

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії
імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ГО «Асоціація серцево-судинних хірургів України»



UKRAINIAN JOURNAL OF **CARDIO- VASCULAR SURGERY**

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ

2025, том 33, No 3

Наукове видання

Засновник і видавець:

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»

Співзасновники (за договором):

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Асоціація «Серцево-судинних хірургів України»

Головний редактор:

В. В. Лазоришинець,
академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
д-р мед. наук, проф.

Редакційна колегія:

А. В. Руденко, заступник головного редактора (Київ)
Л. В. Кулик, заступник головного редактора (Львів)
О. Д. Бабляк (Київ)
J. Bialkowski (Польща)
Р. М. Вітовський (Київ)
О. К. Гогаєва (Київ)
І. М. Ємець (Київ)
А. П. Мазур (Київ)
В. Б. Максименко (Київ)
Є. А. Настенко (Київ)
О. С. Никоненко (Запоріжжя)

W. M. Novick (США)
В. В. Осауленко (Запоріжжя)
І. В. Полівенок (Харків)
В. В. Попов (Київ)
К. В. Руденко (Київ)
Н. М. Руденко (Київ)
С. А. Руденко (Київ)
С. О. Сіромаха (Київ)
М. Ю. Соколов (Київ)
Я. П. Труба (Київ)
P. Ferrazzi (Італія)
A. Weymann (Німеччина)

Редакційна рада:

Є. В. Аксьонов (Київ)
О. А. Береговий (Київ)
Н. М. Верич (Київ)
В. К. Гринь (Київ)
О. М. Довгань (Київ)
В. А. Жовнір (Київ)
В. П. Захарова (Київ)
Ю. І. Карпенко (Одеса)
А. І. Кланца (Хмельницький)
В. І. Кравченко (Київ)

І. М. Кравченко (Київ)
О. А. Крикунов (Київ)
С. В. Максименко (Дніпро)
В. Г. Мішалов (Київ)
Ю. В. Панічкін (Київ)
О. В. Руденко (Київ)
Р. І. Соскида (Ужгород)
О. С. Стичинський (Київ)
О. М. Трембовецька (Київ)
С. М. Фуркало (Київ)

Український журнал серцево-судинної хірургії

Журнал внесений до Реєстру суб'єктів у сфері медіа. Ідентифікатор медіа R30-03697. Рішення Національної ради з питань телебачення і радіомовлення № 1000 від 28.03.2024.

До травня 2019 року виходив під назвою «**Вісник серцево-судинної хірургії**» (Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 20730-10530ПР видано 08.05.2014 р. Державною реєстраційною службою України).

До 2014 року виходив під назвою «**Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України**», атестований Вищою атестаційною комісією (затверджено постановою президії ВАК України від 14 квітня 2010 р. № 1-05/3 «Про внесення періодичних наукових фахових видань до нового переліку наукових фахових видань України»).

Рекомендовано Вченою радою ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України». Протокол № 17 від 08.09.2025

Журнал внесений до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора та кандидата наук і доктора філософії спеціальності 0912 Medicine, категорія «А» (затверджено Наказом Міністерства освіти та науки України від 10.10.2022 № 894)

Журнал індексується у наукометричній базі Scopus.

Матеріали публікуються мовою оригіналу (українською або англійською).
Статті, що отримує редакція видання для публікації, проходять внутрішнє та зовнішнє подвійне сліпе рецензування.
Розповсюджується безкоштовно.
Електронну версію видання представлено на сайті www.cvs.org.ua, а також на сайті Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського в розділі «Наукова періодика України».
Випусковий редактор: Н. Г. Гноєвая.

Адреса редакції: 03038, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 6.
e-mail: cvs-herald@ukr.net

Підписано до друку 24.09.2025 р.
Папір крейдовий. Друк офсетний. Формат 70x100/16. Ум. друк. арк. 11,86
Тираж 150 прим.

Додрукарська підготовка та друк: ФОП ЛІВАК УЛЯНА МИХАЙЛІВНА
код ЄДРПО: 2777909568
Місцезнаходження: Україна 58000, м. Чернівці, вул. ГЕРОІВ МАЙДАНУ
E-mail: bukovinaprint@gmail.com
Телефон: (050) 434 34 79
Свідоцтво ДК №7505 від 08.11.21.

ISSN 2664-5963 (Print)
ISSN 2664-5971 (Online)

© Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»
© Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
© Асоціація «Серцево-судинних хірургів України»

National M.M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery National Academy
of Medical Sciences of Ukraine

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine



UKRAINIAN JOURNAL OF **CARDIO- VASCULAR SURGERY**

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ

2025, Volume 33, Number 3

Scientific edition

The founder and publisher:

National M. M. Amosov Institute of
Cardiovascular
Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine

Co-founders (under contract):

Association of Cardiovascular
Surgeons of Ukraine
Shupyk National Healthcare University
of Ukraine

Chief editor:

V.V. Lazoryshynets,
Academician of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine,
Corresponding Member
of the National Academy
of Sciences of Ukraine, prof.

Editorial Board:

A. V. Rudenko, deputy chief editor
L. V. Kulyk, deputy chief editor
O. D. Babliak (Kyiv)
J. Bialkowski (Poland)
R. M. Vitovsky (Kyiv)
O. K. Gogayeva (Kyiv)
I. M. Yemets (Kyiv)
A. P. Mazur (Kyiv)
V. B. Maksimenko (Kyiv)
Ye. A. Nastenka (Kyiv)
W. M. Novick (USA)
O. S. Nikonenko (Zaporizhzhia)

V. V. Osaulenko (Zaporizhzhia)
I. V. Polivenok (Kharkiv)
V. V. Popov (Kyiv)
K. V. Rudenko (Kyiv)
N. M. Rudenko (Kyiv)
S. A. Rudenko (Kyiv)
S. O. Siromakha (Kyiv)
M. Yu. Sokolov (Kyiv)
I. P. Truba (Kyiv)
P. Ferrazzi (Italy)
A. Weymann (Germany)

Editorial Committee:

Ye. V. Aksenov (Kyiv)
O. A. Beregovyy (Kyiv)
N. M. Verych (Kyiv)
V. K. Gryn (Kyiv)
O. M. Dovgan (Kyiv)
V. A. Zhovnir (Kyiv)
V. P. Zakharova (Kyiv)
Yu. I. Karpenko (Odesa)
A. I. Klantsa (Khmelnitsky)
V. I. Kravchenko (Kyiv)

I. M. Kravchenko (Kyiv)
O. A. Krykunov (Kyiv)
S. V. Maksimenko (Dnipro)
V. G. Mishalov (Kyiv)
Yu. V. Panichkin (Kyiv)
O. V. Rudenko (Kyiv)
R. I. Soskyda (Uzhgorod)
O. S. Stychynskyi (Kyiv)
O. M. Trembovetska (Kyiv)
S. M. Furkalo (Kyiv)

Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery

The Journal is included in the Register of Subjects in the Field of Media. Media ID R30-03697. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1000 of March 28, 2024.

Edited under title "Cardiovascular Surgery Herald" since may 2019 (the registration certificate KB No. 20730-10530 ПП was given in 08.05.2014 by The State Registration Service of Ukraine).

Edited under title "The Yearbook of Scientific Works of Ukrainian Society of Cardiovascular Surgery" since 2014, certified by the Highest Attestation Commission (approved by the decision of the Presidium of the HAC of Ukraine of April 14, 2010 No. 1-05 / 3 "On adding of periodical scientific professional editions to the new list of scientific professional editions of Ukraine").

Recommended by the Scientific Board of National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine. Protocol No 17 dated September 08, 2025.

The Journal was included to the list of Ukrainian Scientific professional editions in which the results of doctoral thesis for PhD achievement for specialty 0912 Medicine, can be published, category «A». (approved by the order of The Ministry Of Education and Sciences of Ukraine from 10.10.2022 № 894)

The journal is indexed in the scientometric database Scopus.

All materials are published by the language of origin (Ukrainian or English).

All submitted articles are undergoing internal and external double-blind peer review.

The journal is free of charge.

Electronic version is presented at www.cvs.org.ua, as well as at the web-site of the Vernadsky National Library in department of «Scientific periodical press of Ukraine». Prepress preparation of edition: N.G. Gnoyevaya.

Address of the editorial office: 6 Amosov Street, Kyiv 03038
e-mail: cvs-herald@ukr.net

Signed for print 24.09.2025.
Offset print. Size 70x100/16. Cond. Print sheets. 11,86
Circulation 150 samples.

Manufacturer of publishing products
Individual Entrepreneur LIVAK ULIANA MYKHAILIVNA
USREOU code: 2777909568
Location: Ukraine 58000, Chernivtsi, Heroiv Maidanu Str.
E-mail: bukovinaprint@gmail.com
Telephone: (050) 434 34 79
Certificate DK No.7505 dated 08.11.21.

ISSN 2664–5963 (Print)
ISSN 2664–5971 (Online)

© National M.M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine
© Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine
© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

ПОДІЇ, ІСТОРІЯ, ЮВІЛЕЇ

- В. В. Лазоршинець* 8
Прогнозування ризиків розвитку життєзагрозливих станів

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

- Riffatiyani A., Khalid S., Andi M. A., Andi A. Z.* 10
Risk Factor Associated Coronary Artery Calcium Score in Diabetes Patients
- Viktoriya-Svitlana M. Halich, Nazarii M. Kobylak, Alina O. Pletenetska,* 16
Efficacy of Losartan within a Multicomponent Secondary Prevention Strategy for Cardiovascular Events in Post-Ischemic Stroke Patients
- Генега М.Б., Марушко Є.Ю., Маньковський Г.Б.* 25
Ліпопротеїн(а) як незалежний фактор ризику та прогностичний маркер стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій у молодих пацієнтів: огляд літератури
- Гогаєва О.К., Руденко М.Л., Нудченко О.О.* 31
Особливості періопераційного періоду пацієнтів з гострим інфарктом міокарда
- Шпак С.С., Сало С.В., Шумаков В.О., Кирилюк А.О.* 37
Детермінанти реваскуляризаційного успіху STEMI пацієнтів

НАБУТІ ВАДИ СЕРЦЯ

- Телегузова О.В., Ємець Г.І., Руденко Н.М.* 42
Порівняльний аналіз зворотнього ремоделювання лівого шлуночка після заміни аортального клапана: серединна стернотомія, мініінвазивний доступ та TAVI

ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ

- Olga S. Borodinova, Anzhelika O. Mykhailovska* 49
Long-Term Outcomes of Tetralogy of Fallot Repair with Pulmonary Valve Preservation and with Transannular Patch
- Чуйпеш А.А., Дзюрий І.В., Труба Я.П., Бойко С.М., Майстриук Г.В.* 57
Двонаправлений кавапульмональний анастомоз як етап гемодинамічної корекції подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка

EVENTS, HISTORY, ANNIVERSARIES

- Vasyl V. Lazoryshynets* 8
Risk prediction of life-threatening conditions

ISCHEMIC HEART DISEASE

- Riffatiyani A., Khalid S., Andi M. A., Andi A. Z.* 10
Risk Factor Associated Coronary Artery Calcium Score in Diabetes Patients
- Viktoriya-Svitlana M. Halich, Nazarii M. Kobylak, Alina O. Pletenetska,* 16
Efficacy of Losartan within a Multicomponent Secondary Prevention Strategy for Cardiovascular Events in Post-Ischemic Stroke Patients
- Mariia B. Heneha, Yevhen Yu. Marushko, Georgii B. Mankovskyi* 25
Lipoprotein(a) as an Independent Risk Factor and Prognostic Marker of Obstructive Coronary Artery Atherosclerosis in Young Patients: A Literature
- Olena K. Gogayeva, Mykola L. Rudenko, Oleksandr O. Nudchenko* 31
Perioperative Features in Patients with Acute Myocardial Infarction
- Serhii S. Shpak, Sergii V. Salo, Valentyn O. Shumakov, Anastasia Kiriluk* 37
Determinants of Revascularization Success in STEMI Patients

ACQUIRED HEART DISEASES

- Oleksandra V. Telehuzova, Glib I. Yemets, Nadiya M. Rudenko* 42
Comparative Analysis of Left Ventricular Reverse Remodeling After Aortic Valve Replacement: Median Sternotomy, Minimally Invasive Approach, and TAVI

CONGENITAL HEART DEFECTS

- Olga S. Borodinova, Anzhelika O. Mykhailovska* 49
Long-Term Outcomes of Tetralogy of Fallot Repair with Pulmonary Valve Preservation and with Transannular Patch
- Andriiana A. Chyipesh, Ivan V. Dziuryi, Iaroslav P. Truba, Serhii M. Boyko, Hanna V. Maistriuk* 57
Bidirectional Cavapulmonary Anastomosis as a Stage in the Hemodynamic Correction of Double Outlet Right Ventricle

ПАТОЛОГІЯ МІОКАРДА ТА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Svetlana M. Gramatiuk, Sergii I. Estrin, Yulia V. Ivanova, Tatiana V. Kravchenko, Emily Hubbard, Karine Sargsyan 62
Development of an Arrhythmogenic Cardiomyopathy Model Using CRISPR-Cas9 and Homology-Directed Repair

ПАТОЛОГІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Valeriy Y. Kalashnikov, Olexander M. Stoyanov, Yevgen V. Oprya, Yuriy V. Melnyk 75
Structural-Functional Patterns of Lesions of the Main Arteries of the Head in Patients with Headache

Dmytro A. Makivchuk, Yuriy M. Hupalo 81
Comparative Analysis of the Treatment of Patients with Lower Limb Artery Thrombosis and Outflow Artery Injury Using Recombinant Tissue Plasminogen Activator as a Thrombolytic Agent

Мирона В.С., Черній В.І. 88
Регіонарні методи знеболення під ультразвуковою навігацією при ендовенозній лазерній абляції та мініфлебектомії

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ

Доронін О.В., Мешкова М.С. 95
Перший досвід та середньострокові результати застосування електропорації у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Перепека Є.О. 99
Автономні ефекти катетерної радіочастотної абляції ізоляції легеневих вен за методикою високої потужності та короткої тривалості

Тимошенко Д.А., Деркач М.В., Топчий А.В. 106
ТІЛТ-тест, як основний неінвазивний метод тестування автономної нервової системи серця у пацієнтів з вазовагальним синкопе

СЕРЦЕВО-СУДИННА ХІРУРГІЯ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

Вітовський Р.М., Гуменюк К.В., Ісаєнко В.В., Вітовський А.Р., Уніцька О.М., Лазарішинець В.В. 112
Особливості діагностики та хірургічного лікування уламкової емболії правого шлуночка при мінновибухових пораненнях

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Dmytro M. Kosovan 122
Surgical Outcomes in the Era of COVID-19: A Stratified Analysis Based on Infection Chronology

Mykola V. Sup, Vitaliy B. Maksymenko 130
Search for Fundamental Patterns in the Behavior of Integral Parameters of Cardiopulmonary Bypass for Rapid Assessment of Oxygen Balance During Cardiac Surgery

Таммо Раад, Морковкіна Г.Є., Сидорова А.В., Цасюк Є.Є., Ялинська Т. А. 138
T1-картування при магнітно-резонансній томографії серця: принципи, методи, референтні значення нативного T1 міокарда та об'єм позаклітинного простору у здорових пацієнтів

