. 6.1).

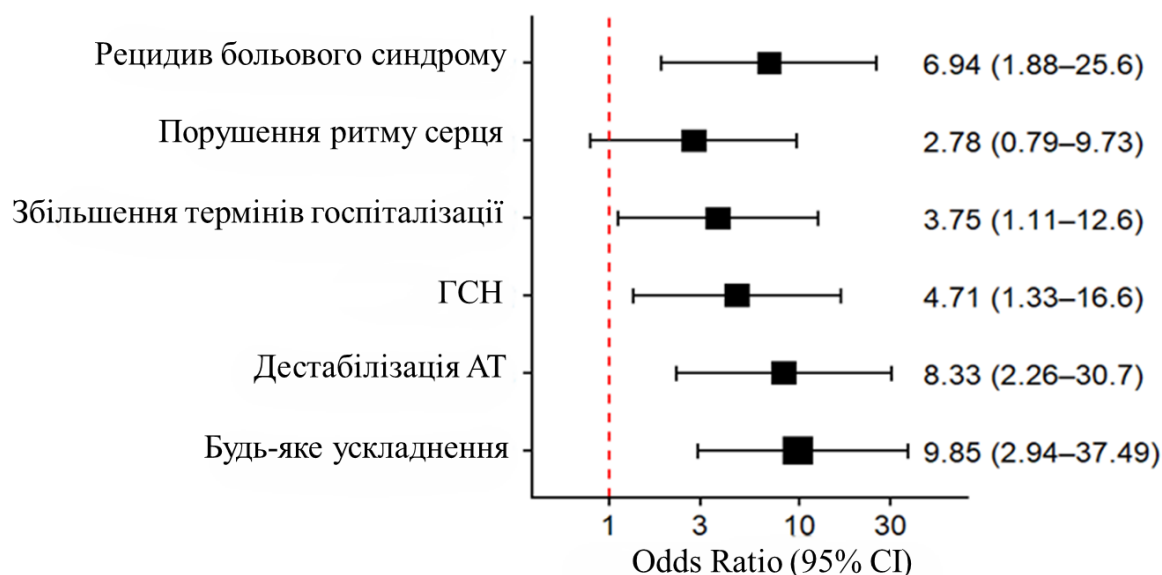


Рисунок 6.1. Відношення шансів (OR) розвитку госпітальних ускладнень у пацієнтів підгрупи ІА порівняно з підгрупою ІБ

Примітка. Наведено значення OR та 95% довірчі інтервали для окремих ускладнень і сумарного ризику розвитку будь-якого ускладнення.

Отримані результати свідчать про те, що поєднання PACS та активного куріння асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку основних серцево-судинних ускладнень у госпітальному періоді НС. Найвищий ризик розвитку госпітальних ускладнень спостерігався у пацієнтів із поєднанням PACS та куріння (підгрупа ІА). У цій підгрупі відзначено достовірно вищу частоту основних ускладнень, зокрема рецидиву больового синдрому, дестабілізації контролю АТ, ГСН та подовження термінів госпіталізації, що підтверджувалося також підвищеними значеннями OR порівняно з підгрупою ІБ.

З метою виявлення незалежних предикторів розвитку серцево-судинних ускладнень було проведено мультифакторний логістичний регресійний аналіз із включенням клінічних (наявність PACS, фактору куріння та їх взаємодія), лабораторних (СРБ, NT-proBNP) показників та характеристик куріння (інтенсивність куріння у пачко-роках) (табл.6.4).

Таблиця 6.4

Мультифакторний логістичний регресійний аналіз у пацієнтів з НС та PACS, залежно від фактору куріння

Показник	OR	CI	p-value
PACS	2,85	1,14 – 7,39	0,03
Фактор куріння	8,22	1,84 – 43,85	0,008
Інтенсивність куріння, пачко-роки	1,96	1,10–3,20	0,02
СРБ	1,17	0,88 – 1,63	0,31
NT-proBNP	1,22	1,08 – 1,84	0,04
ІМТ	1,08	0,86 – 1,35	0,51
ІММЛШ	0,99	0,95 – 1,02	0,42
Взаємодія PACS+фактор куріння	41,44	1,6 – 248,98	0,03

До моделі було включено наявність PACS, фактор куріння, інтенсивність куріння (пачко-роки), рівень СРБ, рівень NT-proBNP, ІМТ та ІММЛШ. Згідно проведеного аналізу статистично значущим виявився ефект взаємодії між PACS та курінням (OR=41,44; 95% ДІ 1,6-248,98; p=0,03), що свідчить про можливий синергічний вплив цих факторів на ризик розвитку ускладнень. Також, за результатами аналізу встановлено, що наявність PACS є незалежним предиктором розвитку ускладнень (OR=2,85; 95% ДІ 1,14-7,39; p=0,03). Куріння також продемонструвало значущий вплив на ризик ускладнень, збільшуючи його більш ніж у 8 разів (OR=8,22; 95% ДІ 1,84-43,85; p=0,008). Крім того, статистично значущим фактором виявилася інтенсивність куріння, виражена у пачко-роках (OR=1,96; 95% ДІ 1,10-3,20; p=0,02).

Мультифакторний логістичний регресійний аналіз дозволив встановити незалежний вплив досліджуваних факторів на ризик розвитку ускладнень. Зокрема, наявність PACS та статус куріння були статистично значущими предикторами несприятливих госпітальних ускладнень, а їх поєднання

супроводжувалося найбільш вираженим зростанням ризику, що вказує на їх взаємопосилювальний вплив на формування ускладненого перебігу НС.

З огляду на виявлену асоціацію між клінічними та лабораторними предикторами (PACS, куріння та NT-proBNP) і ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу, було проведено ROC-аналіз з метою оцінки дискримінаційної здатності побудованих моделей для прогнозування окремих ускладнень (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Дискримінаційна здатність мультифакторних моделей прогнозування серцево-судинних ускладнень (ROC-аналіз).

Ускладнення	AUC	CI
Рецидив больового синдрому	0,780	0,617 – 0,943
Дестабілізація АТ	0,659	0,479 – 0,840
ГСН	0,687	0,513 – 0,861
Збільшення термінів госпіталізації	0,594	0,416 – 0,773
Порушення ритму серця	0,732	0,555 – 0,909

ROC-аналіз дозволив оцінити ефективність моделей у розмежуванні пацієнтів із високим та низьким ризиком розвитку ускладнень. Отримані результати продемонстрували помірну прогностичну здатність моделей прогнозування більшості досліджуваних серцево-судинних ускладнень.

Найвищу дискримінаційну здатність продемонструвала модель прогнозування рецидиву больового синдрому (AUC=0,780; 95% ДІ 0,617-0,943), що свідчить про достатню здатність моделі коректно ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку цього ускладнення (рис.6.2).

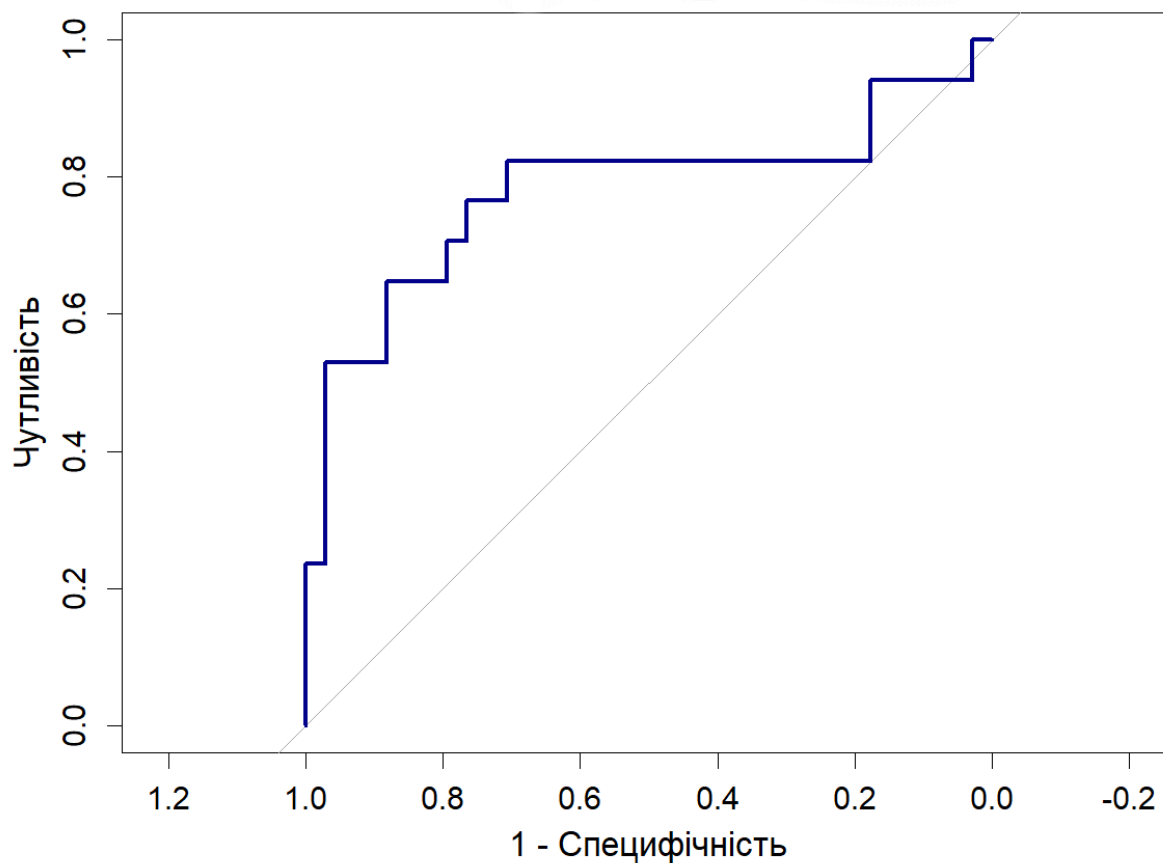


Рисунок 6.2. ROC-крива прогностичної здатності мультифакторної моделі щодо розвитку рецидиву больового синдрому

Аналогічно, модель прогнозування порушень ритму серця продемонструвала добру дискримінаційну здатність ($AUC=0,732$; 95% ДІ 0,555-0,909), що підкреслює значущість включених клінічних і лабораторних предикторів у формуванні ризику аритмій (рис. 6.3).

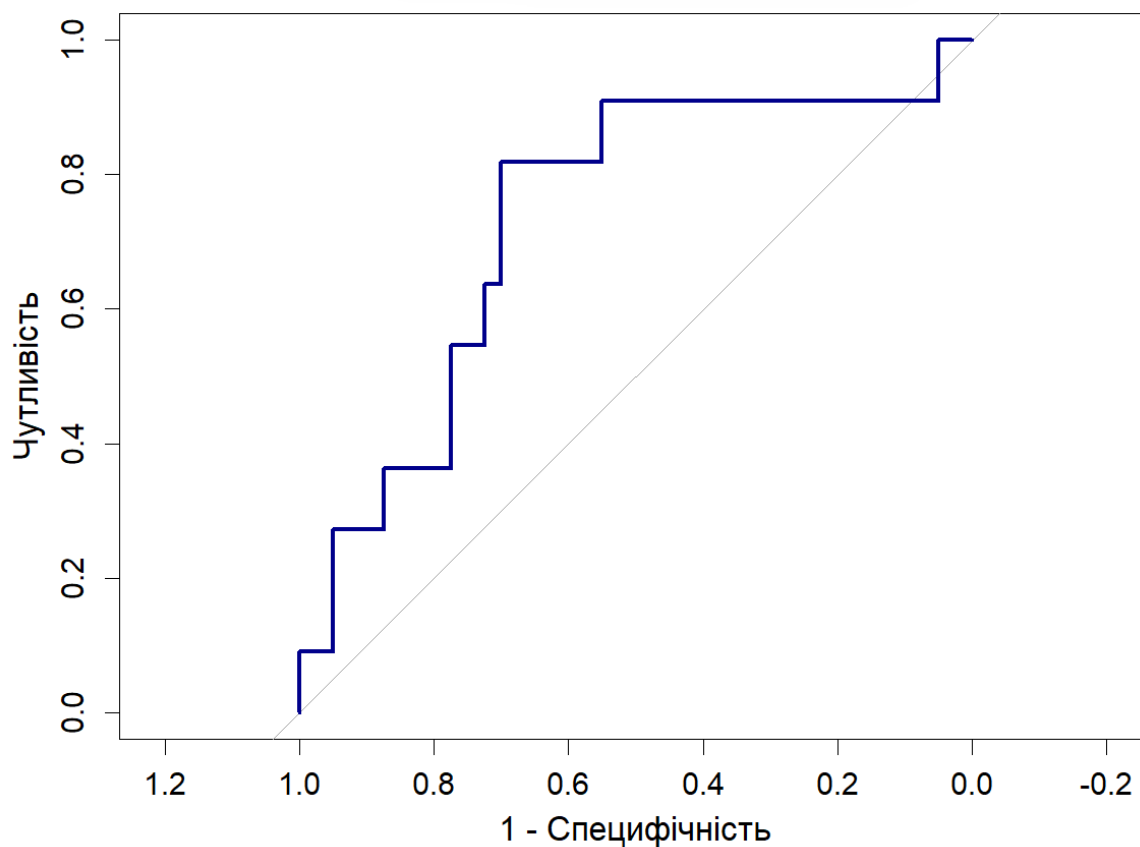


Рисунок 6.3. ROC-крива прогностичної здатності мультифакторної моделі щодо розвитку порушень ритму серця

Для прогнозування ГСН побудована ROC-крива характеризувалася площею під кривою (AUC) 0,687 (95% ДІ 0,513-0,861). Отримані значення свідчать про помірний рівень дискримінаційної здатності моделі, що вказує на її обмежену, але клінічно значущу прогностичну цінність (рис.6.4).