MYOCARDIAL PATHOLOGY AND HEART FAILURE

Svetlana M. Gramatiuk, Sergii I. Estrin, Yulia V. Ivanova, Tatiana V. Kravchenko, Emily Hubbard, Karine Sargsyan 62
Development of an Arrhythmogenic Cardiomyopathy Model Using CRISPR-Cas9 and Homology-Directed Repair

PATHOLOGY OF THE PERIPHERAL VASCULAR SYSTEM

Valeriy Y. Kalashnikov, Olexander M. Stoyanov, Yevgen V. Oprya, Yuriy V. Melnyk 75
Structural-Functional Patterns of Lesions of the Main Arteries of the Head in Patients with Headache

Dmytro A. Makivchuk, Yuriy M. Hupalo 81
Comparative Analysis of the Treatment of Patients with Lower Limb Artery Thrombosis and Outflow Artery Injury Using Recombinant Tissue Plasminogen Activator as a Thrombolytic Agent

Vitalii S. Myrona, Volodymyr I. Cherniy 88
Regional Anesthesia Methods Under Ultrasound Guidance for Endovenous Laser Ablation and Miniphlebectomy

RHYTHM DISTURBANCES

Olexandr V. Doronin, Maryna S. Meshkova 95
Early and Mid-Term Outcomes of Pulsed Field Ablation in Patients with Atrial Fibrillation

Eugene O. Perepeka 99
Autonomous Effects of Catheter Radiofrequency Pulmonary Vein Isolation Ablation Using a High-Power and Short-Duration Technique

Dmytro A. Tymoshenko, Mykola V. Derkach, Alina V. Topchii 106
Tilt Test as a Primary Non-Invasive Method for Testing Cardiac Autonomic Nervous System Function in Patients with Vasovagal Syncope

CARDIOVASCULAR SURGERY UNDER MARTIAL LAW

Rostyslav M. Vitovskyi, Kostiantyn V. Gumeniuk, Volodymyr V. Isayenko, Andrii R. Vitovskyi, Olga M. Unitska, Vasyl V. Lazoryshynets 112
Features of Diagnosis and Surgical Treatment of Fragment Embolism of the Right Ventricle in Mine-Blast Injuries

GENERAL ISSUES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Dmytro M. Kosovan 122
Surgical Outcomes in the Era of COVID-19: A Stratified Analysis Based on Infection Chronology

Mykola V. Sup, Vitaliy B. Maksymenko 130
Search for Fundamental Patterns in the Behavior of Integral Parameters of Cardiopulmonary Bypass for Rapid Assessment of Oxygen Balance During Cardiac Surgery

Tammo Raad, Hanna Ye. Morkovkina, Alyona V. Sydorova, Yevhen Ye. Tsasiuk, Tetyana A. Yalynska 138
T1 Mapping in Cardiac MRI: Principles, Techniques, and Reference Values of Native Myocardial T1 and Extracellular Volume in Healthy Subjects

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Sergii O. Siromakha, Iuliia V. Davydova, Iryna I. Zinovchyk, Alisa Yu. Lymanska, Mykhailo S. Ishchenko 151
Case Report of Multidisciplinary Management of Peripartum Cardiomyopathy

Лекан Р.Й., Мороз В.С., Романюк Т.В., Лекан І.Р., Балабан Л.В. 158
Випадок хірургічної корекції інфекційного ендокардиту клапана легеневої артерії на основі інфундибулярного стенозу у дорослого (клінічний випадок)

Вимоги до публікацій у журналі
«Український журнал серцево-судинної хірургії» 162

CASE REPORT

Sergii O. Siromakha, Iuliia V. Davydova, Iryna I. Zinovchyk, Alisa Yu. Lymanska, Mykhailo S. Ishchenko 151
Case Report of Multidisciplinary Management of Peripartum Cardiomyopathy

Roman Yo. Lekan, Volodymyr St. Moroz, Taras Vo. Romaniuk, Ivan Ro. Lekan, Lyudmyla Va. Balaban 158
Clinical Case of Surgical Correction of Infective Endocarditis of the Pulmonary Valve Associated with Infundibular Stenosis in an Adult

Requirements for publication
in the Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery 162

Прогнозування ризиків розвитку життєзагрозливих станів

Сьогодні медицина досягає такого рівня, коли з'являються реальні можливості не тільки діагностувати патології та прогнозувати їхній розвиток, а й визначати ступінь ймовірності ризиків виникнення захворювань та ускладнень без явних ознак. Завдяки алгоритмам на основі штучного інтелекту (ШІ) ми отримуємо змогу контролювати та попереджати ризики, які досі нерідко спричиняють фатальні наслідки.

Широке впровадження технологій на основі інформаційних технологій та ШІ дозволить заздалегідь прогнозувати виникнення катастрофічних подій, проводити превентивні заходи, направляти пацієнтів до спеціалізованих закладів до виникнення гострих станів. Особливу актуальність це має саме зараз, коли реальний вплив воєнних подій на здоров'я людей у найближчій та віддаленій перспективі важко спрогнозувати, особливо серед військових.

Життя в екстремальних умовах під постійним стресом впливає на роботу всіх органів та систем організму, провокує загострення хронічних і прискорює розвиток нових захворювань. Людина не завжди відмічає погіршення стану здоров'я, бо живе «на адреналіні», або деякі симптоми серйозних захворювань списуються, наприклад, на втому чи вірусні інфекції. Як наслідок – відтерміновані гострі прояви захворювань із важкими наслідками.

Безумовно, військові проходять стандартні діагностичні обстеження поточного стану здоров'я. Але цього недостатньо для прогнозування ризиків розвитку серцево-судинних подій – інфарктів, інсультів та інших захворювань. Скринінг ризиків має проводитися в усіх лікувальних закладах, куди потрапляє військовий: госпіталях, цивільних лікарнях, а також реабілітаційних центрах. Сьогодні ми маємо можливість запроваджувати доступні уніфіковані алгоритми аналізу стану організму з прогностичною оцінкою ризиків.

В ідеалі ми маємо отримати простий алгоритм визначення ризиків розвитку тих чи інших життєзагрозливих станів до перших проявів або при неявній симптоматиці на основі уніфікованих досліджень. При поступленні пацієнта у спеціалізований багато-профільний лікувальний заклад або реабілітаційний центр йому мають проводитися певні дослідження, за параметрами яких у програмі на основі штучного інтелекту буде прораховуватися ймовірність розвитку певних захворювань, а також важкість їхнього перебігу в залежності від загального рівню здоров'я пацієнта.

На основі клінічних досліджень, внесених у медичні інформаційні системи різних установ, ми можемо за допомогою інструментів ШІ створювати алгоритми визначення ризиків розвитку та ймовірності прояву тих чи інших захворювань. В Національному ін-



ституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова вже створено систему повністю автоматизованого раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку серйозних ускладнень, таких як гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу. Наступний крок – виявлення пацієнтів із високою вірогідністю розвитку ниркової недостатності.

Використання ШІ, зокрема в медичних інформаційних системах, створює якісно новий інноваційний шлях управління різноманітними процесами у сфері охорони здоров'я, в оперативній роботі з потужними масивами даних із використанням значно меншого високовартісного ресурсного забезпечення.

Сучасна медицина поки ще не готова до комплексного вирішування завдань збереження здоров'я людини на перспективу та повноцінного відновлення цілісного здоров'я. Це затратно та організаційно складно для масового впровадження. Але ми вже ставимо такі завдання, пропонуємо відносно прості та недорогі технології.

Більшість людей сьогодні готові вкладати в здоров'я, відновлення та попередження ризикових станів, але необхідно чітко знати, на чому саме варто перш за все зосередитися, які є найбільші загрози та ризики. Тому потрібно формувати попит на такі послуги, як визначення ризиків і загроз.

На жаль, вимушений зазначити, загальний стан здоров'я пацієнтів-військових, що поступають на лікування у відділенні воєнної кардіохірургії Інституту Амосова суттєво погіршується. Збільшується кількість важких і занедбаних розладів серцево-судинної системи. Значно обтяжує стан пацієнтів цукровий діабет 2 типу. Дуже турбує зростання інфекційних захворювань серед військових. Особливо серйозною проблемою є психо-емоційний стан військових. І тут надзвичайно важливим кроком із боку МОЗ є форму-

вання мережі центрів ментального здоров'я, впровадження з ініціатива першої леді Олени Зеленської Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?»

Медичну систему та суспільство очікують серйозні випробування після повернення до звичайного життя людей, які декілька років жили «на адреналіні» в умовах постійного стресу без своєчасної компетентної медичної допомоги (мова йде не про рятування життя та лікування симптомів для швидкого повернення у стрій, а про відновлення здоров'я в цілому).

Отже прогнозування ризиків та стратифікація пацієнтів за ймовірністю виникнення великих серцевих подій є критично важливою складовою шостого рівня розвитку медичного патерналізму, на якому світова медична галузь знаходиться сьогодні.

Мета цієї публікації – підняти та загострити цю проблему, привернути до неї увагу громадськості й показати шляхи вирішення. Це тема, яку варто розглядати на рівні НАМН України та почати реалізовувати через пілотні проекти із залученням медичних установ різного рівня та підпорядкування.

Василь ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
президент Національної академії
медичних наук України,
директор ДУ «Національний інститут
серцево-судинної хірургії
імені М. М. Амосова НАМН України»,
завідувач кафедри хірургії серця
та магістральних судин
Національного університету
охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Riffatiyani Arsyad¹, Medical Doctor, Resident of the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0009-0007-0340-6670>

Khalid Saleh¹, Doctoral Degree, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-3816-2518>, H-Index: 0

Andi Makbul Aman¹, Professor, Endocrinologist, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-1310-9721>, H-Index: 2

Andi Alfian Zainuddin², Doctoral Degree, Department of Public Health and Family Medicine, Faculty of Medicine, Makassar, Indonesia, <https://orcid.org/0000-0003-4436-3906>, H-Index: 8

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

² Department of Public Health and Family Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

Risk Factor Associated Coronary Artery Calcium Score in Diabetes Patients

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of coronary artery disease (CAD) and vascular calcification, although the mechanism of action remains complex. Coronary artery calcium (CAC) scoring is non-invasive method to assess subclinical atherosclerosis in this high-risk population.

Aim. To analyze the association between cardiovascular risk factors and CAC scores among diabetic patients.

Materials and Methods. This cross-sectional study included 52 diabetic patients recruited from the Cardiology Clinic of Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Indonesia. Data on demographic characteristics, body mass index (BMI), blood pressure, dyslipidemia, family history of CAD, and HbA1c levels were collected. CAC scoring was performed using non-contrast ECG-gated CT, and results were categorized using the Agatston method. Statistical analyses included Spearman correlation, Mann-Whitney U test, and multivariate regression tests.

Results. The majority of patients were male (65.4 %) and under 60 years (82.7 %). High CAC scores (>400) were observed in 61.5 % of patients. A significant positive correlation was observed between HbA1c and total CAC score ($r = 0.317$; $p = 0.022$). In multivariate analysis, HbA1c remained an independent predictor of elevated CAC scores ($p < 0.05$), while hypertension was also significant in partial models. Other factors, including BMI, dyslipidemia, age, and family history of CAD, were not significantly associated with CAC scores.

Conclusions. Coronary artery calcification is highly prevalent among diabetic patients, including younger and non-obese individuals. HbA1c and hypertension were key predictors of CAC burden. These findings underscore the need for optimal glycaemic and blood pressure control, along with consideration of CAC screening for early cardiovascular risk stratification in diabetic populations.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Coronary Artery Disease, Calcium Score, Hypertension, HbA1c.*

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia due to impairments in insulin secretion, insulin action, or both [1]. Hemoglobin A1c (HbA1c) is a key biomarker for assessing long-term glycemic control and is widely used for the diagnosis and management of diabetes [2]. Among the most serious complications of DM is atherosclerosis, which involves the buildup of plaques within the arterial walls and significantly increases the risk of Coronary Artery Disease (CAD) [3].

The standard diagnostic tool for detecting atherosclerosis is angiography, which provides direct visualization of arterial narrowing or obstruction [4]. In addition,

non-invasive imaging methods such as Coronary Artery Calcium (CAC) scoring using computed tomography (CT) have become valuable in evaluating CAD risk. CAC scoring quantifies calcified plaque in the coronary arteries, offering an estimate of subclinical atherosclerosis severity [5]. Several studies have demonstrated a strong link between elevated HbA1c levels and increased CAD risk, as poor glycemic control contributes to vascular damage through inflammatory processes, oxidative stress, and endothelial dysfunction [6,7].

Furthermore, risk factors such as age, gender, body mass index (BMI), hypertension, smoking, dyslipidemia, family history of heart disease, and kidney dysfunction are also known to interact and amplify the risk of CAD in individuals with diabetes [8]. While CAC scoring provides an effective method for assessing calcified plaque burden, it does not directly visualize arterial narrowing.

In contrast, CT angiography (CTA) offers detailed three-dimensional imaging of coronary artery structure and stenosis using contrast media [9], while coronary angiography (CAG) remains the invasive gold standard for directly detecting vascular blockages [10].

The use of CAC scoring as an early risk stratification tool offers significant prognostic value, particularly for diabetic patients, by identifying those at higher risk of developing CAD before clinical symptoms emerge [11]. Understanding the factors related to CAC scores in this population is crucial for refining risk assessment and developing targeted interventions. Therefore, this study aims to analyse the determinants of calcium score values in patients with diabetes mellitus at risk of CAD, with the goal of improving cardiovascular disease prevention and management strategies in this vulnerable group.

Materials and Methods

Study design and participants. This study was an observational analytic study with a cross-sectional design. The research was conducted 1 year from January 2024 to January 2025 at RSUP Wahidin Sudirohusodo. A structured questionnaire was utilized to gather socio-demographic information from the study participants. The factors analyzed were gender, age, blood pressure, HbA1c value, BMI (body mass index), history of dyslipidemia, and family history of CAD. Anthropometric measurements – including height (in centimeters), weight (in kilograms), and body mass index (BMI) were obtained using standardized procedures and calibrated instruments. BMI was calculated by dividing body weight in kilograms by the square of height in meters (kg/m^2). HbA1c levels were measured using a standardized method by the National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) and the Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT).

Calcium Scoring Protocol Coronary artery calcium quantification was conducted using non-contrast ECG-gated computed tomography (CT) scans. The Agatston Score was used to classify the severity of calcified plaque as follows: Score 0: No plaque detected, Score: 1–10, Minimal plaque Score: 11–100, Mild plaque Score: 101–400, Moderate plaque, Score >400. Extensive plaque burden. Patients with a calcium score exceeding 400 were considered at high risk and referred for further coronary angiography, where clinically indicated.

Sample and Eligibility Criteria. Samples were collected using consecutive sampling. Eligible subjects who met the inclusion criteria and visited the Cardiology Clinic at the Integrated Heart Center during the study period were consecutively recruited until the required sample size was achieved. Subjects who met the exclusion criteria were excluded from participation.

The inclusion criteria were all patients diagnosed with diabetes mellitus aged over 18 years attending the Cardiology Clinic at the Integrated Heart Center, Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar. Patients with a history of specific kidney diseases or chronic kidney disease, heart diseases other than coronary artery dis-

ease (such as valvular heart disease and congenital heart disease), and those with severe complications, including severe infections and organ failure –were excluded.

Ethical consideration. Ethical approval was obtained from the Health Research Ethics Committee of Hasanuddin University, Makassar, Indonesia, with the approval code/reference number [282/UN4.6.4.5.31/PP36/2025]. Informed consent was obtained from all participants (or their legal guardians if applicable) after a thorough explanation of the study objectives, procedures, risks, and benefits. Confidentiality and anonymity of the participants were ensured throughout the study, and data were used solely for research purposes.