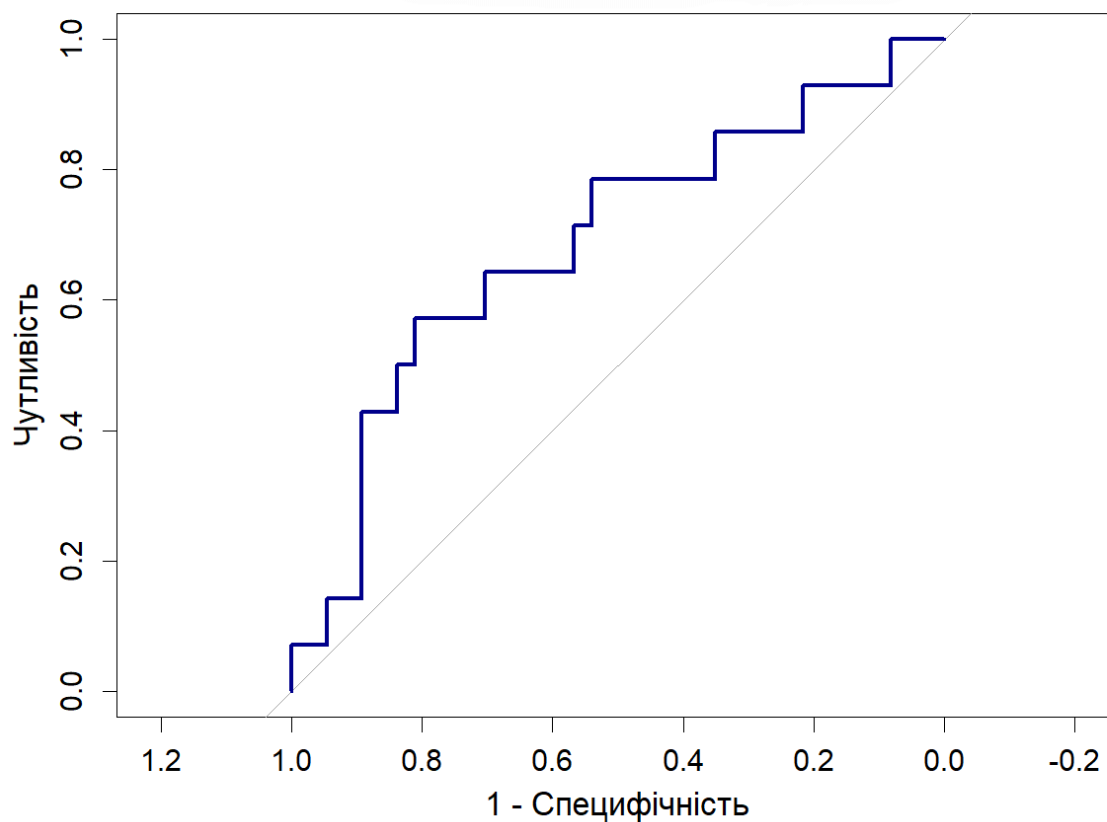


Рисунок 6.4. ROC-крива прогностичної здатності мультифакторної моделі щодо розвитку ГСН

Модель прогнозування виникнення дестабілізації контролю АТ також продемонструвала помірну дискримінаційну здатність ($AUC=0,659$; 95% ДІ 0,479-0,840), що відображає багатофакторний характер формування цього ускладнення (рис. 6.5).

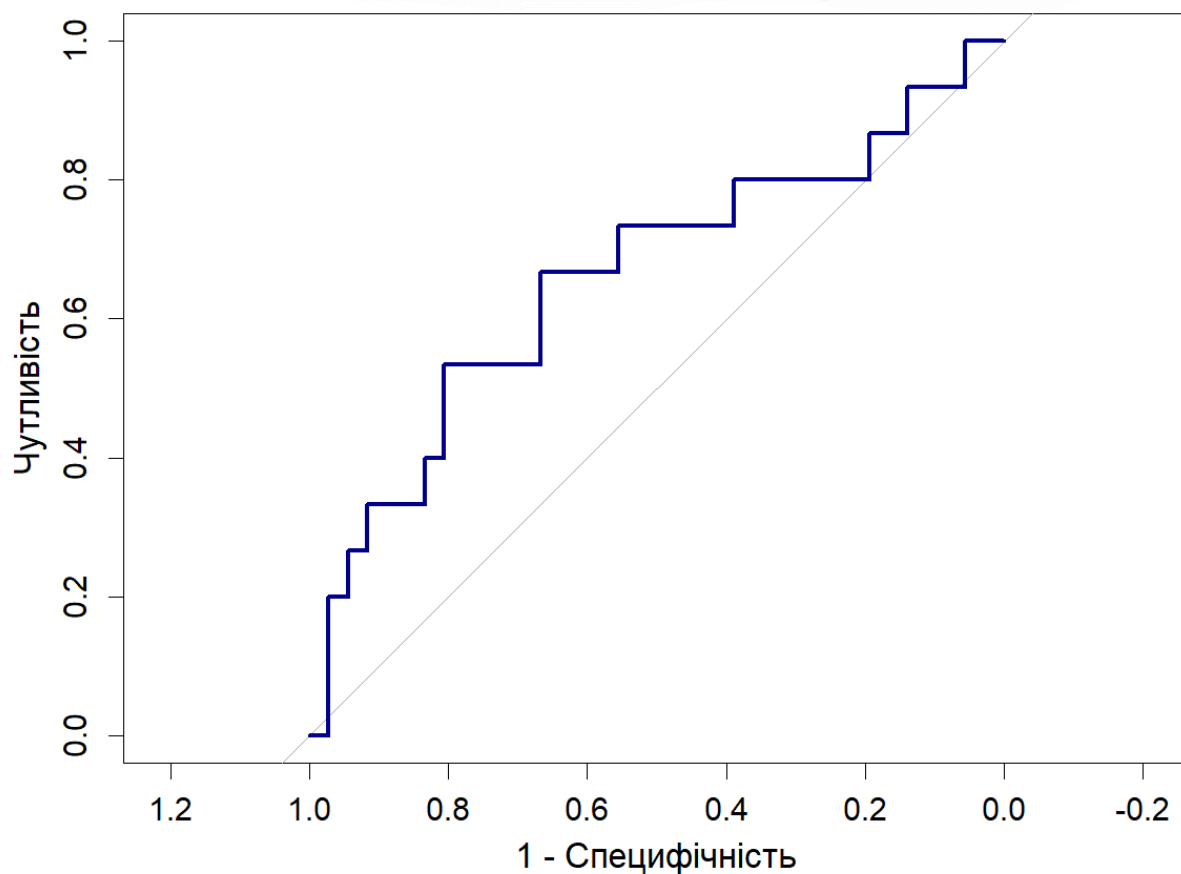


Рисунок 6.5. ROC-крива прогностичної здатності мультифакторної моделі щодо розвитку дестабілізації контролю АТ

Найнижчу дискримінаційну здатність серед побудованих моделей продемонструвала модель прогнозування подовження термінів госпіталізації (AUC=0,594; 95% ДІ 0,416-0,773) (рис.6.6).

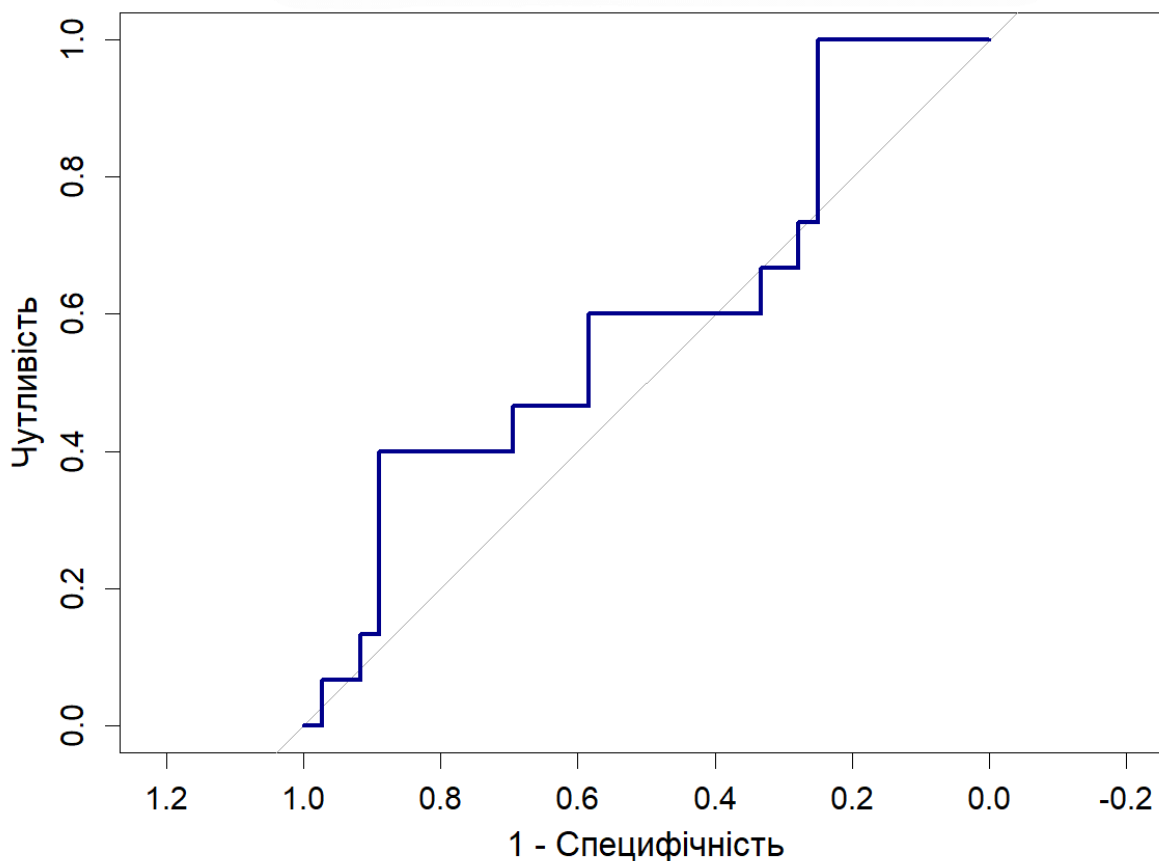


Рисунок 6.6. ROC-крива прогностичної здатності мультифакторної моделі щодо подовження термінів госпіталізації

Результати ROC-аналізу підтвердили прогностичну цінність мультифакторних моделей, які включають клінічні (PACS, куріння) та нейрогуморальні (NT-proBNP) показники. Найвищу дискримінаційну здатність продемонструвала модель прогнозування рецидиву больового синдрому, тоді як для інших ускладнень характерна помірна прогностична точність.

Висновки. Встановлено, що у пацієнтів із НС наявність PACS та фактору куріння асоціюються зі значним підвищенням частоти розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень, причому найбільш несприятливий перебіг відзначається при їх поєднанні. Зокрема, у підгрупі курців із PACS (IA) достовірно частіше реєструвалися рецидиви больового синдрому (41,7% проти 9,7%), дестабілізація контролю АТ (50,0% проти 9,7%), ГСН (41,7% проти 12,9%) та подовження термінів госпіталізації (41,7% проти 16,1%) порівняно з

підгрупою ІБ ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція відзначалася і при порівнянні з підгрупою ІА, що свідчить про додатковий несприятливий вплив куріння, особливо за наявності PACS (ІА). Аналіз відношення шансів показав, що у пацієнтів підгрупи ІА ризик розвитку рецидиву больового синдрому був у 6,94 разів вищим ($OR=6,94$; $p=0,005$), дестабілізації контролю АТ — у 8,33 рази ($OR=8,33$; $p < 0,001$), ГСН — у 4,71 разів ($OR=4,71$; $p=0,01$), а подовження госпіталізації — у 3,75 рази ($OR=3,75$; $p=0,03$) порівняно з підгрупою ІБ.

Мультифакторний логістичний регресійний аналіз встановив, що незалежними предикторами розвитку госпітальних ускладнень є наявність PACS ($OR=2,85$; $p=0,03$), статус куріння ($OR=8,22$; $p=0,008$), інтенсивність куріння ($OR=1,96$; $p=0,02$) та рівень NT-proBNP ($OR=1,22$; $p=0,04$). Подальший ROC-аналіз показав, що побудовані мультифакторні моделі прогнозування мають помірну прогностичну здатність ($AUC=0,594-0,780$). Найвищу точність продемонструвала модель прогнозування рецидиву больового синдрому ($AUC=0,780$), тоді як для порушень ритму серця ($AUC=0,732$), ГСН ($AUC=0,687$) та дестабілізації контролю АТ ($AUC=0,659$) характерна помірна дискримінаційна здатність.

Таким чином, встановлено, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на ризик розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із НС, що проявляється значним зростанням частоти ускладнень та підвищенням ризику їх розвитку.

Результати дослідження, подані у цьому розділі, опубліковані у таких наукових працях: [140-142].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

З метою комплексного аналізу отриманих результатів та узагальнення встановлених закономірностей нами проведено дослідження особливостей клінічного перебігу НС, оцінки показників системного запалення, метаболічного профілю, параметрів ДМАТ, структурно-функціонального стану серця, а також ризику розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень залежно від наявності PACS і фактора куріння. У дослідження було включено 147 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу НС, розподілених на групи та підгрупи залежно від наявності PACS і статусу куріння.

Аналіз вихідних клініко-демографічних характеристик не виявив статистично значущих відмінностей між сформованими групами та підгрупами ($p > 0,05$), що свідчить про їхню порівнянність. Серед обстежених пацієнтів переважали особи старшого віку та чоловічої статі, що узгоджується з сучасними епідеміологічними даними щодо більшої поширеності ІХС та ГКС у цій категорії пацієнтів. Розподіл основних факторів ризику, супутньої патології та клінічних характеристик також був подібним між групами.

У доступній сучасній науковій літературі накопичуються дані щодо порушень метаболічного профілю у пацієнтів після перенесеного COVID-19, однак вплив поєднання PACS та куріння залишається недостатньо вивченим. За даними одного з досліджень [143], у пацієнтів після COVID-19 рівень тригліцеридів був вищим у середньому на 15–20%, а рівень ЛПВЩ — нижчим на 10–15% порівняно з контрольною групою, що свідчить про формування атерогенного ліпідного профілю.

У нашому дослідженні встановлено, що у пацієнтів із PACS рівень ЗХС був вищим на 10,0%, а ТГ — на 12,9% порівняно з пацієнтами без PACS ($p < 0,05$), що узгоджується з наведеними даними та підтверджує прогресування метаболічних порушень після перенесеної інфекції.

Особливу увагу привертає вплив куріння. У одному із сучасних досліджень показано, що у курців рівень ХС ЛПВЩ у середньому на 12–15% нижчий, а рівень ТГ — на 20–30% вищий порівняно з некурцями. У нашому дослідженні аналогічна тенденція спостерігалася як у пацієнтів із PACS, так і без нього. Зокрема, у підгрупі курців із PACS (IA) рівень ХС ЛПВЩ був на 13,0% нижчим, ніж у некурців ($p < 0,01$), а рівень ТГ досягав 2,08 ммоль/л проти 1,71 ммоль/л у некурців [144].