Statistical analysis. Data were analyzed using SPSS for Windows, version 26.0. Statistical analysis included the Spearman correlation test, Chi-square test, and Mann-Whitney test, p -value <0.05 was considered statistically significant, indicating an association between the studied factors and calcium score values in diabetic patients. The results were presented in narrative form and supported by tables and figures.

Results. A total of 52 patients who met the inclusion criteria were initially enrolled in this study to assess the role of risk factors for increasing the Calcium Score in Diabetes patients. Baseline characteristics of the study population, including age, gender, BMI, blood pressure status, dyslipidemia, and CAC score categories, are summarized in table 1. The majority were men (65.4 %), while women accounted for 34.6 %. Most subjects were younger than 60 years (82.7 %), with only 17.3 % aged 60 years or older. In terms of body mass index (BMI), 28.8 % were classified as obese, while the remaining 71.2 % were non-obese. Hypertension was present in 54.5 % of the patients, and dyslipidemia was reported in 61.5 %, indicating a high burden of cardiovascular risk factors. A family history of coronary artery disease (CAD) was noted in 25 % of participants. Regarding coronary artery calcium (CAC) scores, the majority of patients fell into the high-risk category (61.5 %), followed by 36.5 % with mild risk, 1.9 % with low risk, and no patients with a score indicating no risk.

Table 2 summarizes the mean calcium scores in relation to gender, age, blood pressure status, history of dyslipidemia, and family history of coronary artery disease (CAD). Participants younger than 60 years exhibited a slightly higher mean score (443.30) compared to those aged 60 years and above (426.22); however, but this was not statistically significant ($p = 0.748$). Subjects with hypertension demonstrated a significantly higher mean calcium score (483.99) relative to those without hypertension (393.20) ($p = 0.020$). Although participants with a history of dyslipidemia had a higher mean score (461.19) than those without (406.99), this difference did not reach statistical significance ($p = 0.185$). Regarding body mass index (BMI), obese individuals had a lower mean calcium score (407.60) compared to non-obese subjects (453.62), though this difference was not significant. Patients with a family history of CAD showed a higher mean

Table 1*Characteristics of study population*

Variables	Categorical	n	%
Gender	Woman	18	34.6
	Man	34	65.4
Age	<60 years	43	82.7
	≥60 years	9	17.3
IMT	Non Obese	37	71.2
	Obese	15	28.8
Blood pressure	Hypertension	30	54.5
	Non Hypertension	25	45.5
Dyslipidemia	Yes	32	61.5
	No	20	38.5
CAD family history	Yes	13	25
	No	39	75
	No risk	0	0
Calcium score	Low	1	1.9
	Mild	19	36.5
	High	32	61.5

Table 2*Risk Factor Profiles Associated With Coronary Artery Calcium score in Diabetes Mellitus***Independent T-Test*

Variables	Calcium score	n	Mean	SD	p
Gender	Man	34	440.85	127.53	0.985*
	Woman	18	440.07	151.96	
Age	<60 years	43	443.30	143.70	0.748*
	≥60 years	9	426.22	145.39	
Blood pressure	Hypertension	27	483.99	152.47	0.020*
	Non Hypertension	25	393.20	116.74	
Dyslipidemia	Yes	32	461.19	141.26	0.185*
	No	20	406.99	142.13	
IMT	Obese	15	407.60	65.89	0.297*
	Non Obese	37	453.62	162.88	
CAD Family History	Yes	13	482.54	109.54	0.217*
	No	39	426.13	150.70	

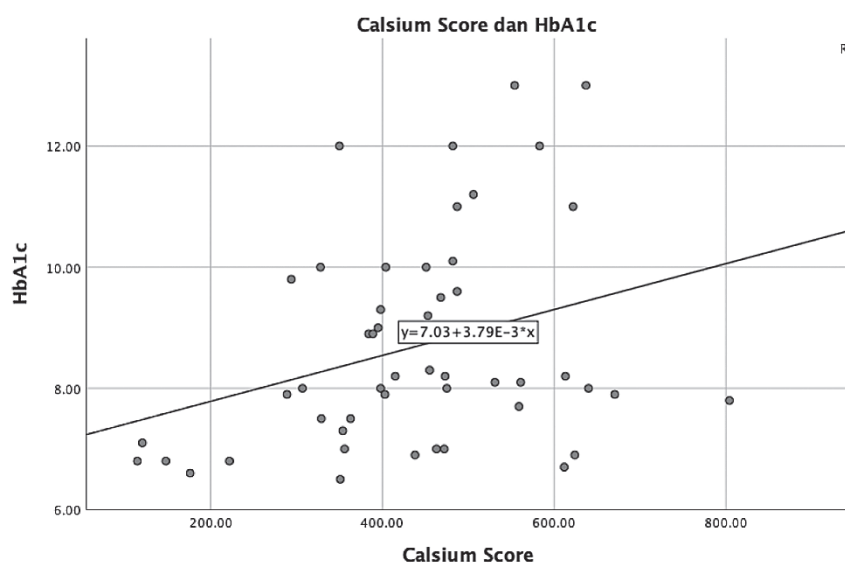
score (482.54) compared to those without such a history (426.13), but not statistical significance ($p = 0.217$).

The results of the correlation between HbA1c level and calcium score (Figure 1). Spearman's correlation analysis revealed a statistically significant positive relationship between Total Calcium score and HbA1c levels ($r = 0.317$; $p = 0.022$). This indicates that higher HbA1c values are associated with higher coronary artery calcium scores, although the strength of this correlation is relatively weak.

Discussion. This study was conducted among diabetic patients, of whom 65.4 % were male and 82.7 % were under 60 years of age, indicating that cardiovascular risk in diabetes is substantial even among younger adults.

This is consistent with data from the American Diabetes Association, which reports higher macrovascular complications in men and early atherosclerosis onset in younger diabetics due to prolonged hyperglycemia exposure [12]. Similar findings were reported by Santos-Gallego et al., demonstrating early coronary calcification in young diabetic population [13].

Despite a predominance of non-obese individuals (71.2 %), high coronary artery calcium (CAC) scores were frequent, supporting the concept of metabolically obese normal weight (MONW) individuals, as described in previous studies [14,15]. Hypertension was observed in 54.5 % of subjects, reinforcing its role as a major contributor to vascular calcification. Whelton et al. previ-

**Figure 1.** Correlation between HbA1C level and Calcium score ($r = 0.317$; $p = 0.022$)

ously demonstrated a twofold increase in coronary risk among diabetics with hypertension [16]. Dyslipidemia was also prevalent (61.5 %), consistent with previous studies that underscored its central role in plaque formation and calcification [13]. Notably, despite only 25 % of participants reporting a family history of coronary artery disease (CAD), elevated CAC scores were widespread, emphasizing the predominant role of modifiable risk factors over genetics [16].

Our study showed a significant positive correlation between HbA1c and CAC score ($r = 0.317$, $p = 0.022$), supporting previous studies linking glycaemic control to vascular calcification. This correlation, although weak, indicates that higher HbA1c levels – as an indicator of long-term glycaemic control – are associated with higher coronary calcium scores, which reflect the degree of calcification or subclinical atherosclerosis in the coronary arteries. These findings confirm that poor glycaemic control in diabetic patients may be a key factor in accelerating the process of vascular calcification, which marks the early stages of coronary heart disease.

Physiologically, high and prolonged blood glucose levels cause oxidative stress, activation of inflammatory pathways, and endothelial dysfunction, all of which contribute to the formation of atherosclerotic plaque and arterial calcification. Hyperglycemia also increases the production of advanced glycation end products (AGEs), which enhance calcium deposition on the blood vessel wall. Guyton and Hall (2021) explained that AGEs and chronic inflammatory reactions accelerate vascular damage typical of diabetic patients. Therefore, HbA1c as a chronic glycemic marker has predictive value for the progression of atherosclerosis. Zhang et al. [17] demonstrated accelerated CAC progression in patients with HbA1c $\geq 8\%$, while the last study confirmed HbA1c as an independent predictor of CAC, even after adjusting for other risk factors [18,19]. The modest correlation observed in this study may reflect the multifactorial nature of calcification [20].

Multivariate analysis revealed hypertension and HbA1c as the strongest predictors of CAC score, while dyslipidaemia, BMI, age, and family history were not significant. These findings align with those of Saeed et al. and Al-Mallah et al., who reported that metabolic and haemodynamic factors, rather than traditional risk markers, primarily drive calcification in diabetic populations [19,16]. Although a statistically significant positive correlation was observed between HbA1c and total CAC score ($r = 0.317$; $p = 0.022$), the strength of this association was weak to moderate. This finding underscores that while poor glycaemic control contributes meaningfully to coronary calcification, diabetes alone is not the sole determinant. Other metabolic and haemodynamic factors likely interact to influence the development and progression of subclinical atherosclerosis in this population.

Strengths and Limitations. The strengths of this study include the comprehensive assessment of multiple

cardiovascular risk factors and their relationship with coronary artery calcium (CAC) scores in a real-world diabetic population. The inclusion of both inpatient and outpatient subjects provides a broader perspective on disease burden. Additionally, the use of CAC scoring, an established and validated predictor of cardiovascular events, strengthens the clinical relevance of the findings. The analysis also incorporated multivariate models to adjust for potential confounders, enhancing the robustness of the associations observed between hypertension, HbA1c, and CAC scores.

However, several limitations should be acknowledged. First, the cross-sectional design precludes causal inferences and limits the ability to assess progression over time. Second, the sample size was relatively modest, which may have reduced the statistical power to detect associations with variables such as dyslipidemia and BMI. Third, data on medication use, including statins and antihypertensive agents, were not fully controlled, which could have influenced CAC scores. Additionally, factors such as diabetes duration, physical activity, and dietary patterns were not included, which may confound the relationship between metabolic factors and vascular calcification. Lastly, the study population was derived from a single center, which may limit generalizability to other populations.

Conclusions. This study found that HbA1c is an independent predictor of coronary artery calcium (CAC) score in diabetic patients, with hypertension also exerting a significant influence. Although the correlation between HbA1c and CAC was statistically significant, its weak-to-moderate strength suggests that diabetes is a key, but not exclusive, contributor to coronary calcification. These findings underscore the multifactorial nature of atherosclerosis and highlight the importance of comprehensive cardiovascular risk assessment beyond glycaemic control alone.

Acknowledgments

The authors would like to express their sincere gratitude to Wahidin Sudirohusodo Hospital for its valuable support and contributions to this research. We are also thankful to our colleagues for their insightful comments and suggestions, which greatly improved the quality of this manuscript.

Authors' Contributions

RA: Validation, visualization, formal analysis, writing – original draft. KS: Conceptualization, writing-review & editing. MA: Conceptualization, software, supervision, validation, visualization, writing-review & editing. AZ.: Data curation, investigations.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest related to the research, authorship, or publication of this article.

Список використаної літератури

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(1):S67-74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
2. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104. <https://doi.org/10.4137/BMI.S38440>
3. Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M, et al. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus*. 2023;15(9):e45835. <https://doi.org/10.7759/cureus.45835>
4. Csore J, Drake M, Roy TL. Peripheral arterial disease treatment planning using noninvasive and invasive imaging methods. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023;9(4):101263. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2023.101263>
5. Lima MR, Lopes PM, Ferreira AM. Use of coronary artery calcium score and coronary CT angiography to guide cardiovascular prevention and treatment. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2024 Jan-Dec;18:17539447241249650. DOI: 10.1177/17539447241249650
6. Kayali Y, Ozder A. Glycosylated hemoglobin A1c predicts coronary artery disease in non-diabetic patients. *J Clin Lab Anal*. 2021 Feb;35(2):e23612. <https://doi.org/10.1002/jcla.23612>
7. Chen S, Shen Y, Liu YH, Dai Y, Wu ZM, Wang XQ, Yang CD, Li LY, Liu JM, Zhang LP, Shen WF, Ji R, Lu L, Ding FH. Impact of glycemic control on the association of endothelial dysfunction and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Mar 13;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01257-y>
8. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):345-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.072>
9. Ghekiere O, Salgado R, Buls N, Leiner T, Mancini I, Vanhoenacker P, Dendale P, Nchimi A. Image quality in coronary CT angiography: challenges and technical solutions. *Br J Radiol*. 2017 Apr;90(1072):20160567. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160567>
10. Kato Y, Ambale-Venkatesh B, Kassai Y, Kasuboski L, Schuijf J, Kapoor K, Caruthers S, Lima JAC. Non-contrast coronary magnetic resonance angiography: current frontiers and future horizons. *MAGMA*. 2020 Oct;33(5):591-612. <https://doi.org/10.1007/s10334-020-00834-8>
11. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, et al. Coronary Artery Calcium Score – A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease?. *Cureus*. 2021;13(12):e20149. Published 2021 Dec 3. <https://doi.org/10.7759/cureus.20149>
12. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda. et al. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1): S1–S291. <https://doi.org/10.2337/dc23-S001>
13. Santos-Gallego, C. G., Picatoste, B., & Badimon, J. J. Diabetic dyslipidemia: From mechanisms to treatment. *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-00960-5>
14. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, & Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699–713. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.5.699>
15. Nurhayati A, Suryadinata H, & Ramadhani F. Hubungan faktor risiko dengan kejadian penyakit jantung koroner pada pasien diabetes melitus di rumah sakit rujukan provinsi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2021;15(4):237–244. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v15i4.5289>
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2021 ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*. 2021;77(4):e87–e120. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000190>
17. Guyton AC, & Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. (14th ed.). Philadelphia: Elsevier; 2021.
18. Zhang L, Wang Y, & Chen Y. The association of HbA1c levels with progression of coronary artery calcium in patients with type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2023;20(1):1–9. <https://doi.org/10.1177/1479164123111110>
19. Saeed A, Lønborg J, & Kelbæk H. HbA1c is associated with coronary artery calcium score and subclinical atherosclerosis in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21:72. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01520-4>
20. Iwasaki T, Nakajima T, Nishida Y, Sakamoto T, & Yamaguchi O. Association between Hypertension and Coronary Artery Calcification in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022;29(5):632–640. <https://doi.org/10.5551/jat.61418>

Фактори ризику, пов'язані з показником коронарного кальцію у хворих на діабет

Ріффатіяні Арсяд¹, Халід Салех¹, Макмул Аман¹, Альфіан Зайнуддін²¹ Кафедра внутрішньої медицини, Медичний факультет, Університет Хасануддіна, Маккасар, Індонезія² Кафедра громадського здоров'я та сімейної медицини, Медичний факультет, Університет Хасануддіна, Маккасар, Індонезія

Резюме

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) пов'язаний із значним підвищенням ризику розвитку коронарної хвороби серця (КХС) через механізми судинної кальцифікації та атеросклерозу. Оцінка кальцію в коронарних артеріях (САС) є надійним, неінвазивним методом для раннього виявлення субклінічного атеросклерозу у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком.

Мета. Проаналізувати взаємозв'язок між факторами серцево-судинного ризику та показниками САС у пацієнтів із діабетом.

Матеріали та методи. Поперечне дослідження включало 52 дорослих пацієнтів з діабетом, які проходили обстеження в Кардіологічній клініці Загальної лікарні Вахідін Судірохусодо, Індонезія. Збирались дані про демографічні характеристики, індекс маси тіла (ІМТ), показники артеріального тиску, наявність дисліпідемії, сімейний анамнез КХС, а також рівень HbA1c. Оцінка кальцію проводилась методом безконтрастної, ЕКГ-синхронізованої комп'ютерної томографії з подальшою класифікацією за шкалою Агатстона. Для статистичного аналізу застосовували кореляційний тест Спірмена, непараметричний тест Манна-Уїтні та багатовимірний регресійний аналіз.

Результати. Більшість пацієнтів були чоловіками (65,4 %) і молодшими за 60 років (82,7 %). Високі показники САС (>400) спостерігались у 61,5 % пацієнтів. Було виявлено значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та загальним САС ($r = 0,317$; $p = 0,022$). У багатовимірному аналізі HbA1c залишався незалежним предиктором підвищених значень САС ($p < 0,05$), при цьому гіпертонія також була значущою у часткових моделях. Інші фактори, зокрема ІМТ, дисліпідемія, вік і сімейний анамнез КХС, статистично значущого зв'язку з САС не мали.

Висновки. Кальцифікація коронарних артерій часто зустрічається серед пацієнтів із діабетом, включаючи молодих і не ожирілих осіб. HbA1c і гіпертонія є ключовими предикторами кальцифікаційного навантаження. Ці результати підкреслюють необхідність оптимального контролю глікемії та артеріального тиску, а також врахування скринінгу САС для ранньої стратифікації серцево-судинного ризику у діабетичних пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет, коронарна хвороба серця, кальцієвий бал, гіпертонія, HbA1c.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 21.05.2025

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2025

Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2025

Viktoriya-Svitlana M. Halich, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine #4,
<https://orcid.org/0009-0006-6242-4097>

Nazarii M. Kobyliak, MD, Professor, Department of Endocrinology, <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Alina O. Pletenetska, MD, Associate Professor, Department of Forensic Medicine and Medical Law,
<https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of Losartan within a Multicomponent Secondary Prevention Strategy for Cardiovascular Events in Post-Ischemic Stroke Patients

Abstract

Aim. To assess the efficacy of adding losartan to standard therapy in patients with ischemic heart disease (IHD) and polyvascular atherosclerosis following ischemic stroke as part of a multicomponent secondary prevention strategy over a 4-month treatment period.

Materials and Methods. A prospective study enrolled 60 patients who were randomly assigned to two equal groups: standard therapy (including antiplatelet agents, statins, antihypertensive medications, and risk factor management) and standard therapy plus losartan. All patients underwent assessment of lipid profiles, as well as serum levels of the matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9, interleukin-1 β (IL-1 β), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), both at baseline and after 4 months of therapy.

Results. After 4 months of therapy, a significant reduction in the serum levels of lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C), MMP-2, MMP-9, IL-1 β , PAI-1, TAFI, and TNF- α ($p < 0.05$) was observed in both groups. However, compared with the standard therapy group, the addition of losartan was associated with a significant reduction in MMP-2 ($p = 0.008$) and TAFI ($p = 0.011$) in the intergroup ANCOVA analysis.

Conclusions. The addition of losartan to standard therapy in patients with IHD and polyvascular atherosclerosis following ischemic stroke over a 4-month period was associated with improved clinical outcomes, attenuation of inflammatory and proteolytic cascade activation, and enhanced hemodynamic parameters.

Keywords: Ischemic heart disease, generalized atherosclerosis, ischemic stroke, losartan, secondary prevention, MMP-2, MMP-9, IL-1 β , PAI-1, TAFI, TNF- α .

Introduction. Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The INTER-STROKE study demonstrated that over 90 % of the risk for stroke is attributable to modifiable factors such as hypertension, dyslipidemia, and cardiac conditions [1]. Renin-angiotensin system inhibitors (ACE inhibitors) represent a cornerstone of secondary prevention strategies after stroke. Losartan possesses additional neuroprotective and vascular remodeling properties, including the suppression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), which play key roles in vascular wall degradation and disruption of the blood-brain barrier [2]. Losartan, as a representative angiotensin II receptor blocker (ARB), has demonstrated superiority in reducing stroke risk compared with beta-blockers (atenolol) in the LIFE study [3].

Specifically, losartan was associated with a 25 % reduction in stroke risk (HR 0.75; $p = 0.001$), as well as im-

proved outcomes in terms of all-cause and cardiovascular mortality, with reductions of 13 % and 37-39 %, respectively, in the diabetic subgroup [4,5].

Losartan stands out among ARBs due to its ability to modulate key pathophysiological pathways beyond blood pressure reduction. Preclinical and clinical observations show that blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) – which losartan does effectively – attenuates both inflammatory and thrombotic processes in patients at high cardiovascular risk [6]. Moreover, a recent in vitro study demonstrated that losartan significantly suppresses TNF- α -induced pro-inflammatory and catabolic signaling in human cells, highlighting its anti-inflammatory and matrix-protective effects [7]. These properties make losartan especially suitable for geriatric patients with ischemic heart disease, polyvascular atherosclerosis, and prior ischemic stroke, as it addresses inflammation, extracellular matrix remodeling, and hemostatic balance – key contributors to recurrent cardio- and cerebrovascular events.

Biomarkers of inflammation and fibrinolysis – such as IL-1 β , TNF- α , PAI-1, and TAFI – also have prognostic significance in patients with stroke and atherosclerosis. However, data on the impact of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on these parameters in patients with polyvascular disease following ischemic stroke are limited.

Aim. To evaluate the impact of adding losartan to standard therapy in patients with a history of ischemic stroke, ischemic heart disease (IHD), and polyvascular atherosclerosis on lipid profile, biomarkers of vascular remodeling (MMP-2, MMP-9) and inflammation (IL-1 β , TNF- α , PAI-1, TAFI).

Materials and Methods. This prospective, open-label, comparative, parallel clinical observation was conducted at the Municipal Non-Profit Enterprise “Kyiv City Clinical Hospital №12,” Ukraine, between November 2023 and November 2024. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and complied with the requirements of the Ethics Committee of Bohomolets National Medical University. The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Study design. A total of 60 patients with a confirmed diagnosis of ischemic stroke (acute cerebrovascular accident of ischemic type) were enrolled; all were in the chronic phase of the disease (ranging from 1 to 7 years post-event). The observation period lasted 4 months and included two assessment time points: baseline evaluation – within the first hours after hospital admission, and the treatment period lasting 4 months.

Patients were assigned to two comparable groups: the control group received standard therapy according to current national protocols, while the experimental group received the same standard therapy with the addition of losartan 50 mg, titrated individually.

Inclusion criteria: patients aged ≥ 60 years with stable coronary artery disease (including post-infarction cardiomyopathy); history of ischemic stroke or myocardial infarction 12 months to 7 years prior; confirmed ischemic stroke on CT/MRI; generalized atherosclerosis (IMT ≥ 1.2 mm, plaques, or ≥ 30 % stenosis in ≥ 2 vascular territories); heart failure $\leq$ NYHA IIb; stable clinical condition; ability to follow the study protocol; written informed consent.

Exclusion criteria: congenital or acquired heart defects; cardiomyopathies; non-ischemic myocardial lesions; persistent AF/flutter; heart failure NYHA III–IV; haematologic disorders; coagulopathies; anaemia; thrombophilia; severe venous insufficiency; type 1 or 2 diabetes; recent trauma, surgery, or bleeding; chronic liver disease with impaired function; renal failure (eGFR < 60); active infections; substance abuse; immunosuppressive therapy in the past 3 months; or age < 60 years.

The study followed a structured sequence of phases, beginning with patient screening based on clearly de-

finied inclusion and exclusion criteria. After the study cohort was finalized, the participants were randomized with consideration of clinical and demographic balance. At the initiation of the therapeutic intervention, each patient underwent a comprehensive assessment, which included clinical evaluation, echocardiography, Doppler ultrasound examination, Holter monitoring, and laboratory testing focused on inflammatory, hemostatic, and remodeling biomarkers. Over the course of four months, patients received standard therapy with or without the addition of losartan. Upon completion of the treatment period, follow-up assessments were performed using the same protocol. The collected data were then subjected to statistical analysis to compare within-group and between-group dynamics of the measured parameters.

Outcomes assessment and measurement. The main endpoints included changes in biomarkers of vascular remodeling (MMP-2, MMP-9) and inflammation (IL-1 β , TNF- α , PAI-1, TAFI), as well as hemodynamic parameters. Echocardiographic examinations were performed using the HITACHI LTD, ALOKA Arietta S-70 system (Japan), utilizing B-mode, M-mode, color Doppler, and tissue Doppler imaging. Doppler ultrasonography of the extracranial arteries included B-mode, spectral, and color Doppler techniques. The following parameters were assessed: flow volume (FV), peak systolic velocity (PSV), mean velocity (MnV), end-diastolic velocity (EDV), pulsatility index (PI), resistance index (RI), intima-media thickness (IMT), and degree of stenosis. The methodology adhered to the Society for Vascular Ultrasound (SVU) Professional Performance Guidelines [8]. Twenty-four-hour Holter monitoring was performed using an ARNIKA device with standardized methods of data analysis.

Venous blood samples were collected immediately upon hospital admission and again after 4 months. The serum was prepared by centrifugation at $900 \times g$ for 40 minutes and subsequently stored at -20 °C. The plasma concentrations of TAFI, PAI-1, MMP-2, MMP-9, IL-1 β , and TNF- α were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) following the methodology described by Aydin et al. [9]. The lipid profile was assessed using a standard enzymatic method.

Statistical Analysis. Statistical analysis was performed using SPSS software, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), and GraphPad Prism, version 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Quantitative data were presented as the mean and standard deviation ($M \pm SD$). To test the hypothesis of normal distribution, the one-sample Kolmogorov–Smirnov test was used. Changes in participants' outcomes between baseline and the end of treatment were compared using paired-sample t-tests (intragroup). Analysis of covariance (ANCOVA) was applied to identify any differences between the two groups after the intervention, adjusting for baseline measurements and confounders (intergroup).

Results. In this study, involving 60 patients with a balanced sex distribution, a comparative assessment was

conducted to evaluate the effectiveness of standard therapy versus its combination with losartan in the context of dynamic changes in key laboratory and instrumental parameters. The mean age of the study population was 75 years; 46.6 % were women, and 53.4 % were men. There were no statistically significant differences between the groups in terms of age, sex distribution, post-stroke duration, or baseline clinical or laboratory characteristics ($p > 0.05$), confirming the comparability of the groups.

In both groups, a reduction in total cholesterol levels in intragroup analysis was observed; however, the decrease was more pronounced among patients receiving losartan (from 5.46 ± 1.09 mmol/L to 3.80 ± 0.54 mmol/L; $p < 0.001$) than in the control group, where cholesterol levels decreased from 5.31 ± 1.48 mmol/L to 4.30 ± 1.06 mmol/L ($p < 0.001$) (Table 1, Figure 1A). This corresponded to an average reduction of 1.65 ± 0.94 mmol/L in the losartan group versus 1.01 ± 0.80 mmol/L in the control group, with a trend toward statistical significance between groups ($p = 0.059$) (Table 1).

A similar pattern was noted for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). LDL-C, known for its direct atherogenic effect, showed a significant reduction in all subgroups, with a more pronounced trend observed in patients receiving losartan, indicating a more favorable achievement of target lipid values in patients receiving the modified treatment regimen. In the control group, the LDL-C level decreased from 2.98 ± 1.25 mmol/L to 2.36 ± 0.92 mmol/L ($p = 0.002$). In the losartan group, levels decreased from 3.42 ± 0.91 mmol/L to 2.21 ± 0.50 mmol/L ($p < 0.001$), corresponding to an absolute reduction of 1.21 mmol/L versus 0.62 mmol/L in

the control group, with the between-group difference approaching significance ($p = 0.050$) (Table 1, Figure 1B).

The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), which is commonly considered the cardioprotective δ fraction due to its role in reverse cholesterol transport, increased in both groups after treatment. In the control group, HDL-C levels increased slightly from 1.05 ± 0.40 mmol/L to 1.23 ± 0.51 mmol/L ($p = 0.195$) (Table 1, Figure 1C). On the other hand, in the losartan group, the elevation was more pronounced and differed significantly after 4 months (0.76 ± 0.42 vs 1.14 ± 0.58 mmol/L; $p = 0.020$). Despite the approximately twofold higher elevation of HDL-C after losartan addition compared with standard therapy alone, changes in HDL-C in ANCOVA analysis were not significant (0.38 vs 0.18 mmol/L; $p = 0.355$; Table 1).

Among the analyzed lipids, only triglyceride levels showed a more pronounced change in intragroup analysis in the standard care group. In the control group, triglycerides decreased from 2.34 ± 0.81 mmol/L to 1.77 ± 0.49 mmol/L ($p = 0.001$), whereas in the losartan group, triglyceride levels decreased from 1.97 ± 0.65 mmol/L to 1.53 ± 0.68 mmol/L ($p = 0.015$; Figure 1D). However, in ANCOVA analysis, the difference between groups was not significant ($p = 0.538$; Table 1).

Although this trend may appear counterintuitive, it could reflect the multifaceted effects of losartan, including its anti-inflammatory activity and improvement of endothelial function. This finding is supported by in vivo evidence showing its regulatory influence on TNF- α and MMP-2 levels [10]. This effect is consistent with the concept of the pleiotropic properties of losartan, whereby AT₁-receptor blockade, attenuation of inflammation, and

Table 1

Analysis of outcomes with focus on lipid parameters (M $\pm$ SD)

Parameters	Standard treatment group (n=30)	p1	Standard treatment + Losartan group (n=30)	p2	p3	p4
Total cholesterol, mmol/L						
Baseline value	5.31 $\pm$ 1.48		5.46 $\pm$ 1.09		0.781	
Post-treatment value	4.30 $\pm$ 1.06	<0.001	3.80 $\pm$ 0.54	<0.001		
Mean changes	-1.01 $\pm$ 0.80		-1.65 $\pm$ 0.94			0.059
Triglycerides, mmol/L						
Baseline value	2.34 $\pm$ 0.81		1.97 $\pm$ 0.65		0.202	
Post-treatment value	1.77 $\pm$ 0.49	0.001	1.53 $\pm$ 0.68	0.015		
Mean changes	-0.57 $\pm$ 0.64		-0.44 $\pm$ 0.48			0.538
HDL, mmol/L						
Baseline value	1.05 $\pm$ 0.40		0.76 $\pm$ 0.42		0.068	
Post-treatment value	1.23 $\pm$ 0.51	0.195	1.14 $\pm$ 0.58	0.020		
Mean changes	0.18 $\pm$ 0.59		0.38 $\pm$ 0.45			0.355
LDL, mmol/L						
Baseline value	2.98 $\pm$ 1.25		3.42 $\pm$ 0.91		0.323	
Post-treatment value	2.36 $\pm$ 0.92	0.002	2.21 $\pm$ 0.50	<0.001		
Mean changes	-0.62 $\pm$ 0.75		-1.21 $\pm$ 0.76			0.050

Note: p1-2 – difference in standard care and losartan groups before and after intervention (intragroup analysis); p3 – differences between standard care and losartan groups baseline characteristics; p4 – difference between groups throughout the study (ANCOVA intergroup analysis). Significance was stated at $p < 0.05$