Найбільш несприятливі зміни метаболічного профілю спостерігалися саме у підгрупі хворих на НС курців із PACS (IA). У цій підгрупі рівень Інд.А був вищим на 39,5%, НbA1c — на 12,7%, а рівень СРБ — більш ніж у 2,7 раза порівняно з некурцями з PACS ($p < 0,001$). Подібні результати отримані у ще одному з найновіших досліджень [6], де у пацієнтів після COVID-19 ризик розвитку серцево-судинних ускладнень був підвищений на 55%, який автори пов'язують із персистуючим системним запаленням.

У кількох інших дослідженнях, присвячених вивченню вуглеводного обміну, встановлено, що після COVID-19 середній рівень НbA1c підвищувався на 0,3–0,6%, а частота нововиявленого ЦД становила 14–20% [145, 146]. У нашому дослідженні в підгрупі курців із PACS середній рівень НbA1c становив 7,1%, що на 12,7% перевищувало відповідний показник у некурців (6,3%), що може свідчити про більш виражені порушення глікемічного контролю при поєднанні цих факторів.

Аналіз пацієнтів без PACS також продемонстрував негативний вплив куріння. Так, у підгрупі ПА рівень ЗХС був вищим на 28,3%, а ХС ЛПНЩ — на 22,1% порівняно з некурцями ($p < 0,05$), що узгоджується з даними літератури щодо проатерогенного впливу куріння.

З іншого боку, за результатами метааналізу щодо впливу куріння на перебіг інфекції COVID-19 встановлено, що воно підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19 на 40–80%, що частково пояснюється активацією системного запалення [147]. У нашому дослідженні ця асоціація підтверджується значно

вищими рівнями СРБ у курців незалежно від наявності PACS, із максимальними значеннями у підгрупі IA (8,2 мг/л проти 3,02 мг/л; $p < 0,001$).

Результати двофакторного дисперсійного аналізу показали, що куріння мало незалежний вплив на рівні ЗХС ($p = 0,001$), Інд.А ($p = 0,0008$) та СРБ ($p < 0,001$), тоді як PACS асоціювався з підвищенням ТГ ($p = 0,01$). Водночас встановлено статистично значущу взаємодію між цими факторами щодо рівнів ХС ЛПВЩ ($p = 0,01$), HbA1c ($p = 0,03$) та СРБ ($p = 0,05$), що свідчить про їх синергічний вплив.

Кореляційний аналіз підтвердив дозозалежний характер впливу куріння: встановлено прямий зв'язок між стажем куріння та рівнем СРБ ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$), а також зворотний зв'язок між інтенсивністю куріння та рівнем ХС ЛПВЩ (ρ до $-0,69$; $p < 0,001$). Подібні результати наведені у дослідженні Zhao Q. et al. (2020), де коефіцієнт кореляції між інтенсивністю куріння та рівнем СРБ становив $r = 0,52$ ($p < 0,001$) [148].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що PACS та куріння чинять як незалежний, так і взаємопідсилюючий вплив на метаболічний профіль у пацієнтів із НС. Найбільш виражені зміни спостерігаються при поєднанні цих факторів і проявляються атерогенною ДЛП, порушенням вуглеводного обміну та активацією системного запалення, що може зумовлювати підвищений ризик серцево-судинних ускладнень.

Подальший аналіз було спрямовано на оцінку ролі системного запалення як одного з ключових патофізіологічних механізмів прогресування серцево-судинної патології у пацієнтів із НС, особливо в умовах PACS та впливу куріння.

У доступній фаховій літературі недостатньо інформації щодо результатів дослідження динаміки запальних лейкоцитарних маркерів крові у пацієнтів із PACS, особливо при одночасному врахуванні фактору куріння. В одному з подібних досліджень його автори вивчали прогностичне значення п'яти запальних лімфоцитарних маркерів (PLR, NLR, MLR, SII, SIRI), як маркерів ризику виникнення основних великих небажаних серцево-судинних подій (MACE), а саме — смерті від усіх причин, нефатального інфаркту міокарда та

нефатального ішемічного інсульту в 1701 пацієнта з ГКС [126]. Запальні маркери були стратифіковані за оптимальним граничним значенням ($PLR \geq 139,89$, $NLR \geq 2,83$, $MLR \geq 0,24$, $SII \geq 580,86$, $SIRI \geq 1,13$). Впродовж 30-місячного періоду спостереження зареєстровано 107 випадків великих небажаних серцево-судинних подій (MACE), що становило 6,3 %. При цьому незалежними предикторами розвитку MACE виявилися підвищені середні рівні запальних лейкоцитарних маркерів, із найвищою достовірністю для індексу SIRI ($p < 0,001$).

У нашому дослідженні було встановлено, що пацієнти з НС підгрупи IA, тобто курці з PACS, мали достовірно найвищі рівні показників NLR, PLR, MLR, SII та SIRI ($p < 0,05$) порівняно з іншими підгрупами, що може свідчити про виражене системне запалення внаслідок поєданого негативного впливу куріння та PACS, а також - найвищий ризик СС-ускладнень.

У кількох інших дослідженнях, присвячених вивченню динаміки нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, було доведено, що підвищений рівень NLR є незалежним предиктором тяжкості ІХС і тотальної оклюзії коронарних артерій із розвитком ІМ [149-151]. За даними мета-аналізу [51], цей показник незалежно асоціюється зі смертністю при COVID-19 та є самостійним фактором ризику його тяжкого перебігу [152]. Зокрема, у більшості пацієнтів у гострій фазі COVID-19 рівень NLR перевищував 2,97 [153].

В одному з найновіших досліджень серед осіб, які перенесли COVID-19 і надалі проходили реваскуляризацію, середній рівень NLR становив 2,68. Цей показник був достовірно прямо пов'язаний з такими біохімічними маркерами, як тропонін, D-димер, СРБ, креатинін, АЛТ і АСТ, а також із клінічними наслідками, включно з розвитком ІМ та зниженням ФВ ЛШ [154]. Проте ці дослідження не включали вивчення впливу фактору куріння. У проведеному нами дослідженні в підгрупі курців із PACS середній рівень NLR становив $3,47 \pm 0,85$, що на 26–50 % достовірно перевищувало відповідні показники в інших підгрупах.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що середній рівень SIRI у групі пацієнтів із PACS був достовірно вищим на 40,1–60,8 % у підгрупі курців (IA) та на 26,45–33,88 % у підгрупі некурців (IB), порівняно з підгрупами

пацієнтів без PACS. За окремими даними літератури підвищені рівні SII та SIRI реєструються у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та ревматоїдним артритом. Водночас, декілька досліджень демонструють, що показник SIRI є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у пацієнтів із ГКС [155-157], що узгоджується з отриманими нами результатами.

У одному із найновіших досліджень, до якого було залучено 1422 пацієнти з ішемією без обструкції коронарних артерій (INOCA), у 89 з них виявлено синдром сповільненого коронарного кровотоку (SCFP). У цій когорті середній рівень SIRI був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ($2,3 \pm 1,3$ проти $1,8 \pm 1,3$; $p = 0,002$). Зростання рівня SIRI корелювало з підвищеним ризиком розвитку ІМ, наявністю множинних факторів ризику, таких як куріння та ЦД, а також із більшою кількістю уражених коронарних артерій із виявленим SCFP [158]. Ще одне дослідження [159], в якому взяли участь 1044 пацієнти з ГІМ (середній вік - $64,05 \pm 11,62$ року), провели порівняння даних ЕхоКГ, залежно від рівня AISI: I група $\leq 416,15$ та II група $\geq 416,16$. У пацієнтів II групи середній показник ФВ ЛШ становив $53,61 \pm 11,07$ %, що було статистично достовірно нижчим, порівняно з I групою ($56,87 \pm 10,95$ %, $p < 0,001$). Одновимірний аналіз у цьому дослідженні демонстрував вищі рівні середньої кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та тромбоцитів ($p < 0,05$) у пацієнтів із вищим AISI. Також у групі з вищим AISI спостерігали достовірно вищі рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ. Результати дослідження свідчать про суттєвий зв'язок між підвищеним рівнем AISI та частішим виникненням великих небажаних серцево-судинних подій (MACE), фібриляції передсердь, а також про підвищений ризик смертності від усіх причин. При цьому всі відмінності мали статистичну значущість. Отримані нами дані узгоджуються із зазначеними результатами: у підгрупі (IA) курців із PACS медіанне значення AISI становило $307,21 (194,43-489,38) \times 10^9/L$, що було на $38,27-62,7$ % вищим, порівняно з відповідними підгрупами без зазначених факторів ризику.

Отримані результати підтверджують несприятливий вплив куріння та PACS на гематологічні показники, зокрема на лейкоцитарні маркери запалення.

Це підкреслює необхідність відмови від куріння, як одного з ключових заходів профілактики серцево-судинних ускладнень.

Наше дослідження доповнює сучасні наукові дані, які свідчать, що COVID-19, зокрема PACS, а також куріння, — сприяють істотній активації запальних процесів, але особливо небезпечним є їх поєднання. При аналізі гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із НС нами встановлено, що найвиразніші зміни цих показників реєструються саме у хворих, які мають поєднання цих двох факторів ризику.

Враховуючи встановлені метаболічні та запальні зміни, доцільним є подальший аналіз параметрів гемодинаміки, зокрема показників ДМАТ.

Отримані нами результати, що вказують на вищі середньодобові, денні, нічні САТ та ДАТ та підвищені ІЧ гіпертензії у пацієнтів із PACS, особливо у курців, загалом узгоджуються з даними сучасної літератури, які свідчать про істотно підвищений довгостроковий кардіоваскулярний ризик після SARS-CoV-2. Зокрема, великі когортні дослідження показали збільшення частоти серцево-судинних подій та підвищеного АТ в пост-COVID-19 популяціях [6].

У кількох інших дослідженнях, присвячених вивченню особливостей 24-годинного амбулаторного моніторингу (АВРМ), також вказується на патологічні зміни профілів АТ після перенесеного COVID-19. У деяких дослідженнях виявляли підвищення добових та нічних показників АТ у віддалений період, що узгоджується з результатами нашого спостереження. У одному із найновіших досліджень LOCHINVAR, до якого було залучено 97 пацієнтів без АГ, через 12 місяців зафіксовано підвищення САТ та ДАТ в середньому на 4,6/4,5 мм рт. ст. у осіб з COVID-19, порівняно з групою пацієнтів без COVID-19 [161]. Отримані нами дані узгоджуються із зазначеними результатами: у групі пацієнтів із PACS (І група) реєструються достовірно вищий середньодобовий САТ на 4,36 мм рт.ст., також достовірно більші середні показники нічного САТ — на 6,02 мм рт. ст. та ДАТн — на 2,84 мм рт. ст.

Слід зауважити, що у осіб з додатковим фактором куріння, особливо з PACS (ІА), основні показники ДМАТ виявились найвищими. Зокрема, у цих осіб (ІА)

виявлено достовірно вищі середні рівні САТдоб на 6,37 мм рт. ст., САТн на 11,53 мм рт. ст. та ДАТн на 4,94 мм рт. ст. порівняно з курцями без PACS (IIA), а також достовірно більша частка осіб із паттерном «dipper» (фізіологічний паттерн нічного зниження АТ) у підгрупі IIA, порівняно із IA. В одному з подібних досліджень його автори вивчали добовий профіль АТ та його варіабельність за допомогою амбулаторних вимірювань у молодих людей із long-COVID (n = 58, середній вік $23,07 \pm 1,54$ роки) та порівнювали зі здоровими особами, які не хворіли на COVID-19 (n = 57, середній вік $22,9 \pm 1,83$ роки). Аналіз показав у пацієнтів з long-COVID вищі середні значення САТ ($127,1 \pm 6,65$ мм рт. ст. проти $115,93 \pm 6,24$ мм рт. ст.) та ДАТ ($73,31 \pm 5,30$ мм рт. ст. проти $68,79 \pm 5,5$ мм рт. ст.), причому переважно вночі. Нічне зниження САТ було кращим у контрольній групі, порівняно з пацієнтами з long-COVID. Лише 13 (22,4%) пацієнтів з long-COVID мали фенотип нічного зниження АТ типу «dipper», тоді як у пацієнтів без long-COVID у 66,7% спостерігався профіль типу «dipper» [96].

У дослідженні Azami P et al. (2024), до якого було залучено 5 355 пацієнти, оцінювали АТ у середньому через $12,5 \pm 0,4$ місяців після COVID-19 та порівнювали з доінфекційними рівнями. Отримані результати показали, що САТ підвищився з $126,90 \pm 20,91$ мм рт. ст. до $139,99 \pm 23,94$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАТ — з $80,54 \pm 13,94$ мм рт. ст. до $86,49 \pm 14,40$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Близько 16 % пацієнтів мали новий епізод підвищення АТ або погіршення контролю АТ після COVID [162].

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що середньодобовий САТ достовірно вищий у пацієнтів з PACS на 4,36 мм рт.ст. ($124,19$ мм рт. ст. (I) проти $119,83$ (II) мм рт. ст., $p < 0,05$). Аналогічні тенденції були отримані у дослідженні Azami et al, в якому виявляли підвищення САТ у пацієнтів після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді (з $126,90$ мм рт. ст. до $139,99$ мм рт. ст.). У цьому ж дослідженні аналогічна тенденція була виявлена і щодо ДАТ, а саме більше значення середньодобового ДАТ на $5,94$ мм рт. ст. (з $80,54$ мм рт. ст. до $86,49$ мм рт. ст.) у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Аналогічна тенденція спостерігалась і в нашому дослідженні: ДАТн достовірно

вищий (70,33 мм рт. ст. (I) проти 67,49 (II) мм рт. ст., $p < 0,05$). Порівнюючи результати даних досліджень, спостерігається незначна різниця в базових рівнях показників ДМАТ, проте тенденції до змін у постковідних пацієнтів збігаються.

Особливо важливо, що ми зафіксували підвищену частку «non-dipper», «night-peaker» паттернів циркадного профілю АТ у пацієнтів із PACS, особливо — з фактором куріння, оскільки ці фенотипи асоціюються з більшим серцево-судинним ризиком у загальній популяції. Подібні зміни циркадності АТ після системного запалення та при порушеннях вегетативної регуляції описували як потенційні наслідки вірусних інфекцій і тривалого запального процесу, що у свою чергу підсилює гіпотезу про роль автономної дисрегуляції та хронічного судинного запалення у постковідних пацієнтів [163], особливо з фактором куріння. Куріння у гіпертензивних пацієнтів також у свою чергу пов'язане з вищою поширеністю типів «non-dipper» і «night-peaker» циркадних профілів АТ. У проспективному дослідженні показано, що патологічні варіанти нічного зниження АТ асоціювалися зі значно вищим ризиком серцево-судинних подій ($HR \approx 2,2$). При цьому куріння розглядалося як один із основних факторів, що сприяє формуванню несприятливого циркадного профілю [164].