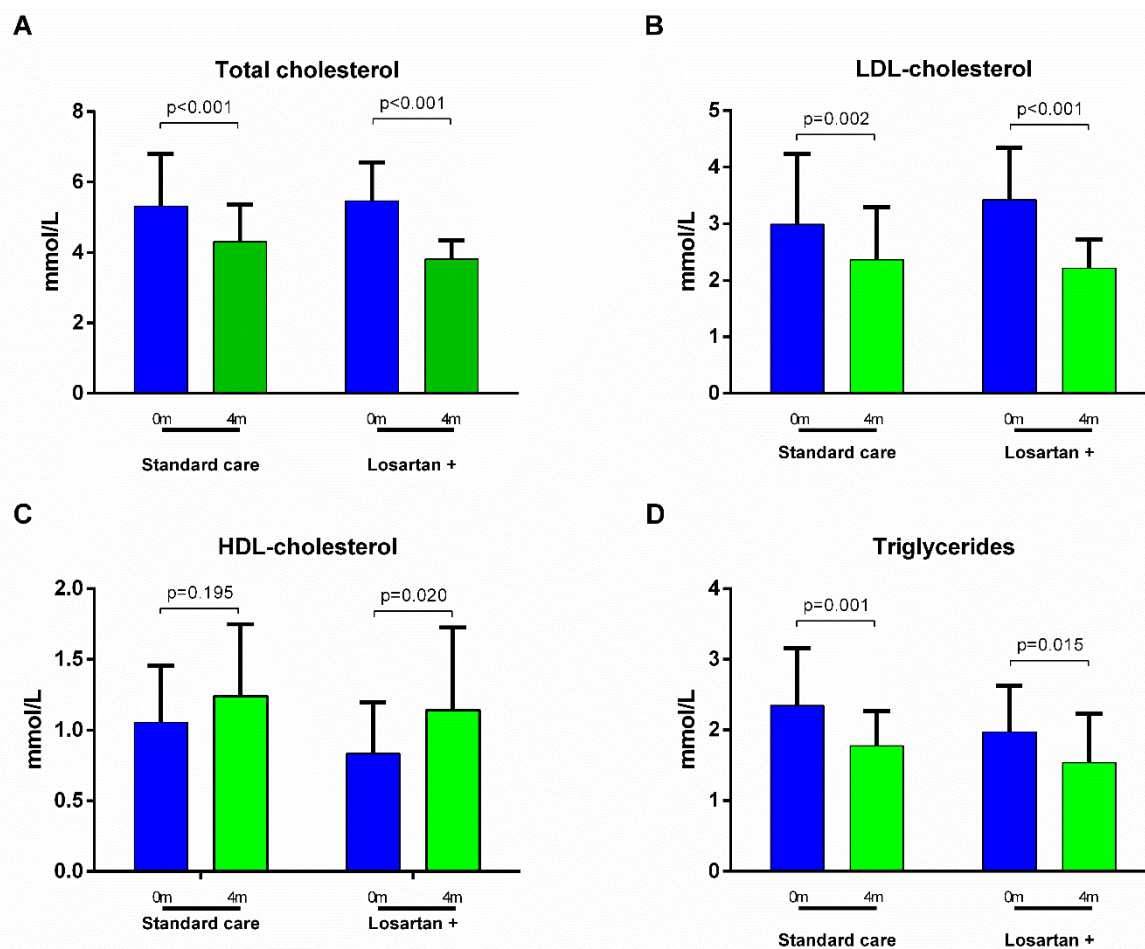


Figure 1. Intra-group outcomes analysis with an accent on lipid parameters changes (A – total cholesterol; B – LDL-C; C – HDL-C; D – triglycerides). Data presented as $M \pm SD$

vascular wall remodeling contribute to a more profound correction of the atherogenic burden [10].

Particular attention in this study was devoted to the evaluation of vascular wall remodeling markers, as these biochemical indicators reflect the intensity of extracellular matrix degradation and structural alterations in the arterial wall – processes that play a key role in the progression of atherosclerosis and the development of its complications. In patients receiving modified therapy, including losartan, the level of MMP-2 decreased significantly from 5.90 ± 0.59 ng/mL to 4.27 ± 0.72 ng/mL ($p < 0.001$), indicating substantial suppression of enzymatic activity. This dynamic was markedly greater than that in the control group, where the MMP-2 level decreased from 5.55 ± 0.73 ng/mL to 4.91 ± 1.00 ng/mL ($p = 0.005$) (Table 2, Figure 2A). The between-group difference in absolute MMP-2 reduction was significant ($p = 0.008$), confirming an additional effect of losartan on vascular wall stabilization and reduction in remodeling activity – likely attributable to its pleiotropic properties, including attenuation of endothelial dysfunction and suppression of chronic vascular inflammation.

A similar, albeit less pronounced, trend was observed for MMP-9, which, along with MMP-2, contributes to col-

lagen and elastin degradation, thereby promoting structural destabilization of atherosclerotic plaques (Figure 2B). In the losartan group, the mean reduction in the MMP-9 level was 1.23 ± 0.83 ng/mL, whereas it was 0.68 ± 0.67 ng/mL in the control group. Although the between-group difference did not reach conventional statistical significance ($p = 0.078$), it clearly indicates a trend toward better control of proteolytic activity under treatment with an angiotensin II receptor blocker (Table 2).

These findings are consistent with the well-established pleiotropic effects of losartan, which, in addition to its antihypertensive action, is capable of modulating inflammatory and remodeling processes within the vascular wall. The observed reductions in MMP-2 and MMP-9 activity may be considered one of the mechanisms contributing to atherosclerotic plaque stabilization and lowering the risk of rupture, thus supporting the prevention of acute coronary and cerebrovascular events in patients at high cardiovascular risk.

An important finding of this study was the ability of modified therapy, including losartan, to reduce systemic inflammation more effectively – a key pathogenic mechanism in the progression of atherosclerosis and destabilization of atherosclerotic plaques.

Table 2

Analysis of outcomes with focus on inflammatory and proteolytic cascade activation markers ($M \pm SD$)

Parameters	Standard treatment group (n=30)	p1	Standard treatment + Losartan group (n=30)	p2	p3	p4
MMP-2, ng/mL						
Baseline value	5.55±0.73		5.90±0.59		0.190	
Post-treatment value	4.91±1.00	0.005	4.27±0.72	<0.001		
Mean changes	-0.63±0.86		-1.63±0.99			0.008
MMP-9, ng/mL						
Baseline value	4.77 ± 0.59		4.93 ± 0.49		0.462	
Post-treatment value	4.09 ± 0.54	>0.001	3.69 ± 0.63	0.001		
Mean changes	-0.68±0.67		-1.23±0.83			0.078
TNF-α, pg/mL						
Baseline value	6.88 ± 0.43		7.03 ± 0.20		0.304	
Post-treatment value	4.73 ± 0.51	>0.001	4.60 ± 0.32	<0.001		
Mean changes	-2.14±0.60		-2.43±0.35			0.180
IL-1β, pg/mL						
Baseline value	5.80 ± 0.72		5.66 ± 0.51		0.577	
Post-treatment value	4.21 ± 0.47	>0.001	3.92 ± 0.65	<0.001		
Mean changes	-1.59±0.82		-1.73±0.80			0.652
TAFI, μg/mL						
Baseline value	4.47 ± 0.78		4.88 ± 0.72		0.170	
Post-treatment value	4.07 ± 0.38	0.013	3.74± 0.18	0.001		
Mean changes	-0.40±0.63		-1.13±0.81			0.011
PAI-1, ng/mL						
Baseline value	5.23 ± 0.55		5.44 ± 0.59		0.353	
Post-treatment value	3.47 ± 0.64	>0.001	4.04 ± 0.68	0.001		
Mean changes	-1.76±0.69		-1.40±1.06			0.256

Note: p1-2 – difference in standard care and losartan groups before and after intervention (intragroup analysis); p3 – differences between standard care and losartan groups baseline characteristics; p4 – difference between groups throughout the study (ANCOVA intergroup analysis). Significance was stated at $p < 0.05$

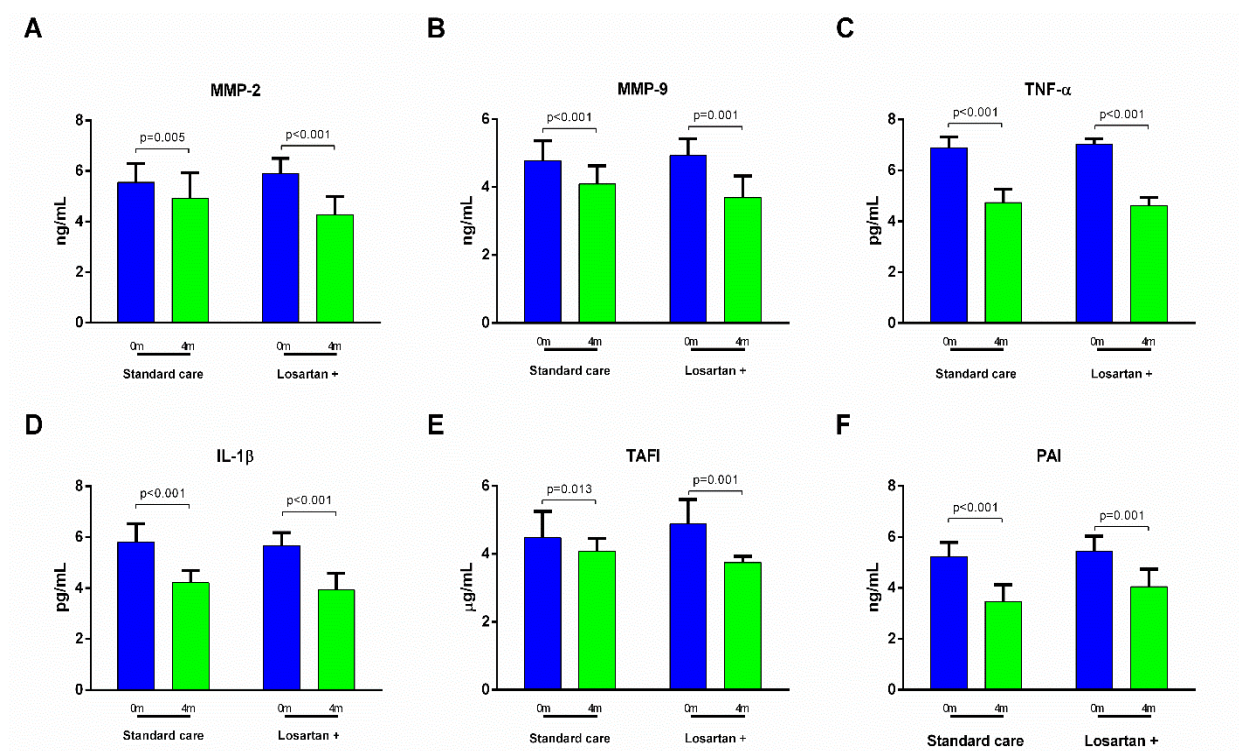


Figure 2. Intra-group outcomes analysis with accent on inflammatory and proteolytic cascade activation markers changes (A – MMP-2; B – MMP-9; C – TNF-α; D – IL-1β; E – TAFI; F – PAI). Data presented as $M \pm SD$

Analysis of TNF- α concentrations revealed a marked decrease in patients receiving modified therapy with losartan, from 7.03 ± 0.20 pg/mL to 4.60 ± 0.32 pg/mL after treatment ($p < 0.001$). The control group also presented a significant reduction in the levels of this proinflammatory cytokine – from 6.88 ± 0.43 pg/mL to 4.73 ± 0.51 pg/mL ($p < 0.001$) – although the rate of change was less pronounced (Table 2, Figure 2C).

Both treatment regimens significantly reduced systemic inflammatory activity. However, the more pronounced dynamic observed in the losartan group suggests a potential additional anti-inflammatory effect of angiotensin II receptor blockade. This effect is likely mediated through reduced activation of NF- κ B-dependent signaling pathways, suppression of pro-inflammatory cytokine production, and improvement of endothelial dysfunction, as supported by current research data.

In both study groups, a significant decrease in IL-1 β , a key pro-inflammatory mediator involved in maintaining chronic low-grade vascular inflammation, was observed. In patients receiving therapy with losartan, the IL-1 β level decreased from 5.66 ± 0.51 pg/mL to 3.92 ± 0.65 pg/mL ($p < 0.001$). In the control group, the reduction was less pronounced, from 5.80 ± 0.72 pg/mL to 4.21 ± 0.47 pg/mL ($p < 0.001$) (Table 2, Figure 2D). This difference in response supports the hypothesis that losartan exerts an additional anti-inflammatory effect beyond its classical antihypertensive action. On the other hand, changes in both cytokines (IL-1 β : $p = 0.652$; TNF- α : $p = 0.180$) in the between-group analysis did not differ significantly (Table 2).

This is supported by contemporary experimental data: inhibition of the renin-angiotensin system by losartan under preclinical conditions has been shown to reduce IL-1 β production in the adrenal cortex of mice. This was demonstrated in a study by AlSaad et al. (2020), where losartan significantly decreased the levels of IL-1 β and TNF- α compared with the sustained increase observed in the control group [11].

Assessment of changes in the hemostatic system revealed distinct differences between the study groups, underscoring the added benefit of incorporating losartan into the standard treatment regimen. The level of TAFI in the modified therapy group significantly decreased from 4.88 ± 0.72 μ g/mL to 3.74 ± 0.18 μ g/mL ($p = 0.001$), exceeding the degree of change observed in the control group, where levels declined from 4.47 ± 0.78 μ g/mL to 4.07 ± 0.38 μ g/mL ($p = 0.013$) (Table 2, Figure 2E). The between-group difference in the mean change was also significant ($p = 0.011$), indicating a pronounced effect of losartan on reducing antifibrinolytic activity and potentially lowering the risk of thrombosis (Table 2).

A similar trend in intragroup analysis was observed in the dynamics of PAI-1, a key regulator of fibrinolysis whose elevated levels are associated with the progression of atherothrombosis. In patients receiving losartan, the PAI-1 level decreased from 5.44 ± 0.59 ng/mL to 4.04 ± 0.68 ng/mL ($p = 0.001$), reflecting a substantial

reduction in antifibrinolytic potential. The control group also showed favorable dynamics, with levels decreasing from 5.23 ± 0.55 ng/mL to 3.47 ± 0.64 ng/mL ($p = 0.001$); however, the effect observed in the losartan group appeared to be more balanced in terms of concurrent correction of both TAFI and PAI-1 levels (Table 2, Figures 2E and 2F). The significant difference for PAI-1 in ANCOVA analysis was absent (Table 2).

Taken together, these findings indicate that the addition of losartan to baseline therapy not only modifies the lipid profile and inflammatory markers but also affects key components of the hemostatic system. This may reduce the risk of thrombotic complications in patients with IHD and generalized atherosclerosis [12-14].

Discussion. The inclusion of losartan in combination therapy for geriatric patients with IHD and polyvascular atherosclerosis demonstrated a pronounced, multicomponent positive effect that targeted key pathogenetic pathways involved in the progression of atherosclerosis and its complications. These results indicate that modified therapy significantly improves the lipid profile, reduces systemic inflammation, inhibits pathological vascular wall remodeling, and normalizes hemostatic parameters, surpassing the efficacy of standard treatment alone.

The pathophysiological rationale for the effects of losartan is grounded in its role as a selective AT $_1$ receptor blocker, which enables the inhibition of the renin-angiotensin system, reduction of oxidative stress, normalization of endothelial function, and downregulation of pro-inflammatory mediator expression. In vitro studies have confirmed the ability of losartan to suppress the synthesis of IL-1 β and TNF- α , providing a strong anti-inflammatory effect through the inhibition of the NF- κ B and MAPK signaling pathways [15-17]. Within the context of our study, this represents a key mechanism underlying the reduction in inflammation and the stabilization of atherosclerotic plaques.

The improvement in the lipid profile observed in the losartan group was significant after 4-month treatment. This effect is attributed not only to direct modulation of lipid metabolism but also to the capacity of losartan to reduce systemic inflammation and restore endothelial function -mechanisms supported by established pathophysiological evidence.

The results obtained highlight a close interrelationship between the impact of losartan on vascular wall remodeling markers, systemic inflammatory status, and hemostatic balance. This interplay is critical to understanding its clinical efficacy within the framework of secondary prevention of cardio- and cerebrovascular events. Particularly important are the findings related to remodeling markers: the statistically significant reduction in MMP-2 levels and the trend for decrease in MMP-9 in the losartan group as compared to standard care alone, underscore the drug's ability to suppress destructive processes within the fibrous cap of atherosclerotic plaques [18]. This is particularly important for the prevention of unexpected ischemic complications.

In our study, particular attention was given to the analysis of changes in biochemical markers of vascular wall remodeling, as they reflect the intensity of extracellular matrix degradation and structural alterations of the arterial wall – key processes in the progression of atherosclerosis and the development of its complications.

The more pronounced reduction in MMP-2 concentration and the greater decrease in MMP-9 levels in the losartan group compared with the standard therapy group indicate the suppression of extracellular matrix degradation and the potential slowing of destructive processes within the vascular wall. Excessive MMP activity is associated with destabilization of atherosclerotic plaques, increased susceptibility to rupture, and thrombus formation. Therefore, the observed changes may be regarded as a pathophysiological basis for a reduced risk of recurrent ischemic events.

These effects were accompanied by a more substantial decrease in the levels of the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β , indicating attenuation of chronic inflammatory activity. The suppression of inflammatory mediators directly influences MMP expression, forming a reinforcing mechanism for atherosclerotic plaque stabilization. Consequently, the reduction in inflammation and inhibition of proteolytic activity are interrelated processes that collectively create favorable conditions for vascular remodeling in a more stable, less thrombogenic direction.

Moreover, the more pronounced reduction in TAFI and PAI-1 levels observed in the losartan group points to a decrease in antifibrinolytic activity and an increase in fibrinolysis – an effect of critical importance in atherosclerotic disease, where thrombus formation is a leading cause of acute events. Given the known influence of pro-inflammatory cytokines on the activation of the hemostatic system, it can be assumed that the reduction in TNF- α and IL-1 β levels in patients treated with losartan contributed to the normalization of fibrinolytic potential via the downregulation of PAI-1 and TAFI.

The correction of hemostatic parameters – characterized by a marked reduction in TAFI and PAI-1 levels – indicates an increase in fibrinolytic potential and a reduction in thrombotic risk, which is consistent with our findings [7,19].

This comprehensive effect – rather than the isolated correction of individual laboratory parameters – likely

underpins the clinical rationale for incorporating losartan into multicomponent therapy for high-risk patients, thereby increasing the relevance of our findings within the context of contemporary evidence-based medicine.

Conclusions. Under conditions of systemic vascular remodeling driven by chronic ischemia and low-grade inflammation, pharmacological intervention with losartan has the ability to slow the progressive destruction of the vascular wall through multilevel biochemical modulation. In addition to its conventional antihypertensive effects, losartan has been shown to reduce the expression of key proteolytic enzymes (MMP-2, MMP-9), suppress pro-inflammatory cytokine cascades (TNF- α , IL-1 β), and normalize parameters of hemostatic homeostasis (TAFI, PAI-1), indicating its pronounced metabolic and endothelium-protective activity.

Throughout the observation period, laboratory biomarkers proved to be the most sensitive indicators of therapeutic response, capturing more profound changes than instrumental assessments. Thus, losartan, as part of a multicomponent therapeutic strategy, may be considered not only a means of blood pressure control but also a promising agent for active secondary prevention of cardio- and cerebrovascular events via targeted modulation of key pathogenic mechanisms.

Future research perspective. The prospects for further research include conducting long-term clinical studies to improve the evidence base for losartan's efficacy, determine optimal treatment regimens, expand the biomarker panel, and develop combined therapeutic approaches to enhance the effectiveness of secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events.

Funding: The study was conducted within the framework of the department's research project.

Ethical Considerations: The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and complied with the requirements of the Ethics Committee of Bohomolets National Medical University. The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Conflict of interest: The author declares no conflicts of interest.

Список використаних джерел

References

1. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
2. Ge L, Zhang G, You B, Cheng G, Chen L, Shi R. The role of losartan in preventing vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats by inhibition of the H2O2/VP01/HOCl/MMPs pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493:855–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2017.06.026>
3. Sica DA, Weber M. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Trial—Have Angiotensin-Receptor Blockers Come of Age? *J Clin Hypertens*. 2007;4:301. Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1524-6175.2002.01099.X>

4. Sgarra L, Desantis V, Matteucci A, Caccavo VP, Troisi F, Di Monaco A, et al. Non-Anticoagulation Strategies Aimed at Primary Stroke Prevention in Nascent Atrial Fibrillation. *Biomedicines*. 2025;13:660. Available from: <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES13030660>
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
6. Ekholm M, Kahan T. The Impact of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Inflammation, Coagulation, and Atherothrombotic Complications, and to Aggravated COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:640185. Available from: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.640185>
7. Saravi B, Li Z, Pfannkuche J, Wystrach L, Häckel S, Albers CE, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Losartan Inhibits TNF- α -Induced Inflammation and Degeneration Processes in Human Nucleus Pulposus Cells. *Appl Sci*. 2021;11:417. Available from: <https://doi.org/10.3390/APP11010417>
8. Society for Vascular Ultrasound. SVU Professional Performance Guidelines. [Internet]. [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source
9. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015;72:4–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>
10. Vos MB, Van Natta ML, Blondet NM, Dasarathy S, Fishbein M, Hertel P, et al. Randomized placebo-controlled trial of losartan for pediatric NAFLD. *Hepatology*. 2022;76:429–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/HEP.32403>
11. AlSaad AMS, Alasmari F, Abuhashish HM, Mohany M, Ahmed MM, Al-Rejaie SS. Renin angiotensin system blockage by losartan neutralize hypercholesterolemia-induced inflammatory and oxidative injuries. *Redox Rep*. 2020;25:51–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/13510002.2020.1763714>
12. Liu Q, Dong S, Zhou X, Zhao Y, Dong B, Shen J, et al. Effects of Long-Term Intervention with Losartan, Aspirin and Atorvastatin on Vascular Remodeling in Juvenile Spontaneously Hypertensive Rats. *Molecules*. 2023;28:1844. Available from: <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28041844>
13. Torvi A, D P, S S, Patil L. A Comparative Study of Tolerability of Losartan versus Atenolol in Essential Hypertension and Their Effect on Lipid Profile. *Pharmacol Clin Pharm Res*. 2021;6:122–30. Available from: <https://doi.org/10.15416/PCPR.V6I3.32831>
14. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Lazzari P, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2002;15:316–20. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02340-8](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02340-8)
15. Suganuma E, Niimura F, Matsuda S, Ukawa T, Nakamura H, Sekine K, et al. Losartan attenuates the coronary perivasculitis through its local and systemic anti-inflammatory properties in a murine model of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2016;81:593–600. Available from: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.266>
16. Wang X, Chen X, Huang W, Zhang P, Guo Y, Körner H, et al. Losartan suppresses the inflammatory response in collagen-induced arthritis by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in B and T cells. *Inflammopharmacology*. 2019;27:487–502. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10787-018-0545-2>
17. Guo YS, Zhang Q, Li JY, Liu Y, Sun T, He ZM, et al. Impact of losartan and angiotensin II on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rat vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2014;11(3):1587–94. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2952>
18. Liang C, Wu ZG, Ding J, Jiang JF, Huang GZ, Du RZ, Ge JB. Losartan inhibited expression of matrix metalloproteinases in rat atherosclerotic lesions and angiotensin II-stimulated macrophages. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(11):1426–32. PMID: 15525463. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15525463/>
19. Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory Activity of the Most Commonly Used Antihypertensive Drugs—Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1772. Available from: <https://doi.org/10.3390/IJMS23031772>

Ефективність лозартану у складі багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів після ішемічного інсульту

Галіч В.-С. М., Кобиляк Н. М., Плетенецька А. О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме

Мета. Оцінити ефективність додавання лозартану до стандартної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та полівазкуляризм атеросклерозом після ішемічного інсульту як складової багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики протягом 4-місячного періоду лікування.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження було включено 60 пацієнтів, яких рандомізовано поділили на дві рівні групи: стандартна терапія (яка включала антитромбоцитарні засоби, статини, антигіпертензивні препарати та контроль факторів ризику) та стандартна терапія з додаванням лозартану. Усі пацієнти проходили оцінку ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ), а також визначення рівнів у сироватці матричних металопротеїназ MMP-2 і MMP-9, інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інгібітора активатора плазміногену-1

(PAI-1), інгібітора фібринолізу, що активується тромбіном (TAFI), та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) на початку та після 4 місяців терапії.

Результати. Через 4 місяці лікування в обох групах спостерігалось достовірне зниження рівнів ліпідів, MMP-2, MMP-9, IL-1 β , PAI-1, TAFI та TNF- α у сироватці крові ($p < 0,05$). Проте у порівнянні з групою стандартної терапії додавання лозартану асоціювалося з більш вираженим зниженням рівнів MMP-2 ($p = 0,008$) та TAFI ($p = 0,011$) за результатами міжгрупового аналізу ANCOVA.

Висновки. Додавання лозартану до стандартної терапії у пацієнтів з ІХС та полівазкулярним атеросклерозом після ішемічного інсульту протягом 4 місяців було пов'язане з покращенням клінічних результатів, зниженням активації запальних і протеолітичних каскадів та підвищенням показників гемодинаміки.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, генералізований атеросклероз, ішемічний інсульт, лозартан, вторинна профілактика, MMP-2, MMP-9, IL-1 β , PAI-1, TAFI, TNF- α .

Стаття надійшла в редакцію / Received: 07.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2025

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(3\).25-30](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).25-30)
УДК 577.112.85:616.13-004.6]-053

Генега М. Б., лікар-кардіолог, відділення інтервенційної кардіології, <https://orcid.org/0000-0001-6991-8125>;

Марушко Є. Ю., канд. мед. наук, провідний наук. співр., лікар-кардіолог, зав. відділення кардіометаболічних захворювань кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>;

Маньковський Г. Б., канд. мед. наук, лікар-кардіолог, медичний директор, <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>;

Державна установа «Центр кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Ліпопротеїн(а) як незалежний фактор ризику та прогностичний маркер стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій у молодих пацієнтів: огляд літератури

Резюме

Вступ. Ліпопротеїн(а) [Lp(a)] – генетично детермінований, незалежний фактор ризику передчасного атеросклерозу коронарних артерій, що поєднує атерогенні – тромбогенні – прозапальні властивості.

Мета. Узагальнити сучасні дані щодо патофізіології, епідеміології та клінічного значення Lp(a) у молодих пацієнтів із стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій – а також проаналізувати перспективні підходи до його зниження.

Результати. Високий рівень Lp(a) (>125 нмоль/л) виявляється у 20-30 % загальної популяції – та до 40 % молодих пацієнтів із передчасною ішемічною хворобою серця, зокрема без традиційних факторів ризику. Підвищений Lp(a) корелює з тяжкістю ураження (шкали SYNTAX, Gensini) – і підвищує ризик реінфаркту та рестенозу після перкутаних втручань. Сучасні можливості його зниження обмежені; найбільш перспективними є таргетні генетичні терапії (*pelacarsen*, *olpasiran*, *SLN360*), які знижують Lp(a) на 80-95 %.

Висновки. Визначення Lp(a) слід включати у рутинний скринінг високоризикових груп. Інтеграція нових терапевтичних стратегій у клінічну практику може суттєво покращити прогноз молодих пацієнтів із передчасним атеросклерозом.

Ключові слова: *серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, PCSK9-інгібітори, антисенс-олігонуклеотиди, siRNA-терапія, генетичний маркер ризику, персоналізована профілактика.*

Мета. Узагальнити сучасні епідеміологічні та клінічні дані щодо ролі ліпопротеїну(а) у розвитку передчасного атеросклерозу коронарних артерій, проаналізувати його генетичні та патофізіологічні механізми, оцінити вплив підвищеного рівня Lp(a) на прогноз і перебіг ішемічної хвороби серця, а також розглянути наявні та перспективні стратегії терапевтичної корекції цього показника з урахуванням міжнародних рекомендацій.

Результати. Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смертності у світі, спричиняючи близько 17,9 млн випадків смерті щороку, що становить понад 30 % усіх летальних випадків [1,2]. Особливе занепокоєння викликає зростання частоти передчасного атеросклерозу коронарних артерій, який діагностують у чоловіків віком до 45-55 років та у жінок віком до 55-65 років [3,4]. За сучасними даними, понад 15 % випадків гострих коронарних

синдромів припадає на пацієнтів молодших 50 років [3,5]. В Україні, за даними Національного реєстру 2024 року, близько 12 % госпіталізацій з приводу гострого коронарного синдрому припадає на осіб віком до 45 років, і понад половина з них не має класичних факторів ризику (локальні дані).

Серед традиційних чинників розвитку ІХС – артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, тютюнопаління, цукровий діабет, ожиріння – особливе місце займають генетично детерміновані фактори, які практично не піддаються модифікації способом життя [6,11]. Одним із таких незалежних предикторів є ліпопротеїн(а) [Lp(a)] – складна макромолекула, що поєднує атерогенний потенціал ліпопротеїнів низької щільності та протромботичні властивості аполіпопротеїну(а) [7,12].

Підвищений рівень Lp(a) асоціюється з 2-3-кратним зростанням ризику розвитку стенозуючих уражень коронарних артерій у молодих пацієнтів, навіть за відсутності інших факторів ризику [8]. Концентрація Lp(a) понад 50 мг/дл (або >125 нмоль/л) суттєво підвищує ймовірність передчасного атеро-

склерозу та погіршує прогноз після гострих коронарних подій [9].

Враховуючи обмежені можливості фармакологічного зниження рівня Lp(a) та відсутність уніфікованих стратегій його скринінгу, вивчення цього показника у контексті передчасного атеросклерозу є надзвичайно актуальним [10,13].

Патофізіологія та епідеміологія Lp(a)

Рівень ліпопротеїну(a) у плазмі крові визначається переважно генетичними факторами і залишається стабільним протягом усього життя [6,11]. Основним регулятором є ген LPA, розташований на хромосомі 6q26-27, який кодує аполіпопротеїн(a) [12]. Кількість повторів kringle IV type 2 (KIV-2) у структурі цього гена обернено корелює з концентрацією Lp(a): чим менше повторів, тим вищим є його рівень у крові [13]. Генетичні варіанти LPA пояснюють понад 90 % міжіндивідуальних відмінностей у концентрації Lp(a) [7].