Наше дослідження доповнює сучасні наукові дані, які свідчать про те, що і COVID-19, зокрема PACS, і куріння, є істотними чинниками дисрегуляції АТ пацієнта. Особливо несприятливим є їх поєднання. При аналізі показників ДМАТ у пацієнтів із НС нами встановлено, що найвиразніші зміни цих показників реєструються саме у хворих, які мають поєднання цих двох чинників, що свідчить про взаємне посилення патогенетичних механізмів дисрегуляції АТ, особливо у хворих на НС.

Таким чином, результати аналізу ДМАТ свідчать про наявність гемодинамічних порушень у пацієнтів із PACS, що можуть мати клінічне значення. Подальший аналіз ехокардіографічних параметрів дозволяє поглибити розуміння структурно-функціональних змін серця у цієї категорії пацієнтів.

За результатами проведеного нами дослідження встановлено, що у пацієнтів із НС на тлі PACS відзначаються помірні, проте статистично значущі

зміни структурно-функціонального стану серця, зокрема зниження ФВ ЛШ, збільшення розмірів ЛП та вища частота патологічного ремоделювання міокарда, які є більш вираженими за наявності додаткового фактору куріння.

За даними сучасних досліджень, у більшості пацієнтів із PACS стандартні показники систолічної функції ЛШ залишаються збереженими, однак субклінічна дисфункція, що виявляється за допомогою глобального поздовжнього стрейну (GLS), реєструється у 10–40% випадків, особливо після тяжкого перебігу інфекції або при персистуючих симптомах [165-168]. У нашій роботі, незважаючи на відсутність аналізу GLS, виявлено достовірно нижчі значення ФВ ЛШ у пацієнтів із PACS порівняно з групою без PACS (50,48% проти 53,15%, $p < 0,05$), що відображає більшу залученість міокарда у патологічний процес у цієї категорії хворих з ГКС.

Особливо показовим є вплив куріння: у підгрупі курців із PACS ФВ ЛШ була найнижчою серед усіх підгруп, спостерігалися достовірно більший ІММЛШ і розмір ЛП, порівняно з курцями без PACS. Це узгоджується з даними про те, що куріння посилює запальне ураження міокарда та дисфункцію ендотелію після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. За даними сучасних ехокардіографічних досліджень, у курців порівняно з особами, які не курять, спостерігаються збільшення маси міокарда ЛШ, зміни його геометрії (зростання співвідношення маси до об'єму та ВТС), субклінічна систолічна дисфункція, передусім у вигляді зниження GLS, ознаки ДД, а також порушення функції ПШ і передсердь. Виявлені структурно-функціональні зміни мають дозозалежний характер і пов'язані як з інтенсивністю, так і з тривалістю тютюнової експозиції. Зокрема, більша кількість пачко-років або щоденне куріння асоціюються з більшою масою та гіпертрофією ЛШ, гіршими показниками GLS і ФВ ЛШ, більш вираженою ДД та погіршенням функції ПШ. Водночас припинення куріння супроводжується частковою зворотністю виявлених порушень [169-171].

Згідно з даними великого популяційного дослідження, активне куріння незалежно асоціюється зі структурними та функціональними змінами серця. Зокрема, у персистуючих курців, порівняно з особами, які ніколи не курили,

виявлено більшу ТМШП ($1,1 \pm 0,2$ см; $p = 0,018$), ВТС ЛШ ($0,4 \pm 0,1$; $p = 0,016$) та вищий ІММЛШ ($85,8 \pm 19,3$ г/м²; $p = 0,048$). Водночас зі збільшенням кількості пачко-років відзначалося дозозалежне зниження ФВ ЛШ ($\beta = -0,04$; $p = 0,031$), співвідношення E/A ($\beta = -0,06$; $p < 0,001$) та показника GLS ($\beta = -0,04$; $p = 0,008$). За даними 10-річного спостереження безперервне куріння супроводжувалося збільшенням ІММЛШ ($\Delta = 3,97 \pm 17,48$ г/м²; $p < 0,001$) та зниженням ФВ ЛШ ($\Delta = -4,23 \pm 5,7$; $p < 0,001$), що підтверджує дозозалежний та прогресуючий несприятливий вплив куріння на ремоделювання і систолічну функцію ЛШ [170].

Наші результати також узгоджуються з даними дослідження ARIC, у якому серед осіб без ІХС та СН активне куріння асоціювалося з більш високим ІММЛШ ($80,4 \pm 1,1$ проти $76,7 \pm 0,4$ г/м²; $p < 0,001$), більшою поширеністю гіпертрофії ЛШ (15% проти 9%; $p = 0,008$) та гіршою діастолічною функцією за показником E/E' ($11,7 \pm 0,2$ проти $10,9 \pm 0,1$; $p < 0,001$). Водночас у колишніх курців ехокардіографічні показники не відрізнялися від осіб, які ніколи не курили, а тривалість тютюнової експозиції (пачко-роки та тривалість куріння) мала дозозалежний зв'язок зі збільшенням маси міокарда та погіршенням діастолічної функції [169].

Ознаки ДД після COVID-19, за літературними даними, є поширеним явищем, а в окремих когортах його частота сягала 60%, асоціюючись зі збільшенням індексу об'єму ЛП та співвідношення E/e' [5,167]. У нашому дослідженні пацієнти з PACS мали достовірно більший діаметр ЛП, що може відображати хронічне підвищення тиску наповнення ЛШ та формування ДД навіть за відсутності значущих змін систолічної функції.

Аналіз типів геометричного ремоделювання показав, що у хворих з PACS нормальна геометрія ЛШ трапляється достовірно рідше, ніж у пацієнтів без PACS, а серед курців із PACS переважає ексцентрична гіпертрофія. Це узгоджується з концепцією тривалого запального та гемодинамічного перевантаження міокарда після COVID-19 з подальшим формуванням патологічних типів ремоделювання.

Щодо ПШ, літературні дані свідчать, що його дисфункція та/або підвищення легеневого тиску частіше виникають у пацієнтів із тяжким перебігом гострої фази COVID-19 або за наявності тривалих симптомів [172–174], а у хворих, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії, можуть зберігатися протягом кількох місяців [175, 176]. У нашій вибірці достовірних відмінностей середніх розмірів ПШ між групами з PACS та без нього не виявлено, проте у курців із PACS розмір ПШ був статистично більшим порівняно з некурцями, що може свідчити про комбінований несприятливий вплив перенесеної інфекції та куріння на праві відділи серця.

Важливим є також виявлений у нашому дослідженні кореляційний та регресійний зв'язок між показниками ремоделювання міокарда та маркерами системного запалення, що підтверджує багатофакторний механізм формування серцевих змін у пацієнтів з НС та PACS.

Більшість досліджень вказують на можливість часткового або повного відновлення ехокардіографічних змін протягом 6–24 місяців, однак субклінічні порушення можуть зберігатися довготривало, особливо у пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику [167, 173, 176]. У цьому контексті поєднання НС, PACS та куріння формує групу осіб особливо високого ризику щодо прогресування кардіального ремоделювання.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що PACS у пацієнтів з НС асоціюється зі зниженням систолічної функції ЛШ, збільшенням ЛП та несприятливими типами ремоделювання міокарда, а фактор куріння істотно посилює ці зміни.

У сучасній науковій літературі активно вивчається взаємозв'язок між біомаркерами запалення, нейрогуморальної активації та структурно-функціональними змінами серця, однак такі дані у пацієнтів із PACS залишаються обмеженими. За результатами окремих досліджень, підвищення рівня NT-proBNP асоціюється зі зниженням ФВ ЛШ та розвитком ремоделювання міокарда, при цьому коефіцієнти кореляції між цими показниками можуть досягати $r = -0,60 - -0,75$ [177, 178]. У проведеному нами

дослідженні за допомогою канонічного кореляційного аналізу встановлено статистично значущий взаємозв'язок між біомаркерами (NT-proBNP, ФГ, NLR) та ехокардіографічними показниками (ФВ ЛШ, ІММЛШ, ЛП) у пацієнтів із PACS ($R_c = 0,58$; $p = 0,003$), що пояснює 33,7% спільної варіації. При цьому найбільший внесок у формування канонічного зв'язку має рівень NT-proBNP ($r = -0,95$), тоді як серед ехокардіографічних параметрів — ФВ ЛШ ($r = 0,82$), що вказує на провідну роль нейрогуморальної активації у формуванні систолічної дисфункції.

У групі пацієнтів без PACS аналогічний зв'язок мав лише тенденцію до статистичної значущості ($R_c = 0,56$; $p = 0,059$), що свідчить про менш виражену інтеграцію між запальними, нейрогуморальними та структурними механізмами у цій когорті. Водночас у цій групі канонічна функція формувалася більш комплексно, із залученням як ФГ ($r = 0,85$), так і показників ремоделювання міокарда — ІММЛШ ($r = 0,92$) та ФВ ЛШ ($r = -0,94$).

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез постковідних уражень серця, згідно з якими SARS-CoV-2 може спричиняти тривалу нейрогуморальну активацію, міокардіальне ушкодження та ремоделювання, що проявляється підвищенням рівнів натрійуретичних пептидів та зниженням скоротливої функції міокарда [6, 180]. Подальший регресійний аналіз у нашому дослідженні підтвердив незалежний вплив NT-proBNP та ФГ на показники ремоделювання міокарда. Зокрема, у пацієнтів без PACS ці біомаркери були незалежними предикторами збільшення ІММЛШ ($R^2 = 0,41$; $p < 0,001$). У пацієнтів із PACS встановлено тенденцію до асоціації підвищеного рівня NT-proBNP зі зниженням ФВ ЛШ (OR = 1,61; 95% ДІ 1,0–2,76; $p = 0,05$), що підкреслює його значення як маркера функціональної дисфункції міокарда. У кількох дослідженнях показано, що підвищення рівня NT-proBNP у пацієнтів після COVID-19 асоціюється з підвищенням ризику СН та смертності, при цьому відношення шансів може перевищувати OR = 1,5–2,0 залежно від популяції [177, 179]. Результати ROC-аналізу у нашому дослідженні продемонстрували помірну діагностичну здатність NT-proBNP щодо прогнозування систолічної дисфункції ЛШ (ФВ < 50%) у пацієнтів із PACS (AUC = 0,66), при оптимальному пороговому

значенні 731,6 нг/мл (чутливість 62,5%, специфічність 75,8%) . У групі без PACS аналогічний показник становив $AUC = 0,65$ при пороговому значенні 525 нг/мл, без достовірних відмінностей між групами ($p = 0,93$). Це узгоджується з даними літератури, де AUC для NT-proBNP у прогнозуванні серцевої дисфункції коливається в межах 0,65–0,75 [178].

Важливим є також встановлений факт, що у пацієнтів із PACS домінував зв'язок між NT-proBNP та ФВ ЛШ, тоді як у пацієнтів без PACS — більш складна взаємодія між запальними та структурними показниками . Це може свідчити про різні патофізіологічні механізми ремоделювання міокарда: переважання нейрогуморальної дисфункції у PACS та більш виражений вплив класичних факторів ремоделювання у пацієнтів без нього.

Таким чином, отримані результати свідчать, що у пацієнтів із PACS спостерігається більш тісний і статистично значущий взаємозв'язок між нейрогуморальною активацією та систолічною функцією міокарда, тоді як у пацієнтів без PACS ці взаємозв'язки слабші. Це підкреслює провідну роль NT-proBNP як інтегрального маркера функціонального стану серця у постковідному періоді та його потенційну прогностичну цінність щодо розвитку систолічної дисфункції.

За результатами великих когортних досліджень встановлено, що перенесений COVID-19 асоціюється з підвищенням ризику СН на 72%, ІМ — на 63% та загальної серцево-судинної смертності — на 52% протягом першого року спостереження [6]. У проведеному нами дослідженні встановлено, що найвища частота подібних госпітальних ускладнень спостерігалася у пацієнтів із поєднанням PACS та куріння (підгрупа IA). Зокрема, рецидив больового синдрому у цій підгрупі реєструвався у 41,7% випадків, що значно перевищувало відповідний показник у пацієнтів без PACS і без куріння (9,7%). Частота дестабілізації контролю АТ становила 50,0% проти 9,7%, а ознаки ГСН — 41,7% проти 12,9% відповідно.

Аналогічні тенденції продемонстровані у дослідженнях, де встановлено, що куріння підвищує ризик гострих серцево-судинних подій у 2–4 рази, зокрема

через активацію симпатичної нервової системи, ЕД та підвищення тромботичної активності [160]. У нашому дослідженні це підтверджується значним підвищенням частоти ускладнень саме у курців, особливо за наявності PACS.

Результати аналізу відношення шансів показали, що у пацієнтів із PACS та курінням ризик розвитку рецидиву больового синдрому був у 6,94 разів вищим (OR = 6,94; 95% ДІ 1,88–25,6; $p = 0,005$), дестабілізації контролю АТ — у 8,33 разів (95% ДІ 2,26–30,7; $p < 0,001$), а ГСН — у 4,71 разів (95% ДІ 1,33–16,6; $p = 0,01$) порівняно з групою порівняння (ПБ). Подібні значення ризику описані у сучасних роботах, де відношення шансів розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів після COVID-19 коливається в межах OR = 1,5–3,0, однак при наявності додаткових факторів ризику, зокрема куріння, ці показники суттєво зростають [179, 181]. Сукупний аналіз показав, що будь-які госпітальні ускладнення виникали у 75,0% пацієнтів підгрупи ІА порівняно з 22,6% у підгрупі ПБ (OR = 9,85; $p = 0,0002$). За даними метааналізу, куріння також асоціюється з підвищенням ризику тяжкого перебігу COVID-19 на 40–80% [147].

Результати мультифакторного логістичного регресійного аналізу підтвердили незалежний вплив як PACS (OR = 2,85; $p = 0,03$), так і статусу куріння (OR = 8,22; $p = 0,008$) на ризик розвитку ускладнень. Особливо важливим є встановлений ефект взаємодії між цими факторами (OR = 41,44; $p = 0,03$), що узгоджується з сучасними уявленнями про взаємопідсилення запальних та нейрогуморальних механізмів. Окремо слід відзначити роль NT-proBNP як прогностичного маркера. У нашому дослідженні цей показник був незалежним предиктором розвитку ускладнень (OR = 1,22; $p = 0,04$), що узгоджується з даними літератури, де його підвищення асоціюється з погіршенням функції серця та несприятливим прогнозом [177, 178].

Таким чином, отримані результати свідчать, що поєднання PACS та куріння асоціюється зі значним підвищенням ризику госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із НС. Найбільш несприятливий перебіг спостерігається саме у пацієнтів із поєднанням цих факторів, що обумовлює необхідність їх врахування при стратифікації ризику та виборі тактики ведення хворих.