Структурно Lp(a) подібний до частинки ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ), однак додатково містить аполіпопротеїн(a), який ковалентно зв'язаний з аполіпопротеїном В-100. Завдяки цій особливості Lp(a) здатний проникати у субендотеліальний простір судин, де затримується та накопичується, сприяючи формуванню атеросклеротичних бляшок [4]. Він є носієм окиснених фосфоліпідів (OxPL), що стимулюють експресію молекул адгезії, хемотаксис моноцитів і вивільнення прозапальних цитокінів [11].

Аполіпопротеїн(a) має значну структурну гомологію з плазміногеном, але позбавлений фібринолітичної активності. Це дає йому змогу конкурувати з плазміногеном за місця зв'язування з фібрином, блокуючи його активацію і тим самим пригнічуючи фібриноліз. Крім того, Lp(a) здатний зв'язувати та інактивувати інгібітор шляху тканинного фактора, що сприяє формуванню більш стійких фібринових згустків [14]. Окиснені фосфоліпіди, пов'язані з Lp(a), активують макрофаги та стимулюють продукцію інтерлейкіну-8 й інших прозапальних медіаторів. Ці процеси підтримують хронічне судинне запалення, прискорюють прогресування атеросклеротичних бляшок та підвищують їхню вразливість [11]. Таким чином, поєднання атерогенних, тромбогенних і прозапальних властивостей робить Lp(a) унікальним фактором ризику, який впливає на всі стадії атерогенезу – від ініціації бляшки до її ускладнення та тромбозу [6,11]. Підвищений рівень Lp(a) асоціюється зі швидшим прогресуванням атеросклерозу та більшою частотою рестенозів після перкутанних коронарних втручань [25].

Розподіл Lp(a) у популяції визначається головним чином генетичними чинниками і лише незначною мірою залежить від способу життя, тому його рівень залишається відносно стабільним протягом життя [6,11]. Підвищена концентрація Lp(a) (>125 нмоль/л або >50 мг/дл) виявляється у 20-30 % населення Єв-

ропи та Північної Америки. Приблизно 7-10 % людей мають надвисокі рівні Lp(a) (>180 мг/дл), що асоціюється з утричі вищою ймовірністю серцево-судинних подій [15].

Між етнічними групами існують значні відмінності у рівнях Lp(a). У представників африканського походження вони в середньому удвічі перевищують показники європеоїдів, хоча зв'язок з ішемічною хворобою серця (ІХС) у цій групі менш виражений. Населення Південної Азії та окремих регіонів Східної Європи також характеризується підвищеними середніми рівнями Lp(a) [16]. Дані щодо України обмежені, проте дослідження 2023 року показало, що частка осіб з Lp(a) >125 нмоль/л становить близько 25 %, що відповідає середньоєвропейським показникам [17].

Особливо високою є поширеність підвищеного Lp(a) серед молодих пацієнтів із передчасною ІХС. У віковій групі до 45 років його виявляють у 35-40 % випадків [8]. У когорті молодих пацієнтів з інфарктом міокарда без наявності класичних факторів ризику частота виявлення високого Lp(a) перевищує 40 % [8,17]. Це підкреслює значення цього біомаркера як ключового предиктора серцево-судинних подій у молодому віці.

Гендерні особливості Lp(a) також заслуговують на увагу. До менопаузи рівні у чоловіків та жінок зазвичай подібні, однак після менопаузи у жінок спостерігається тенденція до їх підвищення [19], що може частково пояснювати зростання ризику ІХС у старшому віці.

Lp(a) та передчасний атеросклероз коронарних артерій

Передчасний атеросклероз коронарних артерій зазвичай визначають як наявність обструктивних уражень у чоловіків молодше 55 років та у жінок молодше 65 років, хоча в генетичних дослідженнях часто застосовують поріг 45 років [3,4]. Підвищений Lp(a) є одним із ключових предикторів розвитку стенозуючих уражень у молодих пацієнтів, а його концентрація корелює з тяжкістю атеросклерозу, визначеною за шкалами SYNTAX та Gensini [8].

У хворих віком до 45 років з інфарктом міокарда без цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та тютюнопаління підвищений Lp(a) виявляють часто; подібні результати отримані і в українських клінічних спостереженнях [8,17].

Високий Lp(a) впливає не лише на ризик першої події, але й на прогноз після перенесеного гострого коронарного синдрому. За результатами сучасного метааналізу підвищений рівень Lp(a) асоціюється зі зростанням ризику реінфаркту та рестенозу після перкутанних коронарних втручань [25].

Дані щодо гендерних відмінностей свідчать, що у жінок підвищений Lp(a) частіше асоціюється з багатосудинними ураженнями, тоді як у чоловіків – з тяжким стенозом однієї магістральної артерії [19].

Сучасні підходи до зниження Lp(a)

На відміну від ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), рівень Lp(a) практично не піддається корекції модифікацією способу життя чи стандартною гіполіпідемічною терапією [6,11]. Статини не лише не знижують його концентрацію, а в окремих випадках навіть сприяють підвищенню. Езетиміб не має клінічно значущого впливу на цей показник [18], а нікотинова кислота, хоча й здатна знижувати рівень Lp(a) на 20-30 %, не отримала широкого застосування через відсутність переконливих доказів впливу на серцево-судинні події та часті побічні реакції [20].

У реальній клінічній практиці України можливості впливу на рівень Lp(a) залишаються обмеженими (таблиця 1). Найчастіше застосовуються статини та езетиміб, які ефективно знижують рівень ЛПНЩ, але майже не впливають на Lp(a). Єдиним класом препаратів із доведеною здатністю знижувати Lp(a) на 20-30 % і які реально доступні українським пацієнтам, є PCSK9-інгібітори (evolocumab, alirocumab). Однак їх широке використання обмежене високою вартістю та відсутністю державних програм відшкодування, що відрізняє нашу ситуацію від більшості країн ЄС та США.

Серед сучасних фармакологічних стратегій найбільш вивченими є інгібітори PCSK9. Препарати evolocumab та alirocumab великих клінічних дослідженнях FOURIER та ODYSSEY OUTCOMES знижували Lp(a) на 20-30 % [21,22], причому найбільш виражений ефект спостерігався у пацієнтів із найвищими вихідними рівнями [23].

В останні роки активно розробляються таргетні генетичні терапії, здатні забезпечити більш глибоке зниження Lp(a). Антисенс-олігонуклеотид pelacarsen (TQJ230) у дослідженнях фази 2 зменшував його концентрацію на понад 80 % [24], а триває дослідження Lp(a)HORIZON (фаза 3) покликане оцінити вплив цього зниження на частоту клінічних подій [17]. Ще перспективнішими виглядають терапії на основі ма-

лої інтерферуючої РНК (siRNA) – olpasiran (AMG 890) та SLN360, які у ранніх фазах клінічних випробувань забезпечували зниження Lp(a) на 90-95 % з тривалістю ефекту понад пів року [26,27].

Для пацієнтів із надзвичайно високим ризиком та рефрактерною гіперліпопротеїнемією(а) застосовується ліпідна аферезна терапія, що дозволяє знизити Lp(a) на 60-75 % [25]. Сучасні та перспективні методи зниження Lp(a) узагальнено в таблиці 1.

Скринінг та стратифікація ризику

Європейське товариство кардіологів (ESC, 2021) та Американська кардіологічна асоціація спільно з Американським коледжем кардіології (AHA/ACC, 2023) рекомендують одноразове вимірювання рівня ліпопротеїну(а) протягом життя у кожного дорослого з метою виявлення осіб із генетично зумовленим підвищенням цього маркера [10,13]. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із передчасною ішемічною хворобою серця або обтяженим сімейним анамнезом [13,28], особам із прогресуванням атеросклерозу попри оптимальний контроль інших факторів ризику [13], а також молодим пацієнтам із гострим коронарним синдромом за відсутності класичних факторів ризику [8].

Порогом високого ризику вважають рівень Lp(a) понад 50 мг/дл або 125 нмоль/л, проте у пацієнтів із високим сумарним ризиком навіть нижчі значення можуть мати клінічне значення [6,11]. Включення цього показника до сучасних шкал оцінки ризику, таких як SCORE2 та QRISK3, розглядається як перспективний шлях підвищення точності прогнозування, особливо у молодих пацієнтів і осіб із проміжним рівнем ризику [10,13,29,30].

Алгоритм, адаптований з рекомендацій ESC та AHA/ACC, передбачає одноразове вимірювання Lp(a) у дорослому віці, а у разі виявлення значень понад 125 нмоль/л (50 мг/дл) – оцінку сумарного серцево-судинного ризику з використанням інструментів SCORE2 або QRISK3. При наявності передчасної ІХС

Таблиця 1

Сучасні та перспективні методи зниження рівня ліпопротеїну(а)

Препарат / метод	Клас терапії	Механізм дії	Зниження Lp(a), %	Стадія дослідження / використання
Evolocumab	PCSK9-інгібітор	Підвищення кліренсу ЛПНЩ і Lp(a) шляхом інгібування PCSK9	20-30	Фаза 3, схвалений
Alirocumab	PCSK9-інгібітор	Аналогічно evolocumab	20-30	Фаза 3, схвалений
Pelacarsen (TQJ230)	Антисенс-олігонуклеотид	Блокує мРНК аполіпопротеїну(а) у печінці	≥80	Фаза 3 (дослідження Lp(a)HORIZON)
Olpasiran (AMG 890)	siRNA-терапія	Інгібує синтез аполіпопротеїну(а) у печінці	90-95	Фаза 2 (дослідження OCEAN(a)-DOSE)
SLN360	siRNA-терапія	Інгібує синтез аполіпопротеїну(а) у печінці	≥90	Фаза 1-2
Ліпідний аферез	Екстракорпоральний метод	Механічне видалення Lp(a) з плазми крові	60-75	Клінічна практика (у вибраних категорій пацієнтів)

або обтяженого сімейного анамнезу такі пацієнти розглядаються як група високого ризику, що потребує агресивного контролю рівня ЛПНЩ, модифікації способу життя та, за показаннями, застосування інгібіторів PCSK9. Для осіб із дуже високими значеннями (>180 мг/дл) рекомендовано розглядати участь у клінічних дослідженнях таргетної терапії [17,24,26,27].

Дискусія. Попри значний прогрес у вивченні ролі ліпопротеїну(а) в патогенезі атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, низка важливих питань залишається відкритою. Потребують проведення масштабні проспективні дослідження, спрямовані на уточнення порогових значень Lp(a) для різних популяцій з урахуванням віку, статі, етнічних особливостей та супутніх метаболічних станів [6,15,16]. Необхідною є також оцінка клінічної користі зниження Lp(a), особливо у молодих пацієнтів із передчасним атеросклерозом і відсутністю традиційних факторів ризику [8,17]. Очікувані результати великих поточних випробувань (Lp(a)HORIZON, OCEAN(a) DOSE, SLN360) можуть стати ключовими для зміни існуючих стандартів лікування [17,24,26,27].

Ще одним перспективним напрямом є інтеграція Lp(a) у предиктивні моделі та алгоритми прогнозування – зокрема розробка спеціалізованих шкал, що відображатимуть реальний внесок цього біомаркера у розвиток серцево-судинних подій [10,13,29,30]. Поряд із цим необхідно вивчати довгострокову безпеку нових терапевтичних стратегій, включно з їхнім впливом на систему гемостазу, метаболізм та імунну відповідь [24,26,27]. Важливим залишається дослідження сімейних і генетичних аспектів, що дозволить ідентифікувати осіб із високим спадковим

ризиком і впроваджувати персоналізовані програми профілактики [7,12].

Висновки. Ліпопротеїн(а) є незалежним, генетично детермінованим і причинно-значущим фактором ризику передчасного атеросклерозу коронарних артерій [6,7,11]. Поєднання його атерогенних, тромботичних та прозапальних властивостей зумовлює не лише роль маркера ризику, але й активного патогенетичного чинника ішемічної хвороби серця у молодих пацієнтів.

Сучасні міжнародні настанови (ESC, AHA) рекомендують одноразове вимірювання рівня Lp(a) протягом життя у кожній дорослій особі, приділяючи особливу увагу групам підвищеного ризику [10,13]. Для осіб старших вікових категорій запропоновані спеціалізовані моделі прогнозування (SCORE2-OP), що враховують підвищений вплив Lp(a) на серцево-судинний ризик у літніх [30].

Незважаючи на обмежену ефективність традиційних гіполіпідемічних засобів щодо цього показника, нові таргетні методи – антисенс-олігонуклеотиди та siRNA-терапія – демонструють здатність знижувати концентрацію Lp(a) на безпрецедентні величини, відкриваючи перспективи персоналізованого підходу до лікування. При цьому важливо враховувати аспекти довгострокової безпеки та переносимості цих стратегій, що активно досліджуються в сучасних клінічних випробуваннях [24,26,27].

Інтеграція Lp(a)-орієнтованих стратегій у клінічну практику у поєднанні з ранньою діагностикою та активною модифікацією способу життя має потенціал істотно зменшити тягар серцево-судинних захворювань у молодому віці та покращити довгострокові клінічні результати [1,2].

Список використаних джерел

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Aug 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2019;114(12):1852–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
5. Shah NS, Molsberry R, Rana JS, Sidney S, Capewell S, O'Flaherty M, et al. Trends in premature heart disease mortality in the United States, 1999 to 2018. *Circulation.* 2021;144(2):120–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050663>
6. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(1):87–100. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>
7. Koschinsky ML, Boffa MB. Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): Epidemiology, biochemistry and pathophysiology. *Atherosclerosis.* 2022;349:92–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.001>
8. Mehta A, Virani SS, Ayers CR, et al. Elevated Lp(a) in young myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):639–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.040>
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2021 ESC prevention guideline. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. Arnett DK, Virani SS, Blumenthal RS, et al. 2023 AHA/ACC guideline. *Circulation.* 2023;148(6):e1–e110. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001145>
11. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902604>

12. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022;349:17–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
13. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57(5):745–57. <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582>
14. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
15. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2982–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.019>
16. Grant JK, Martin SS, Zhang S, et al. Racial differences in the burden of atherosclerotic cardiovascular disease related to elevated lipoprotein(a) levels: The ARIC study. *Circulation*. 2024;150(3):250–2. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069582>
17. Svintsitskyi IA, Mashkovska SI, Zaretska VV, Bulda VI. Diagnostic value of lipoprotein(a) and its indices as markers of obstructive coronary artery lesions in patients with stable ischemic heart disease. *Cardiol Rheumatol*. 2017;(11):2290. Available from: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-116703-diagnostichna-tsinnist-lipoproteyinu-a-ta-jogo-indeksiv-yak-markeriv-obstruktivnogo-urazhennya-vintsevih-arterij-u-patsiyentiv-zi-stabilnoyu-ishemichnoyu-hvoroboyu-sertsya>
18. Novartis. Lp(a)HORIZON trial (NCT04023552). ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>
19. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
20. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Atherosclerosis*. 2021;320:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.016>
21. Mitchenko OI. Gender, clinical and instrumental parallels of lipoprotein(a) levels in patients with ischemic heart disease. *Ukr J Cardiol*. 2024;31(1):36–45. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.5360>
22. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Statins and Lp(a): The plot thickens. *Atherosclerosis*. 2019;289:173–5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.021>
23. Landray MJ, Hopewell JC, Parish S, et al. Niacin: updated evidence. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):415–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00103-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00103-7)
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER trial). *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES trial). *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
26. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk insights from the FOURIER trial. *Circulation*. 2019;139(12):1483–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>
27. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides (pelacarsen) phase 2. *Lancet*. 2016;388(10057):2239–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1)
28. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;387(22):1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
29. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA*. 2022;327(17):1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
30. SCORE2 Working Group. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
31. SCORE2 Working Group. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating cardiovascular risk in older persons in Europe. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1612–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
32. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand K, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177–92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>
33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS dyslipidaemias guideline. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Lipoprotein(a) as an Independent Risk Factor and Prognostic Marker of Obstructive Coronary Artery Atherosclerosis in Young Patients: A Literature

Mariia B. Heneka, Yevhen Yu. Marushko, Georgii B. Mankovskyi

State Institution “Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a genetically determined, independent risk factor for premature coronary artery atherosclerosis, exhibiting atherogenic, prothrombotic, and pro-inflammatory properties.