ВИСНОВКИ

1. Наявність PACS у пацієнтів з НС асоціюється з більш вираженими порушеннями метаболічного профілю, передусім — з підвищенням рівнів ЗХС і ТГ приблизно на 10-13% ($p=0,01$), порівняно з пацієнтами без PACS. Фактор куріння в групах хворих на НС з і без PACS є незалежним предиктором поглиблення атерогенних змін ліпідного і вуглеводного обміну. Найбільш несприятливі порушення метаболічного статусу спостерігаються у підгрупі пацієнтів з поєднанням PACS та куріння, а саме — найвищі середні рівні ЗХС, ТГ, Інд.А, НbА1с та СК, найнижчі рівні ХС ЛПВЩ, що свідчить про взаємо посилюючий характер впливу цих двох чинників на кардіометаболічний профіль пацієнтів з НС.

2. У хворих на НС з PACS та фактором куріння реєструється найвищий ступінь активності системного запалення, що виявляється у 2,7 разів більшими медіанними рівнями СРБ (8,2 [7,6-9,1] мг/л), у 1,3-2,4 разів вищими медіанними значеннями лейкоцитарних маркерів запалення NLR, MLR, SII, SIRI, AISI, і достовірно у 2,2-5,8 разів більшими частками осіб із перевищенням оптимально граничних рівнів NLR, MLR, PLR, SII, SIRI (частки 31-61%), порівняно з пацієнтами без PACS та без фактору куріння (частки 6-25%), а також — істотно вищими рівнями перелічених показників, порівняно з хворими на НС, у яких реєструється лише один із цих двох чинників. PACS та куріння чинять незалежний адитивний несприятливий вплив на системний і гематологічний запальний профіль пацієнтів із НС.

3. Порівняно з хворими на НС без PACS, серед пацієнтів з його симптомами спостерігаються вищі середні рівні добового САТ, нічного ДАТ, ІЧ нічного САТ (на 15%), нижчий ДІ САТ і ДАТ (1,5-2,1 разів), достовірно частіше виникнення патологічних циркадних профілів та у 1,7-2,5 разів більші частки осіб з перевищенням цільових значень основних показників АТ. Фактор куріння незалежно погіршує стан регуляції АТ, як у пацієнтів із PACS, так і без PACS. Найбільш несприятливі зміни показників добового профілю АТ з найчастішим

формуванням циркадних профілів АТ, зокрема night-peaker — у 41,2-50% випадків, найвищими ІЧ гіпертензії вдень (24,2-38,5%) і вночі (53,1–58,6%), та найбільшими частками осіб із відхиленням від цільових рівнів АТ за даними ДМАТ зареєстровано у пацієнтів із НС, які мають поєднання PACS та куріння.

4. В групі пацієнтів з НС та PACS, порівняно з особами без PACS, спостерігаються статистично значуще зниження ФВ ЛШ, збільшення розмірів ЛП, найнижча частка з нормальним типом геометричної моделі ЛШ (15,9%) та у 2,4 разів вище медіанне значення NT-proBNP (621,8 [370,0-1500,0] проти 254,9 [92,0-394,0] нг/мл, $p < 0,005$). Куріння істотно посилює несприятливі структурно-функціональні зміни міокарда, але особливо помітно — в підгрупі хворих на НС та PACS, серед яких виявляються достовірно найнижчі середні рівні ФВ ЛШ ($47,14 \pm 10,54\%$), найбільші значення ІММЛШ ($126,36 \pm 25,15\%$), формування ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ у понад третини хворих (36,1%), найнижча частка осіб з нормальним типом геометрії ЛШ (13,9%) та найвищі рівні NT-proBNP (830,0 [544,0-1500,0] нг/мл).

5. У хворих з PACS та фактором куріння спостерігається більш несприятливий перебіг НС та реєструється значна частота її основних госпітальних серцево-судинних ускладнень: у 41,7-50,0% рецидиви больового синдрому, дестабілізація контролю АТ, ГСН та подовження термінів госпіталізації, у кожного четвертого — порушення ритму серця (27,8%), що у 1,3-2,3 разів частіше, ніж у підгрупах пацієнтів з одним чинником (PACS або фактор куріння), та у 2,2-5,2 разів частіше, порівняно з пацієнтами без обох цих чинників.

6. Серед хворих на НС без фактору куріння наявність PACS збільшує ризик основних госпітальних ускладнень в 1,4-3,6 разів, фактор куріння в осіб без PACS — в 1,2-3,7 разів, а поєднання PACS і куріння — в 2,8-8,3 разів, порівняно з пацієнтами з НС без обох цих чинників. Частота будь-якого ускладнення серед хворих на НС з PACS і фактором куріння становить 75%, а відношення шансів їх розвитку у 9,85 разів вище, порівняно з аналогічним показником підгрупи хворих без PACS і куріння (OR = 9,85; 95% ДІ 2,94-37,49; $p = 0,0002$). PACS і куріння

мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на ризик ускладненого перебігу НС, а ефект взаємодії між ними щодо ризику розвитку всіх основних госпітальних серцево-судинних ускладнень є надзвичайно високим (OR=41,44; 95% ДІ 1,6-248,98; p=0,03).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано у локальний протокол обстежень всіх хворих на ГКС (НС), поряд зі скринінгом фактору куріння і ознак PACS, включати визначення рівнів NT-proBNP з метою виявлення пацієнтів з високим ризиком госпітальних ускладнень.

2. У пацієнтів із НС доцільно використовувати інтегральні лейкоцитарні індекси запалення (NLR, SII, SIRI, AISI) для стратифікації ризику перебігу захворювання, при цьому значення $NLR \geq 2,68 \times 10^9/\text{л}$, $SII \geq 580,86 \times 10^9/\text{л}$, $SIRI \geq 1,13 \times 10^9/\text{л}$, $AISI \geq 434 \times 10^9/\text{л}$ слід розглядати як маркери високої активності системного запалення та підвищеного ризику ускладнень, що обґрунтовує необхідність більш ретельного клінічного моніторингу та оптимізації лікувальної тактики, особливо у пацієнтів з НС та поєднанням PACS і куріння.

3. Хворі на НС з поєднанням PACS і фактору куріння під час перебування в стаціонарі повинні складати одну з найбільш пріоритетних груп пацієнтів для більш ретельного спостереження і лікування, а також фахового консультування з метою повної відмови від куріння.

4. Незалежні предиктори розвитку госпітальних ускладнень НС (PACS, статус куріння, інтенсивність куріння та рівень NT-proBNP) повинні обов'язково враховуватись при виборі тактики лікування у госпітальний та реабілітаційний періоди. Необхідними передумовами запобігання ускладненням у цих хворих є регулярний моніторинг концентрації NT-proBNP, суворий контроль АТ на рівні 120-130/70-80 мм рт.ст., агресивніша модифікація комплексу факторів кардіометаболічного ризику, категорична відмова від куріння.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата звернення: 02.04.2026).
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. та ін. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021 [Електронний ресурс]. – 2021. – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095> (дата звернення: 02.04.2026).
4. Bhatta D.N., Glantz S.A. Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: a longitudinal analysis // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2020. – Vol. 58, № 2. – P. 182–190. – DOI:10.1016/j.amepre.2019.07.028.
5. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: cardiovascular manifestations and mechanisms // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 11. – P. 1157–1172. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.
6. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583–590. – DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
7. Terzic C.M., Medina-Inojosa B.J. Cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2023. – Vol. 34, № 3. – P. 551–561. – DOI: 10.1016/j.pmr.2023.03.003.
8. Huang L., Li X., Gu X. та ін. Health outcomes in people 2 years after surviving COVID-19: a longitudinal cohort study // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 224–236. – DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00386-2.

9. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. та ін. Persistent COVID-19 symptoms in a large community study: REACT-2 study // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1957. – DOI: 10.1038/s41467-022-29521-z.
10. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1> (дата звернення: 02.04.2026).
11. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. та ін. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 601–615. – DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
12. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 133–146. – DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
13. Zhao Y., Shang Y., Song W. та ін. Follow-up study of the pathophysiology of long COVID syndrome // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1190446. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1190446.
14. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. та ін. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1706–1714. – DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
15. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Active smoking and risk of long COVID: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 109. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.ejim.2023.05.026.
16. Wong C.K.H., Lau K.T.K., Au I.C.H. та ін. Risk of long COVID associated with smoking status: a population-based cohort study // *Respiratory Research*. – 2023. – Vol. 24. – P. 187. – DOI: 10.1186/s12931-023-02467-2.
17. He W., Zhang J., Sun D. та ін. Long-term prognosis of adult patients with persistent cough after COVID-19 and its risk factors // *Lung*. – 2026. – Vol. 204. – P. 15–25. – DOI: 10.1007/s00408-026-00879-x.

18. McLaughlin M., Cerexhe L., Macdonald E. та ін. A cross-sectional study of symptom prevalence, frequency, severity and impact of long COVID in Scotland: Part II // *The American Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 138, № 2. – P. 330–336. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.07.004.
19. Wallis T.J., Welham B., Kong A. та ін. Predicting the risk of chest radiograph abnormality 12 weeks after hospitalization with SARS-CoV-2 infection // *Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 297. – DOI: 10.1186/s12931-022-02217-0.
20. Kisiel M.A., Lee S., Malmquist S. та ін. Clustering analysis identified three long COVID phenotypes and their association with general health status and working ability // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 3617. – DOI: 10.3390/jcm12113617.
21. Emecen A.N., Keskin S., Turunc O. та ін. The presence of symptoms within 6 months after COVID-19: a single-center longitudinal study // *Irish Journal of Medical Science*. – 2023. – Vol. 192. – P. 741–750. – DOI: 10.1007/s11845-022-03072-0.
22. Fedorowski A., Fanciulli A., Raj S.R., Sheldon R., Shibao C.A., Sutton R. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden // *Nature Reviews Cardiology*. – 2024. – Vol. 21, № 6. – P. 379–395. – DOI: 10.1038/s41569-023-00962-3.
23. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. та ін. Thromboembolism risk of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 29. – P. 100639. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
24. Nopp S., Moik F., Jilma B. та ін. Risk of venous thromboembolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 4, № 7. – P. 1178–1191. – DOI: 10.1002/rth2.12439.
25. Shi S., Qin M., Shen B. та ін. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802–810. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

26. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 32. – P. 3038–3044. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
27. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C. та ін. Endothelial dysfunction in COVID-19: mechanisms and implications // *Nature Reviews Immunology*. – 2023. – Vol. 23, № 8. – P. 537–552. – DOI: 10.1038/s41577-023-00842-3.
28. Menezes D.C., Lima P.D.L., Lima I.C., Uesugi J.H.E., Vasconcelos P.F.D.C., Quaresma J.A.S. та ін. Metabolic profile of patients with long COVID: a cross-sectional study // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 1197. – DOI: 10.3390/nu15051197.
29. Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 120–128. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
30. Almulla A.F., Thipakorn Y., Zhang Y., Maes M. Elevated atherogenicity in long COVID: a systematic review and meta-analysis [Електронний ресурс] // *medRxiv*. – 2025. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/2025.01.06.25320068> (дата звернення: 02.04.2026).
31. Qin C., Huang M., Ziwen Z. та ін. Alteration of lipid profile in patients with COVID-19 // *Food Science & Nutrition*. – 2020. – Vol. 8, № 11. – P. 6144–6152. – DOI: 10.1002/fsn3.1907.
32. López-Hernández Y., Oropeza-Valdez J., López D. та ін. Dysregulated lipid pathways two years after recovery from COVID-19 // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1100486. – DOI: 10.3389/fmolb.2023.1100486.
33. Bae G.S., Yang Z., Bucci D. та ін. Persisting inflammation and hyperlipidemia following SARS-CoV-2 infection // *Metabolomics*. – 2025. – Vol. 21. – P. 62. – DOI: 10.1007/s11306-025-02262-y.
34. Garrido P., Castillo-Peinado L., Priego-Capote F. та ін. Lipidomics signature in post-COVID sera // *Journal of Infection and Public Health*. – 2024. – Vol. 17, № 4. – P. 588–600. – DOI: 10.1016/j.jiph.2024.01.017.

35. Durrington P. Blood lipids after COVID-19 infection // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 68–69. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00389-8.
36. Martínez S., Albóniga O., López-Huertas M. та ін. Evidence of mitochondrial dysfunction in long COVID patients // *Journal of Proteome Research*. – 2024. – DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00706.
37. Su Y., Yuan D., Chen D.G. та ін. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, № 5. – P. 881–895.e20. – DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
38. Loosen S.H., Jensen B.E., Tanislav C. та ін. Obesity and lipid metabolism disorders determine risk for long COVID // *Infection*. – 2022. – Vol. 50. – P. 1165–1170. – DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0.
39. Berezhnoy G., Bissinger R., Liu A. та ін. Imbalance of triglycerides and cytokines in long COVID patients // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1144224. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1144224.
40. Wei Y., Gu H., Mao X. та ін. Proteomic and metabolomic profiling in long COVID syndrome // *Frontiers in Microbiology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1470193. – DOI: 10.3389/fmicb.2024.1470193.
41. Guntur V.P., Nemkov T., De Boer E. та ін. Mitochondrial dysfunction in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1026. – DOI: 10.3390/metabo12111026.
42. García-López D., Monárrez-Espino J., Borrego-Moreno J. та ін. Clinical and metabolomics profiling across COVID-19 waves // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1607583. – DOI: 10.3389/fmolb.2025.1607583.
43. Myrou A., Bampagiannos K., Papathanasiou E. та ін. Lipid profile and COVID-19 severity: association with clinical outcomes // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 12. – P. 4082. – DOI: 10.3390/jcm14124082.

44. Jatiya L. та ін. Autonomic imbalance and elevated inflammatory markers in post-COVID patients // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 8. – P. e66971. – DOI: 10.7759/cureus.66971.
45. Li B., Zhou P., Liu Y. та ін. Platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a meta-analysis // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 741–747. – DOI: 10.1016/j.ajem.2019.158144.
46. Angkananard T., Anothaisintawee T., McEvoy M. та ін. Neutrophil-lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 12345. – DOI: 10.1038/s41598-018-23196-7.
47. Yang Y.L., Wu C.H., Hsu P.F. та ін. Systemic immune-inflammation index and coronary artery disease // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 296. – P. 90–98. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.020.
48. Urbanowicz T., Olasińska-Wiśniewska A. та ін. Systemic immune-inflammation index and clinical outcomes in cardiac patients // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 14. – P. 4120. – DOI: 10.3390/jcm11144120.
49. Zhang Y. та ін. Systemic inflammation response index and prognosis in cardiovascular disease // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 668454. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.668454.
50. Hu H. та ін. Prognostic value of systemic inflammation response index in cardiovascular diseases // *Journal of Inflammation Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 5841–5853. – DOI: 10.2147/JIR.S351234.
51. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1733–1734. – DOI: 10.1002/jmv.25819.
52. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V. та ін. The systemic inflammation index predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients // *Biomarkers*. – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 526–533. – DOI: 10.1080/1354750X.2021.1879242.

53. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F. та ін. Markers of immune activation and inflammation in individuals with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – P. 2507. – DOI: 10.1038/s41467-022-32507-6.
54. Grievink H.W., Smit V., Huisman B.W. та ін. Cardiovascular risk factors: effects of ageing and smoking on the immune system // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 968815. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.968815.
55. Saint-André V., Charbit B., Biton A. та ін. Smoking changes adaptive immunity with persistent effects // *Nature*. – 2024. – Vol. 626. – P. 827–835. – DOI: 10.1038/s41586-023-06968-8.
56. Haidar L., Bălteanu M.A., Georgescu M. та ін. Smoking and health profiles of hypertensive patients with COVID-19 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 23. – P. 7245. – DOI: 10.3390/jcm13237245.
57. Letelier P., Encina N., Morales P. та ін. Role of biochemical markers in monitoring COVID-19 patients // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2021. – Vol. 40. – P. 115. – DOI: 10.5937/jomb0-29341.
58. González-Rubio J., Navarro-López C., Lopez-Najera E. та ін. A systematic review and meta-analysis of hospitalized smokers with COVID-19 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17. – P. 7394. – DOI: 10.3390/ijerph17207394.
59. Trofor A.C., Robu Popa D., Melinte O.E. та ін. Smoking and post-COVID-19 syndrome: a literature review // *Journal of Personalized Medicine*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 97. – DOI: 10.3390/jpm14010097.
60. Barthélémy H., Mougnot E., Duracinsky M. та ін. Smoking increases the risk of post-acute COVID-19 syndrome: a community-based study // *Tobacco Induced Diseases*. – 2022. – Vol. 20. – P. 59. – DOI: 10.18332/tid/150295.
61. Hahad O., Kuntic M., Kuntic I. та ін. Tobacco smoking and vascular function: pathophysiological mechanisms and clinical implications // *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. – 2023. – Vol. 475, № 7. – P. 797–805. – DOI: 10.1007/s00424-023-02805-z.

62. Whitehead A.K., Erwin A.P., Yue X. Nicotine and vascular dysfunction: mechanisms and implications // *Acta Physiologica*. – 2021. – Vol. 231, № 4. – P. e13631. – DOI: 10.1111/apha.13631.
63. Oakes J.M., Fuchs R.M., Gardner J.D. та ін. Nicotine and the renin–angiotensin system // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2018. – Vol. 315, № 5. – P. R895–R906. – DOI: 10.1152/ajpregu.00099.2018.
64. Lee J., Cooke J.P. The role of nicotine in angiogenesis // *Life Sciences*. – 2012. – Vol. 91, № 21–22. – P. 1058–1064. – DOI: 10.1016/j.lfs.2012.01.017.
65. Centner A.M., Bhide P.G., Salazar G. Nicotine in atherosclerosis: mechanisms and implications // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1015. – DOI: 10.3390/cells9041015.
66. Rahman M., Alatiqi M., Al Jarallah M. та ін. Cardiovascular effects of smoking: a global perspective // *Global Heart*. – 2025. – Vol. 20, № 1. – P. 15. – DOI: 10.5334/gh.1399.
67. Alhindal M., Janahi J., D’Angelo E.C. та ін. Smoking and cardiovascular health: mechanisms and clinical implications // *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. – 2025. – Vol. 20. – P. 100581. – DOI: 10.1016/j.ijcchd.2025.100581.
68. Delgado G.E., Krämer B.K., Siekmeier R. та ін. Smoking and endothelial biomarkers: association with cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 292. – P. 52–59. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.017.
69. Moosazadeh M., Ebrahimnejad P., Kheradmand M. та ін. The effect of smoking on lipid profile: a systematic review and meta-analysis // *American Journal of Men's Health*. – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. 15579883241249655. – DOI: 10.1177/15579883241249655.
70. Kianoush S., Yakoob M.Y., Al-Rifai M. та ін. Association of secondhand smoke exposure with cardiovascular risk // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 22. – P. e017692. – DOI: 10.1161/JAHA.120.017692.

71. Yang S., Lee J., Kim Y. та ін. Secondhand smoke exposure and lipid profile alterations // *Environmental Research*. – 2022. – Vol. 204. – P. 112023. – DOI: 10.1016/j.envres.2021.112023.
72. Batista A.N.R., Garcia T., Prudente R. та ін. Cardiac function in young smokers: a cross-sectional study // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1225621. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1225621.
73. van der Plas A., Antunes M., Pouly S. та ін. Smoking and triglyceride levels: a toxicological perspective // *Toxicology Reports*. – 2023. – Vol. 10. – P. 367–375. – DOI: 10.1016/j.toxrep.2023.03.001.
74. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. – 2021. – Vol. 592, № 7855. – P. 524–533. – DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
75. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. та ін. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111–188. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
76. Christofaro D.G.D., Ritti-Dias R.M., Tebar W.R. та ін. Association between C-reactive protein and smoking status: a population-based study // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, № 11. – P. e0293453. – DOI: 10.1371/journal.pone.0293453.
77. Benowitz N.L., Samet J., Soleimanpour N. та ін. Biomarkers of tobacco exposure and harm after smoking cessation // *Addictive Neuroscience*. – 2023. – Vol. 5. – P. 100054. – DOI: 10.1016/j.addicn.2022.100054.
78. Elisia I., Lam V., Cho B. та ін. Effects of smoking on systemic inflammation: a cross-sectional analysis // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 19480. – DOI: 10.1038/s41598-020-76556-7.
79. Güden M., Tunç Karaman S., Basat O. Smoking addiction and systemic inflammation ratios // *Tobacco Induced Diseases*. – 2022. – Vol. 20. – P. 58. – DOI: 10.18332/tid/149227.
80. Torfs K., Vermeersch G., Gouwy M. та ін. Neutrophils in chronic inflammation and cardiovascular disease // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2026. – Vol. 23. – P. 123–149. – DOI: 10.1038/s41423-025-01380-w.

81. He C., Kim H.I., Park J. та ін. Immune cell involvement in atherosclerosis and cardiovascular disease // *International Journal of Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 21, № 6. – P. 1129–1143. – DOI: 10.7150/ijms.94570.
82. d’Aiello A., Filomia S., Brecciaroli M. та ін. Inflammatory pathways in atherosclerosis: molecular mechanisms and therapeutic targets // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2024. – Vol. 26. – P. 707–719. – DOI: 10.1007/s11883-024-01241-3.
83. Ajoolabady A., Pratico D., Lin L. та ін. Inflammation in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic approaches // *Cell Death & Disease*. – 2024. – Vol. 15, № 11. – P. 817. – DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8.
84. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. та ін. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
85. Lyytikäinen L.P. та ін. Smoking and cardiovascular biomarkers: insights from population studies // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 831350. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.831350.
86. Xie X. та ін. Secondhand smoke exposure and cardiovascular biomarkers: a cohort study // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – P. e017592. – DOI: 10.1161/JAHA.120.017592.
87. Benowitz N.L., Fraiman J.B. Cardiovascular effects of electronic cigarettes // *Nature Reviews Cardiology*. – 2022. – Vol. 19, № 6. – P. 389–400. – DOI: 10.1038/s41569-021-00647-5.
88. Middlekauff H.R. Mechanisms of sympathetic activation in smokers and cardiovascular consequences // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 3. – P. 284–296. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.034.
89. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C. та ін. Systemic effects of smoking on the cardiovascular system // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 3. – P. 1243–1253. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.006.

90. Stergiou G.S., Palatini P., Parati G. та ін. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure measurement // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 1293–1302. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002843.
91. Parati G., Stergiou G.S., Dolan E. та ін. Blood pressure variability: clinical relevance and application // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 1006–1017. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10817.
92. Cuspidi C., Sala C., Tadic M. та ін. Non-dipping blood pressure pattern and cardiovascular risk // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 224–232. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002631.
93. Kim J. та ін. Smoking and nocturnal blood pressure patterns // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 1194–1201. – DOI: 10.1111/jch.14255.
94. Kario K. Nighttime blood pressure and cardiovascular risk // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 1410–1420. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17991.
95. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M. та ін. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular outcomes // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 1174–1183. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14434.
96. Ternushchak T.M., Tovt-Korshynska M.I., Varvarynets A.V. Ambulatory blood pressure variability in patients with long COVID // *Wiadomości Lekarskie*. – 2022. – Vol. 75, № 10. – P. 2481–2485. – DOI: 10.36740/WLek202210131.
97. Wojciechowska W., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V. та ін. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcomes after COVID-19 // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41, № 6. – P. 1159–1168. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003405.
98. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T. та ін. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 949–958. – DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.

99. Kemerley A., Maloney M., Thirunavukkarasu M. Cardiovascular disease and COVID-19: pathophysiology and clinical implications // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1523. – DOI: 10.3390/ijms25031523.
100. Lewek J. та ін. Cardiovascular complications in post-COVID-19 syndrome: a systematic review // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 5. – P. 1234. – DOI: 10.3390/jcm14051234.
101. Williams B., Mancia G., Spiering W. та ін. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
102. Park J.B., Kim D.H., Lee H. та ін. Association between smoking and left ventricular structure and function // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. e017920. – DOI: 10.1161/JAHA.120.017920.
103. Bieber S., Kraechan A., Hellmuth J.C. та ін. Left ventricular dysfunction in COVID-19 patients: an echocardiographic study // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 3. – P. 1860–1867. – DOI: 10.1002/ehf2.13235.
104. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. та ін. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 38. – P. 3720–3826. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.
105. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. та ін. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 14. – P. 1289–1367. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
106. Міністерство охорони здоров'я України. Нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI): уніфікований клінічний протокол [Електронний ресурс]. – Київ, 2021. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua> (дата звернення: 02.04.2026).
107. Alberta Health Services. Post COVID-19 Functional Status Scale and Post COVID-19 Symptom Checklist [Електронний ресурс]. – 2022. – Режим доступу: <https://www.albertahealthservices.ca> (дата звернення: 02.04.2026).

108. Balsara K., Iftikhar A., Galiatsatos P. та ін. Cigarette smoking and mental health: a review of current evidence // Tobacco Use Insights. – 2024. – Vol. 17. – P. 1179173X241285351. – DOI: 10.1177/1179173X241285351.
109. Fagerström K.O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment // Addictive Behaviors. – 1978. – Vol. 3, № 3–4. – P. 235–241. – DOI: 10.1016/0306-4603(78)90024-2.
110. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic // WHO Technical Report Series. – 2000. – № 894. – P. 1–253.
111. Miller W.G., Kaufman H.W., Levey A.S. та ін. Implementing the CKD-EPI 2021 equation for estimated glomerular filtration rate // Clinical Chemistry. – 2022. – Vol. 68, № 4. – P. 511–520. – DOI: 10.1093/clinchem/hvab278.
112. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for chronic kidney disease // Kidney International. – 2024. – Vol. 105 (Suppl. 4). – P. S117–S314. – DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
113. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge // Clinical Chemistry. – 1972. – Vol. 18, № 6. – P. 499–502.
114. Niroumand S., Khajedaluee M., Khadem-Rezaiyan M. та ін. Atherogenic index of plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease // Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. – 2020. – Vol. 34. – P. 102. – DOI: 10.34171/mjiri.34.102.
115. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E. та ін. 2025 focused update of ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // European Heart Journal. – 2025. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
116. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. та ін. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
117. Škrha J. What is new in ESC diabetes guidelines // Vnitřni Lekarství. – 2020. – Vol. 66, № 2. – P. 111–115. – DOI: 10.14435/vnl.2020.66.02.004.

118. Міністерство охорони здоров'я України. Цукровий діабет 2 типу у дорослих: уніфікований клінічний протокол [Електронний ресурс]. – Київ, 2024. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua> (дата звернення: 02.04.2026).
119. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. та ін. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 255–323. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
120. Williams B., Mancia G., Spiering W. та ін. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: executive summary and key points // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
121. Міністерство охорони здоров'я України. Артеріальна гіпертензія: уніфікований клінічний протокол [Електронний ресурс]. – Київ, 2024. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua> (дата звернення: 02.04.2026).
122. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers // *The Lancet*. – 1988. – Vol. 2, № 8607. – P. 397. – DOI: 10.1016/S0140-6736(88)92867-X.
123. Parati G., Ochoa J.E., Lombardi C., Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value and potential as a therapeutic target // *Nature Reviews Cardiology*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 143–155. – DOI: 10.1038/nrcardio.2013.1.
124. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. та ін. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.e14. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
125. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. та ін. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550–1558. – DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-V.
126. Li Q., Ma X., Shao Q. та ін. Lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome: diagnostic and prognostic value // *Frontiers in*

- Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 811790. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790.
127. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328, № 7455. – P. 1519. – DOI: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
128. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Т.27, 6(153):448-455. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.6.331606>
129. Соломенчук Т.М., Процько В.В., Восух О.В., Хамуляк Х.М. Ефективність кардіометаболічної терапії при лікуванні гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у жінок у перименопаузі. *Сімейна медицина*. 2019;2(82):66–75.
130. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Assessment of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients with post-COVID syndrome and the smoking habit // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики»*. – 2025. – Червень. – Львів, Україна. – С. 16–18.
131. Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. Функція ендотелію та стан ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та захворюваннями артерій нижніх кінцівок // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»*. – 2019. – 11 квітня. – Івано-Франківськ, Україна. – С. 94–96.
132. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння // *Український кардіологічний журнал*. Матеріали XXVI Національного конгресу

- кардіологів України. – 2025. – Вересень. – Київ, Україна. – Т. 32, дод. 1. – С. 51–52.
133. Хамуляк Х.М., Бігун І.М. Оцінка гематологічних маркерів запалення у хворих із нестабільною стенокардією за наявності постковідного синдрому та звички куріння // Матеріали наук.-практ. конф. «Восьма міжнародна конференція молодих учених “Харківський природничий форум”». – 2025. – Травень. – Харків, Україна. – С. 81–82.
134. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2026. Т.34 №1(58):77-92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06>
135. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26-41. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2025.3-4.026>
136. Луцька В.Л., Процько В.В., Хамуляк Х.М., Войтович І.М. Вплив відмови від куріння на добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів після перенесеного ГКС на етапі реабілітаційного лікування // Практикуючий лікар. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 33–38.
137. Яджин О.В., Соломенчук Т.М., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. Аналіз змін рівнів міокардіальних біомаркерів sST2 і NT-proBNP, маркера дисфункції нирок CysC та їх взаємозв'язків у хворих з ІХС залежно від рШКФ та фактора куріння // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Внутрішня медицина: сучасні тренди, проблемні питання та перспективи». – 2025. – Івано-Франківськ, Україна. – С. 32–33.
138. Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 в прогнозуванні ризику ускладнень після гострого інфаркту міокарда (огляд літератури) // Практикуючий лікар. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 18–23.

139. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння // Запорізький медичний журнал. – 2026. – Т. 28, № 2. – С. 448–455.
140. Solomenchuk TM, Lutska VL, Kysil OYu, Khamuliak KM, Yadzyn OV, Zadorozhna RO. Predictors of Successful Smoking Cessation in Cardiac Rehabilitation Patients with a History of Acute Coronary Syndrome. *Acta Balneol.* 2022;64(6):547-551. DOI: 10.36740/ABAL202206110
141. Заремба О.В., Манецька О.М., Хамуляк Х.М., Сало В.М. Регресійний аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань і стану коронарних судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні із тривожно-депресивними розладами // Практикуючий лікар. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 35–39.
142. Соломенчук Т.М., Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Хамуляк Х.М., Гель К.С. COVID-19 як предиктор виникнення гострого інфаркту міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням (клінічний випадок) // Практикуючий лікар. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 78–83.
143. Wu Q., Zhou L., Sun X. та ін. Alterations in lipid metabolism after COVID-19 infection // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2021. – Vol. 106, № 3. – P. e1063–e1075. – DOI: 10.1210/clinem/dgaa871.
144. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. e46–e55. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312463.
145. Montefusco L., Ben Nasr M., D’Addio F. та ін. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // *Nature Metabolism.* – 2021. – Vol. 3, № 6. – P. 774–785. – DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6.
146. Sathish T., Kapoor N., Cao Y. та ін. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 102204. – DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102204.

147. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis // *Nicotine & Tobacco Research*. – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 1653–1656. – DOI: 10.1093/ntr/ntaa082.
148. Zhao Q., Meng M., Kumar R. та ін. The impact of smoking on COVID-19 outcomes // *BMC Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – P. 58. – DOI: 10.1186/s12916-020-01522-4.
149. Zhang Y., Zhang S., Wang Y. та ін. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a meta-analysis // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 504. – P. 45–53. – DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.013.
150. Fedrizal F.F., Wijaya I.P., Abdullah M. та ін. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and smoking status in ST-elevation myocardial infarction // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2024. – Vol. 24. – P. 12. – DOI: 10.1186/s12872-023-03680-3.
151. Haybar H., Pezeshki S.M.S., Saki N. Evaluation of hematological parameters in cardiovascular diseases // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2019. – Vol. 110. – P. 104267. – DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104267.
152. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. та ін. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2020. – Vol. 57, № 6. – P. 389–399. – DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.
153. Long L., Zeng X., Zhang X. та ін. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55. – P. 2000990. – DOI: 10.1183/13993003.00990-2020.
154. Pivina L., Batenova G., Ygiyeva D. та ін. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in post-COVID restenosis // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14, № 20. – P. 2262. – DOI: 10.3390/diagnostics14202262.
155. Li J., He D., Yu J. та ін. Systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index in cardiovascular diseases // *Journal of Inflammation Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 5945–5957. – DOI: 10.2147/JIR.S378309.

156. Xia Y., Xia C., Wu L. та ін. Systemic immune-inflammation index and mortality risk: a systematic review // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 1128. – DOI: 10.3390/jcm12031128.
157. Jin Z., Wu Q., Chen S. та ін. Inflammatory indices and cardiovascular risk prediction // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 131–140. – DOI: 10.2147/JIR.S283835.
158. Chen Y.D., Wen Z.G., Long J.J. та ін. Systemic inflammation response index and coronary slow flow phenomenon // *International Journal of General Medicine*. – 2024. – Vol. 17. – P. 4045–4053. – DOI: 10.2147/IJGM.S481538.
159. Jiang Y., Luo B., Lu W. та ін. Systemic immune-inflammation index and myocardial infarction outcomes // *Journal of Inflammation Research*. – 2024. – Vol. 17. – P. 7057–7067. – DOI: 10.2147/JIR.S481515.
160. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 15. – P. 1731–1745. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.045.
161. Lip S., Tran T., Nichol S. та ін. Vascular dysfunction after COVID-19: clinical implications // *Hypertension*. – 2024. – Vol. 81 (Suppl. 1). – P. P225. – DOI: 10.1161/hyp.81.suppl_1.P225.
162. Azami P., Vafa R.G., Heydarzadeh R. та ін. Blood pressure changes after COVID-19 infection // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2024. – Vol. 24. – P. 240. – DOI: 10.1186/s12872-024-03916-w.
163. Bielecka E., Sielatycki P., Pietraszko P. та ін. Hypertension and cardiovascular risk after COVID-19 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1837. – DOI: 10.3390/ijms25031837.
164. Palatini P., Reboldi G., Beilin L.J. та ін. Night-time blood pressure and cardiovascular risk // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, № 12. – P. 1621–1632. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwac020.
165. Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Lind J.N. та ін. Cardiac recovery following COVID-19 // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 1903–1912. – DOI: 10.1002/ejhf.2347.

166. Van den Heuvel F.M.A., Aribas E., Tilly M.J. та ін. Cardiac imaging after COVID-19 infection // *Heart*. – 2025. – Vol. 111, № 3. – P. 248–256. – DOI: 10.1136/heartjnl-2024-324316.
167. Schellenberg J., Matits L., Bizjak D. та ін. Cardiac function after SARS-CoV-2 infection // *Infection*. – 2025. – Vol. 53, № 5. – P. 1685–1697. – DOI: 10.1007/s15010-025-02481-4.
168. Kersten J., Schellenberg J., Jerg A. та ін. Strain echocardiography in COVID-19 patients // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 678. – DOI: 10.3390/biomedicines11030678.
169. Nadruz W. Jr, Claggett B., Gonçalves A. та ін. Smoking and cardiac structure and function // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. e004950. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004950.
170. Holt E., Skaarup K.G., Lassen M.C. та ін. Smoking and cardiac function after COVID-19 // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43 (Suppl. 2). – P. ehac544.121. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac544.121.
171. Park S., Ryoo J.H., Kang J.G. та ін. Smoking and left ventricular hypertrophy // *Nicotine & Tobacco Research*. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 847–854. – DOI: 10.1093/ntr/ntab020.
172. Tudoran C., Tudoran M., Pop G.N. та ін. Echocardiographic abnormalities in long COVID // *Biology*. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 469. – DOI: 10.3390/biology10060469.
173. Singh J., Bhagaloo L., Sy E. та ін. Cardiac impairments in post-COVID-19 syndrome // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10, № 15. – P. e15430. – DOI: 10.14814/phy2.15430.
174. Huang S., Vignon P., Mekontso-Dessap A. та ін. Echocardiography in critically ill COVID-19 patients // *Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 667–678. – DOI: 10.1007/s00134-022-06685-2.
175. Tsolaki V., Zakynthinos G., Karavidas N. та ін. Right ventricular function in COVID-19 ARDS // *Annals of Intensive Care*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 41. – DOI: 10.1186/s13613-024-01241-1.

176. Tamariz L., Ryan M., Marzouka G.R. та ін. Cardiovascular risk assessment in long COVID patients // *Echocardiography*. – 2024. – Vol. 41, № 1. – P. e15745. – DOI: 10.1111/echo.15745.
177. Januzzi J.L. Jr, Ahmad T., Mulder H. та ін. Natriuretic peptides in heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 16. – P. 1883–1895. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.064.
178. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S. та ін. Natriuretic peptides in COVID-19 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 356–358. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.039.
179. Guo T., Fan Y., Chen M. та ін. Cardiovascular implications of COVID-19 // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
180. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. та ін. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from COVID-19 // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 1265–1273. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
181. Qin J.J., Cheng X., Zhou F. та ін. Cardiac biomarkers and clinical outcomes in COVID-19 patients // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 7. – P. 698–700. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051028.
182. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, Nguyen M, Martin M, Beckwith K, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med*. 2019;17(1):128. DOI: 10.1186/s12916-019-1351-4
183. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
184. Koo TH, Leong XB, Mohamed M. Systematic review of advanced inflammatory markers as predictors of cardiovascular diseases. *Res Cardiovasc Med*. 2025;14(1):8–14. DOI: 10.4103/rcm.rcm_35_24

ДОДАТОК А: СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2026. Т.34 №1(58):77-92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06> (Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тексту, підготовка статті до друку - Х.Х.).
2. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, залежно від фактору куріння. Запорізький медичний журнал. 2026; Том 28 № 2 (155):110-116. DOI: 10.14739/2310-1210.2026.2.352749 (Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті – Т.С; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту та редагування - Х.Х.)
3. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26-41. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2025.3-4.026> (Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування та рецензування – Т.С; огляд літератури, збір даних, аналіз та інтерпретація, написання тексту та редагування - Х.Х.)
4. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. Запорізький медичний журнал. 2025. Т.27,

- 6(153):448-455. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.6.331606> (Web of Science) *(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті – Т.С.; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту та редагування - Х.Х.)*
5. Solomenchuk TM, Lutska VL, Kysil OYu, Khamuliak KM, Yadzhyh OV, Zadorozhna RO. Predictors of Successful Smoking Cessation in Cardiac Rehabilitation Patients with a History of Acute Coronary Syndrome. Acta Balneol. 2022;64(6):547-551. DOI: 10.36740/ABAL202206110. (Web of Science) *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів – О.Я, В.Л., О.К., Х.Х., Р.З.; написання тексту – В.Л.; підготовка статті до друку - О.Я, В.Л., О.К., Х.Х., Р.З.).*
6. Соломенчук Т.М., Процько В.В., Восух О.В., Хамуляк Х.М. Ефективність кардіометаболічної терапії при лікуванні гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у жінок у перименопаузі. *Сімейна медицина*. 2019;2(82):66–75. *(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування – Т.С.; огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів – П.В., О.В., Х.Х., написання тексту – П.В., підготовка статті до друку – О.В., Х.Х.).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. «Assessment of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients with post-covid syndrome and the smoking habit». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики» 2025; Черв. Львів, Україна, С.16–18. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір*

і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку, статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).

8. Хамуляк Х.М., Николяк В.Р. «Рівні основних гематологічних показників у пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, залежно від фактору куріння». Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу» 2025; Трав. Харків, Україна, С.55. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Х.Х.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., Н.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).*
9. Хамуляк Х.М., Бігун І.М. «Оцінка гематологічних маркерів запалення у хворих із нестабільною стенокардією за наявності постковідного синдрому та звички куріння». Матеріали наук.-практ. конф. «Восьма міжнародна конференція молодих учених “Харківський природничий форум”» 2025; Трав. Харків, Україна, С.81–82. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Х.Х.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., Б.І.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.).*
10. Яджин О.В., Соломенчук Т.М., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. «Аналіз змін рівнів міокардіальних біомаркерів SST2 і NT-ProBNP, маркеру дисфункції нирок CYSC та їх взаємозв'язків у хворих з ІХС, залежно від рШКФ та фактора куріння». Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Внутрішня медицина: сучасні тренди, проблемні питання та перспективи» 2025; Івано-Франківськ, Україна, С.32–33. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., О.Я., Б.І.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.Я.).*
11. Khamuliak Kh.M., Solomenchuk T.M., Halkevych M.P. «Levels of leukocyte inflammatory markers in patients with unstable angina and post-COVID

- syndrome depending on smoking status». Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Future of science: innovations and perspectives» 2025; Квіт. Стокгольм, Швеція, С.22–24. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., Г.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.)*.
12. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. «Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння». Український кардіологічний журнал. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України 2025; Верес. Київ, Україна, Т.32, Додаток 1, С.51–52. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., Г.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х.)*.
13. Соломенчук Т.М., Процько В.В., Восух О.В., Хамуляк Х.М. Результати застосування метаболічної терапії при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST у жінок. *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(1):56–57. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., П.В., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В.)*.
14. Соломенчук Т.М., Восух О.В., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Нейрогуморальні та психоемоційні розлади у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця: можливості фармакологічної корекції». Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» 2019; Берез. 21–22. Запоріжжя, Україна, С.64–66. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу,*

аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В.).

15. Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Функція ендотелію та стан ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та захворюваннями артерій нижніх кінцівок». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 2019; Квіт. 11. Івано-Франківськ, Україна, С.94–96. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., А.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., А.Б).*
16. Соломенчук Т.М., Восух О.В., Хамуляк Х.М. «Нестабільна стенокардія у жінок-курців: особливості клінічного перебігу». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 2019; Квіт. 11. Івано-Франківськ, Україна, С.96–98. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Х.Х., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – О.В, Х.Х.).*
17. Процько В.В., Восух О.В., Луцька В.Л., Хамуляк Х.М. «Особливості факторів ризику ГКС у жінок залежно від гормонального статусу». Матеріали 16-ої Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» 2019; Берез. 28–29. Харків, Україна, С.208–209. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – П.В.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.Х., В.Л., О.В.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., О.В).*
18. Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Восух О.В., Хамуляк Х.М., Луцька В.Л., «Ефективність кварцетину у жінок-курців, хворих на нестабільну стенокардію». Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції

«Екстренна медична допомога в надзвичайних умовах» 2019; Лют. 20–24. Тернопіль, Україна, С.15–16. *(Особистий внесок авторів: дизайн дослідження, редагування – Т.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку – Х.М., В.Л., О.В., А.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Х.Х., А.Б).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

19. ПОСТЕР. Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. «Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння». Український кардіологічний журнал: XXVI Національний конгрес кардіологів України – постер 2025; Верес. Київ, Україна. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Т.С.; обстеження пацієнтів, аналіз, оформлення і представлення отриманих результатів – Х.Х., М.П.).*
20. ПОСТЕР. Хамуляк Х.М., «Changes in hematological inflammatory markers in patients with unstable angina and post-COVID-19 syndrome: the role of smoking». NorDoc PhD Summer School 2025 «Readiness and Sustainability in Research» 2025; Серп. 10–12. Осло, Норвегія. *(Здобувачкою розроблена концепція і проект дослідження, проведено аналіз та представлення результатів).*
21. Соломенчук Т.М., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Хамуляк Х.М. LONG-COVID-19: практичні аспекти та етапи реабілітації. *Практикуючий лікар.* 2022;11(4):5–11. *(Особистий внесок авторів: концептуалізація та дизайн дослідження, редагування – Т.С.; огляд літератури, аналіз та узагальнення даних – М.Г., О.Л.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.).*

22. Заремба О.В., Манецька О.М., Хамуляк Х.М., Сало В.М. Регресійний аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань і стану коронарних судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні із тривожно-депресивними розладами. *Практикуючий лікар*. 2022;11(4):35–39. (Особистий внесок авторів: концепція дослідження, редагування – О.З.; збір даних та обстеження пацієнтів – О.М., В.С.; статистичний аналіз та інтерпретація результатів – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – О.З., Х.Х.).
23. Соломенчук Т.М., Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Хамуляк Х.М., Гель К.С. COVID-19 як предиктор виникнення гострого інфаркту міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням (клінічний випадок). *Практикуючий лікар*. 2023;12(4):78–83. (Особистий внесок авторів: концептуалізація та редагування – Т.С.; клінічне обстеження та ведення пацієнта – О.Л., М.Г., К.Г.; аналіз клінічного випадку – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.).
24. Луцька В.Л., Процько В.В., Хамуляк Х.М., Войтович І.М. Вплив відмови від куріння на добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів після перенесеного ГКС на етапі реабілітаційного лікування. *Практикуючий лікар*. 2024;13(2):33–38. (Особистий внесок авторів: концепція дослідження – В.Л.; дизайн та редагування – В.П.; збір даних та обстеження пацієнтів – І.В.; аналіз результатів – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – В.Л., Х.Х.).
25. Лабінська О.Є., Галькевич М.П., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 в прогнозуванні ризику ускладнень після гострого інфаркту міокарда (огляд літератури). *Практикуючий лікар*. 2024;13(3):18–23. (Особистий внесок авторів: концепція огляду, редагування – О.Л.; пошук та аналіз літератури – М.Г., І.Б.; узагальнення даних – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – О.Л., Х.Х.).

26. Соломенчук Т.М., Кисіль О.Ю., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Хамуляк Х.М. Короткострокові та віддалені кардіологічні ускладнення COVID-19 (огляд літератури). *Практикуючий лікар*. 2025;1:17–22. (Особистий внесок авторів: концепція та дизайн огляду, редагування – Т.С.; пошук і аналіз літератури – О.К., М.Г., О.Л.; узагальнення даних – Х.Х.; написання тексту – Х.Х.; підготовка статті до друку – Т.С., Х.Х.).

ДОДАТОК Б: АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»
Шульгай Аркадій Гаврилович
» _____ 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб покращення ефективної відмови від куріння у кардіореабілітаційних пацієнтів після перенесеного ГКС на етапі КР.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69, Соломенчук Т.М., Луцька В.Л.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Tetiana M. Solomenchuk, Vira L. Lutska, Orysia Yu. Kysil, Khrystyna M. Khamuliak, Oksana V. Yadzbyn, Romanna O. Zadorozhna. Predictors of Successful Smoking Cessation in Cardiac Rehabilitation Patients with a History of Acute Coronary Syndrome // Acta Balneologica. – 2022. - №6(172). – P/ 547-551

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 12.2022 - 02.2023

6. **Заключення:** Рекомендовано використання встановлених незалежних предикторів відмови від куріння у пацієнтів-курців після перенесеного ГКС на етапі кардіореабілітаційного процесу для своєчасного і правильного підбору більш інтенсивних лікувальних стратегій щодо відмови від цієї шкідливої звички.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор Швед М.І.

«03» лютого 2023р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Стрийська ЦРЛ»
 Ігнатів Олексій Іларіонович
 «10» квітня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб покращення ефективної відмови від куріння у кардіореабілітаційних пацієнтів після перенесеного ГКС на етапі КР.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69, Соломенчук Т.М., Луцька В.Л.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Tetiana M. Solomenchuk, Vira L. Lutska, Orysia Yu. Kysil, Khrystyna M. Khamuliak, Oksana V. Yadzbyn, Romanna O. Zadorozhna. Predictors of Successful Smoking Cessation in Cardiac Rehabilitation Patients with a History of Acute Coronary Syndrome // Acta Balneologica. – 2022. - №6(172). – P/ 547-551

4. **Впроваджено:** у терапевтичне відділення КНП «Стрийська ЦРЛ»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 01.2022 - 05.2023

6. **Заключення:** Рекомендовано використання встановлених незалежних предикторів відмови від куріння у пацієнтів-курців після перенесеного ГКС на етапі кардіореабілітаційного процесу для своєчасного і правильного підбору більш інтенсивних лікувальних стратегій по ефективній відмові від шкідливої звички.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

«10» квітня 2023р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
 Ю.Б. Голик
 «___» _____ 2026 р. р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк ХМ, Соломенчук ТМ. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. Запорізький медичний журнал. 2025;Т.27, 6(153):448-455.

4. Впроваджено в: відділення кардіології Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона».

5. Термін впровадження: з вересня 2025 р. по квітень 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 60.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) у хворих з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.	У пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, особливо серед курців, встановлено достовірно вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) – на 33–55% порівняно з некурцями без постковідного синдрому	У пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, особливо серед курців, встановлено достовірно вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) – на 30–50% порівняно з некурцями без постковідного синдрому

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«08» квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:

завідувач відділення кардіології Центру серця та судин
 ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»

В.В. ПРОЦЬКО

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ
 «ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»

Ю.І. Голик

2026 р. р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування циркадних профілів артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк ХМ, Соломенчук ТМ. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26-41.

4. Впроваджено в: відділення кардіології Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона».

5. Термін впровадження: з грудня 2025 р. по квітень 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка циркадних фенотипів артеріального тиску («dipper», «non-dipper», «night-peaker») у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від постковідного синдрому та куріння	У пацієнтів із постковідним синдромом встановлено достовірно нижчі значення добового індексу САТ і ДАТ та більшу частоту патологічних профілів АТ, зокрема «non-dipper» та «night-peaker». У курців ці зміни виражені значно більше.	У пацієнтів із постковідним синдромом встановлено зниження добового індексу САТ і ДАТ та підвищення частоти патологічних циркадних профілів АТ, зокрема «non-dipper» та «night-peaker». У курців зазначені зміни були більш вираженими.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

“08” квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:

завідувач відділення кардіології Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»

В.В. ПРОЦЬКО

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
 Ю.І. Голик
 «_____» _____ 2026 р. р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, залежно від фактору куріння. ЗМЖ. 2026. Т.28, №2.

4. Впроваджено в: відділення кардіології Центру серця та судин судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона».

5. Термін впровадження: з лютий 2026 р. по квітень 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка структурно-функціональних показників серця та рівнів NT-proBNP у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від постковідного синдрому та фактора куріння.	У пацієнтів із постковідним синдромом встановлено достовірне зниження ФВ ЛШ (50,48% проти 53,15%), збільшення ЛП (4,1 см проти 3,9 см) та підвищення NT-proBNP (621,8 проти 254,9 нг/мл). Найбільш виражені зміни відзначались у курців із постковідним синдромом: ФВ ЛШ – 47,14%, NT-proBNP – 830,0 нг/мл.	У пацієнтів із постковідним синдромом встановлено зниження ФВ ЛШ, збільшення ЛП та підвищення NT-proBNP порівняно з пацієнтами без постковідного синдрому. Найбільш виразні зміни структурно-функціональних показників серця та рівнів NT-proBNP спостерігалися у курців.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«07» квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:

завідувач відділення кардіології Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.



В.В. ПРОЦЬКО

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Лікарня Святого Мартина»

Мукачівської міської ради

Довідок

та

Є.В. Мешко

Документів

“ 10 “

Квітня 2026 р.

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Аналіз змін рівнів міокардіальних біомаркерів sST2 і NT-proBNP, маркера дисфункції нирок CysC та їх взаємозв'язків у хворих з ішемічною хворобою серця залежно від рівня ШКФ та фактора куріння.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Яджин О.В., Соломенчук Т.М., Бігун І.М., Хамуляк Х.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Яджин О.В., Соломенчук Т.М., Бігун І.М., Хамуляк Х.М. Аналіз змін рівнів міокардіальних біомаркерів sST2 і NT-proBNP, маркера дисфункції нирок CysC та їх взаємозв'язків у хворих з ІХС залежно від рШКФ та фактора куріння. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Внутрішня медицина: сучасні тренди, проблемні питання та перспективи». 2025; Івано-Франківськ, Україна:32–33.

4. Впроваджено в: загально-терапевтичне відділення КНП «Лікарня Святого Мартина»

5. Термін впровадження: з вересня 2025 р. по квітень 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.


7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка рівнів міокардіальних біомаркерів (sST2, NT-proBNP) та маркера ниркової дисфункції (CysC) у хворих з ІХС залежно від рШКФ і фактора куріння	У пацієнтів із ІХС та зниженим рівнем ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м ²) встановлено достовірно вищі рівні sST2, NT-proBNP та CysC (у 1,4–3,3 рази), а також більшу частоту критичних значень біомаркерів; куріння асоціюється з додатковим підвищенням їх концентрацій і посиленням кореляційних зв'язків між показниками	У процесі впровадження підтверджено, що у хворих із ІХС при зниженні функції нирок та наявності тютюнопаління спостерігається підвищення рівнів sST2, NT-proBNP і CysC (у середньому в 1,3–3,0 рази), а також зростання частоти патологічних значень зазначених біомаркерів, що супроводжується посиленням їх взаємозв'язків


8. Зауваження, пропозиції: немає.

“10“ квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:
завідувач загально-терапевтичного відділення
КНП «Лікарня Святого Мартина»

 Н.Л. МАРКУЛІНА

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології
та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ
«ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.

 Т.М. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Лікарня Святого Мартина»

Мукачівської міської ради

Є.В. Мешко

“ 10 ” квітня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М., Галькевич М.П. Рівні лейкоцитарних запальних маркерів у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом залежно від фактора куріння. *Український кардіологічний журнал*. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. 2025; Т.32, Додаток 1:51–52.

4. Впроваджено в: загально-терапевтичне відділення КНП «Лікарня Святого Мартина»

5. Термін впровадження: з вересня 2025 р. по квітень 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка рівнів гематологічних лейкоцитарних маркерів запалення у хворих з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння	У пацієнтів з нестабільною стенокардією та постковідним синдромом, особливо серед курців, виявлено статистично значуще підвищення рівнів лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) — на 35–50% порівняно з некурцями без постковідного синдрому	При впровадженні встановлено, що у хворих із нестабільною стенокардією за наявності постковідного синдрому та тютюнопаління спостерігається підвищення інтегральних лейкоцитарних індексів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) — у середньому на 30–45% відносно пацієнтів без зазначених факторів

8. Зауваження, пропозиції: немає.

“10” квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:
завідувач загально-терапевтичного відділення
КНП «Лікарня Святого Мартина»

Н.Л. МАРКУЛІНА

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології
та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ
«ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного
клінічного центру Західного регіону,
м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»;
Ярослав БИЛО

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування циркадних профілів артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк ХМ, Соломенчук ТМ. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26-41.

4. Впроваджено в: кардіологічне відділення Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

5. Термін впровадження: з 2025 р. по 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка циркадних фенотипів артеріального тиску («dipper», «non-dipper», «night-peaker») у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від постковідного синдрому та куріння	У пацієнтів із постковідним синдромом встановлено достовірно нижчі значення добового індексу САТ і ДАТ та більшу частоту патологічних профілів АТ, зокрема «non-dipper» та «night-peaker». У курців ці зміни виражені значно більше.	У пацієнтів із постковідним синдромом спостерігається порушення циркадного ритму артеріального тиску зі зменшенням добового індексу САТ і ДАТ та переважанням патологічних профілів («non-dipper», «night-peaker»). У пацієнтів із фактором куріння зазначені зміни мають більш виражений характер

8. Зауваження, пропозиції: немає.

“03” квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:

Начальник кардіологічного відділення,
підполковник медичної служби



А.С. ТКАЧУК

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного клінічного центру Західного регіону,
підполковник м.к.

Ярослав БІЛО

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»; Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Хамуляк ХМ, Соломенчук ТМ. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. Запорізький медичний журнал. 2025;Т.27, 6(153):448-455.

4. Впроваджено в: кардіологічне відділення Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

5. Термін впровадження: з 2025 р. по 2026 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) у хворих з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.	У пацієнтів із постковідним синдромом та серед курців встановлено достовірно вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення: NLR – до 50,0%, MLR – до 37,9%, SII, SIRI, AISI – на 52–62% порівняно з некурцями без постковідного синдрому	У пацієнтів із постковідним синдромом та серед курців встановлено достовірно вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення: NLR – до 45,0%, MLR – до 35,0%, SII, SIRI, AISI – на 48–58% порівняно з некурцями без постковідного синдрому

8. Зауваження, пропозиції: немає.

“06” квітня 2026 р.

Відповідальні за впровадження:

Начальник кардіологічного відділення,
підполковник медичної служби



А.С. ТКАЧУК

Завідувач кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького», д.мед.н., проф.

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи

ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»

доц. І.І. СОЛОНІНКО

« ____ » _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: особливості добового моніторингу артеріального тиску та циркадних профілів артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.

3. Автори: Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

4. Джерело інформації: Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Вплив постковідного синдрому та куріння на формування добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Acta Medica Leopoliensia. 2025;31(3-4):26–41.

5. Форма впровадження: впроваджено в навчальний процес кафедри при читанні лекцій та проведенні практичних і семінарських занять для лікарів-інтернів і слухачів циклів післядипломної освіти.

6. Термін впровадження: 2026 р.

7. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджено в навчальний процес та використано для доповнення лекційного матеріалу щодо сучасних підходів до оцінки добового профілю артеріального тиску, циркадних ритмів та стратифікації кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гострими коронарними синдромами.

8. Зауваження та пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького»
д.мед.н., проф.

Скляров Є.Я.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
доц. І.І. СОЛОНІЧКО

«___» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: оцінка гематологічних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.

3. Автори: Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.

4. Джерело інформації: Хамуляк ХМ, Соломенчук ТМ. Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння. Запорізький медичний журнал. 2025;Т.27, 6(153):448-455.

5. Форма впровадження: впроваджено в навчальний процес кафедри при читанні лекцій та проведенні практичних і семінарських занять для лікарів-інтернів і слухачів циклів післядипломної освіти.

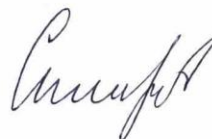
6. Термін впровадження: 2025-2026 р.

7. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджено в навчальний процес та використано для доповнення лекційного матеріалу щодо ролі системного запалення у пацієнтів із гострими коронарними синдромами, з урахуванням впливу постковідного синдрому та куріння.

8. Зауваження та пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького»
д.мед.н., проф.



Скляров Є.Я.