Aim. To summarize current evidence on the pathophysiology, epidemiology, and clinical significance of Lp(a) in young patients with obstructive coronary artery atherosclerosis, and to review emerging therapeutic strategies for its reduction.

Results. Elevated Lp(a) levels (>125 nmol/L) are found in 20-30 % of the general population and up to 40% of young patients with premature coronary artery disease, including those without traditional risk factors. High Lp(a) levels correlate with disease severity (SYNTAX and Gensini scores) and increase the risk of reinfarction and restenosis after percutaneous interventions. Current therapeutic options are limited; the most promising are targeted genetic therapies (pelacarsen, olpasiran, SLN360), which can achieve 80-95 % reductions in Lp(a) levels.

Conclusions. Lp(a) measurement should be included in routine screening for high-risk groups. Incorporation of novel therapeutic strategies into clinical practice may significantly improve the prognosis of young patients with premature atherosclerosis.

Keywords: *cardiovascular diseases, coronary heart disease, PCSK9 inhibitors, antisense oligonucleotides, siRNA therapy, genetic risk marker, personalized prevention.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 26.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2025

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(3\).31-36](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).31-36)
УДК 616.127-005.8-089.8

Гогаєва О. К., д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділу хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, <https://orcid.org/0000-0002-7338-475X>

Руденко М. Л., д-р мед. наук, завідувач відділу хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, <https://orcid.org/0000-0002-0292-3250>

Нудченко О. О., канд. мед. наук, лікар з УЗД відділення ультразвукової діагностики, <https://orcid.org/0000-0003-2438-9121>

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

Особливості періопераційного періоду пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

Резюме

Хірургічна реваскуляризація міокарда на тлі гострого інфаркту міокарда (ІМ) залишається одним із найскладніших напрямів коронарної хірургії. Наразі ретроспективний аналіз даних є єдиною можливістю з'ясувати роль вінцевого шунтування при ІМ, оскільки початок великих проспективних досліджень не підтримується більшістю кардіологів та кардіохірургів.

Мета. Вивчити особливості періопераційного періоду у пацієнтів із гострим ІМ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз випадків 26 кардіохірургічних пацієнтів із гострим ІМ, які були прооперовані та виписані з ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. Амосова НАМН України». Всім пацієнтам проведені стандартні клініко-лабораторні обстеження, ЕКГ, ЕхоКГ, коронарографія та кардіохірургічне втручання.

Результати. Середній вік пацієнтів становив $60,6 \pm 9,3$ року [діапазон 39-80 років], індекс Чарлсона – $5,53 \pm 1,57$, EuroSCORE II – 13,9 % [діапазон 5,01-68,2 %]. Кардіохірургічне втручання проводилось на працюючому серці у 19 (73,1 %) випадках. Двом пацієнтам із кардіогенним шоком на 2-гу добу Q-ІМ вінцеве шунтування виконували в умовах штучного кровообігу та внутрішньоаортальною балонною контрпульсацією (ВАБК). При ускладнених формах ІХС операції виконувались в умовах штучного кровообігу (ШК), де вінцеве шунтування доповнювалось резекцією аневризми лівого шлуночка ($n=4$), пластикою розриву міжшлуночкової перегородки ($n=2$), тромбектомією з аневризми лівого шлуночка ($n=2$) та протезуванням мітрального клапану ($n=1$). Тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії в середньому становила $4,4 \pm 3,6$ діб [діапазон 2-15 діб], виписування пацієнтів після операції в середньому відбувалось на $10,6 \pm 5,6$ добу.

Висновки. Запорукою успіху хірургічної реваскуляризації міокарда при гострому ІМ є оптимізація часу втручання та індивідуальний підхід. Більшість пацієнтів (61,5 %) із non-Q-ІМ отримали кардіохірургічне втручання у 1-шу добу від виникнення ІМ, тоді як при Q-ІМ (69,2 %) – на 8-20-ту добу. Пацієнтам із трансмуральним ІМ, ускладненим кардіогенним шоком, екстрене вінцеве шунтування має проводитися в умовах ШК із превентивною ВАБК. При механічних ускладненнях ІМ необхідний щоденний моніторинг ЕхоКГ для динамічної оцінки розмірів розриву міжшлуночкової перегородки (РМШП), товщини стінок при аневризмах ЛШ, а також визначення мобільності тромботичних включень.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, реваскуляризація міокарда, працююче серце, механічні ускладнення інфаркту міокарда, штучний кровообіг, ЕхоКГ, оптимізація часу операції.

Вступ. Хірургічна реваскуляризація міокарда на тлі гострого інфаркту міокарда (ІМ) залишається одним із найскладніших напрямів коронарної хірургії. Своєчасне відновлення вінцевого кровотоку інфарктзалежної артерії є визначальним фактором подальшого прогнозу. Проте наявність багатосудинного ураження вінцевого русла, а також виникнення

механічних і тромботичних ускладнень ІМ обмежує можливості ендоваскулярного втручання та створює передумови для відкритої кардіохірургії, яка зазвичай виконується у 1,2-5% пацієнтів із ІМ [1]. Наразі ретроспективний аналіз даних залишається єдиною можливістю з'ясувати роль вінцевого шунтування при ІМ, оскільки початок великих проспективних досліджень не підтримується більшістю кардіологів та кардіохірургів. У сучасній клінічній практиці хірургічну реваскуляризацію міокарда при ІМ виконують невеликій кількості пацієнтів, оскільки більшість

спеціалістів не є прихильниками хірургічної тактики через збільшення ішемічного часу та високий рівень періопераційних ускладнень.

Мета. Вивчити особливості періопераційного періоду у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз випадків 26 кардіохірургічних пацієнтів із гострим ІМ, які були прооперовані та виписані з ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. Амосова НАМН України». Усім пацієнтам проведено стандартні клініко-лабораторні обстеження, ЕКГ, ЕхоКГ, коронарографію та кардіохірургічне втручання.

Результати. Середній вік пацієнтів складав $60,6 \pm 9,3$ року (діапазон 39-80 років). Клінічна картина пацієнтів характеризувалася багатогранністю скарг та нестабільною гемодинамікою (таблиця 1). Інфаркт міокарда давністю до 3 годин зареєстрований у 4 (15,4 %) пацієнтів, 6 годин – у 3 (11,5 %), 12-24 години – у 4 (15,4 %), 2-5 діб – у 5 (19,2 %), 6-8 діб – у 4 (15,4 %), 10-20 діб – у 6 (23,1 %).

Таблиця 1

Клінічна картина пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, n=26

Клінічна картина	Кількість пацієнтів, n=26
Стенокардія спокою IV ФК	20 (76,9 %)
Стенокардія III ФК	4 (15,38 %)
Кардіогенний шок	2 (7,7 %)
Задихка у стані спокою	12 (46,1 %)
Задихка при мінімальному фізичному навантаженні	10 (38,46 %)
Фібриляція передсердь	5 (19,2 %)
Шлуночкова тахікардія	2 (7,7 %)
Шлуночкова екстрасистоія	6 (23,07 %)
Серцева недостатність II А ст.	19 (73,07 %)
II Б ст.	6 (23,07 %)
III ст.	1 (3,84 %)

Аналіз супутніх захворювань пацієнтів показав високий рівень поліморбідності: індекс Чарлсона в середньому становив $5,53 \pm 1,57$. У таблиці 2 наведено коморбідність пацієнтів дослідної групи.

За даними ЕКГ, Q-інфаркт міокарда виявлено у 13 (50 %) пацієнтів, non-Q ІМ діагностовано у 13 (50 %) випадках. За даними ЕхоКГ, фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) в середньому становила $48,3 \pm 7,74$ % (діапазон 30-63 %), кінцево-діастолічний об'єм ЛШ – $150 \pm 33,3$ мл (діапазон 110-230 мл). Задньо-базальну аневризму ЛШ з розривом міжшлуночкової перегородки (РМШП) виявлено у 1 (3,84 %) випадку, аневризму передньої стінки ЛШ з РМШП – у 1 (3,84 %), аневризму передньої стінки ЛШ із флотуючим тромбом – у 2 (7,7 %), гостру мітральну недо-

Таблиця 2

Коморбідність пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, n=26

Коморбідність	Кількість пацієнтів, n=26
Гіпертонічна хвороба	26 (100 %)
Анамнез гострого порушення мозкового кровообігу	5 (19,2 %)
Порушення толерантності до глюкози	11 (42,3 %)
Цукровий діабет 2-го типу	5 (19,2 %)
Ожиріння I-III ст.	10 (38,5 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	15 (57,7 %)
Бронхіт курця	17 (65,4 %)
Стенозуючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок	15 (57,7 %)
Стенозуючий атеросклероз брахіоцефальних артерій	9 (60 %) *Дуплексне сканування проведено 15 пацієнтам
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	7 (26,9 %)
Хронічна хвороба нирок III ст.	9 (34,6 %)

статність внаслідок обриву хорд задньої стулки мітрального клапана – у 1 (3,84 %) (рисунк 1).

Для пацієнтів із механічними ускладненнями ІМ важливим є щоденний моніторинг ЕхоКГ для динамічної оцінки розмірів РМШП, товщини стінок при аневризмах ЛШ та мобільності тромботичних включень [2].

При проведенні коронарографії кількість уражень у середньому становила $3,3 \pm 1,3$ артерії. Виявлені гемодинамічно значущі стенози: основного стовбура (ОС) лівої коронарної артерії (ЛКА) – у 6 (23,1 %) пацієнтів, передньої міжшлуночкової гілки ЛКА – у 25 (96,1 %), діагональної гілки ЛКА – у 7 (26,9 %), огинаючої гілки (ОГ) ЛКА – у 19 (73,1 %), гілки тупого краю ОГ ЛКА – у 7 (26,9 %), артерії інтермедія – у 3 (11,5 %), ОС правої коронарної артерії (ПКА) – у 5 (19,2 %), ПКА – у 22 (84,6 %), задньої міжшлуночкової гілки ПКА – у 5 (19,2 %), артерії гострого краю ПКА – у 1 (3,84 %), латеральної гілки ПКА – у 1 (3,84 %). Наявність багатосудинного ураження вінцевих артерій потребувала проведення хірургічної ревазуляризації міокарда, а не ендovasкулярного лікування.

При передопераційній стратифікації ризику логістичний EuroSCORE I становив $36,7 \pm 24,5$ % (діапазон 8,2-89,6 %), EuroSCORE II – 13,9 % (діапазон 5,01-68,2 %), STS – 7,48 % (діапазон 0,5-42,2 %).

Більшість пацієнтів (80,8 %) потребували ізольованого вінцевого шунтування, у 5 (19,2 %) пацієнтів верифіковані ускладнені форми ІХС, що також вимагали проведення невідкладного кардіохірургічного втручання. Кожен пацієнт обговорювався серцевою командою для вибору оптимальної стратегії ліку-

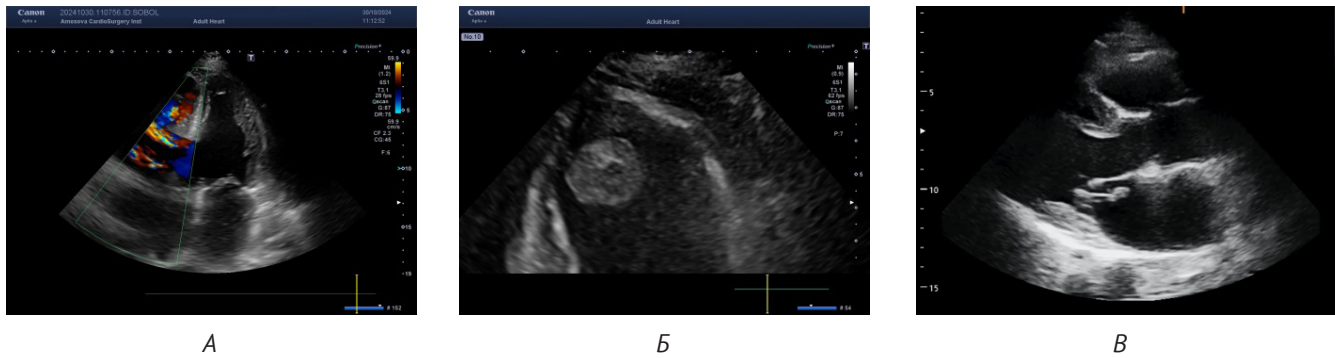


Рисунок 1. А – аневіризма ЛШ з розривом міжшлуночкової перегородки; Б – аневіризма ЛШ з флотуючим тромбом; В – гостра мітральна недостатність внаслідок обриву хорд задньої стулки мітрального клапану

вання. Кардіохірургічне втручання проводилось на працюючому серці у 19 (73,07 %) випадках. Серед 13 пацієнтів з non-Q ІМ кардіохірургічне втручання проведено у 1-у добу ІМ у 8 (61,5 %) випадках, на 5-у добу – у 4 (30,7 %), на 7-у добу – у 1 (7,7 %). Двом (15,4 %) пацієнтам з non-Q ІМ операція виконувалась в умовах штучного кровообігу (ШК). Серед 13 пацієнтів з Q-ІМ операції проводились у першу добу інфаркту міокарда у 3 (23,07 %) випадках, на 4-у добу – у 1 (7,7 %), на 8-у добу – 3 (23,07 %), на 15-20-у добу – 6 (46,1 %). Двом пацієнтам з кардіогенним шоком на 2-у добу трансмурального ІМ вінцеве шунтування проводилось в умовах ШК та превентивною внутрішньоаортальною балонною контрпульсацією.

Незважаючи на нестабільність гемодинаміки та переважне використання методики працюючого серця, всім пацієнтам проведена повна реваскуляризація міокарда: середня кількість шунтів складала $3,3 \pm 1,2$. Внутрішні грудні артерії використовувались у 19 (73,07 %) пацієнтів, секвенційні шунти – у 8 (30,7 %). Кальциноз аорти виявлено у 3 (11,5 %) пацієнтів. При ускладнених формах ІХС операції виконувались в умовах ШК, де вінцеве шунтування доповнювалось резекцією аневіризми лівого шлуночка ($n=4$), пластикою РМШП ($n=2$), тромбектомією з АЛШ ($n=2$) та протезуванням мітрального клапану ($n=1$). В середньому час перфузії складав $144 \pm 79,8$ хв, час перетискання аорти – $72,6 \pm 29,9$ хв, кардіоплегія використовувалась у 3 пацієнтів. Всім пацієнтам проводилась флоуметрія, що дозволяла інтраопераційно оцінити якість накладання анастомозів

Слід зазначити, що у пацієнтів з гострим ІМ був важкий гемостаз з огляду на масивну антиагрегантну та антикоагулянтну терапію безпосередньо напередодні кардіохірургічного втручання. Крововтрата в середньому складала $375,5 \pm 66,7$ мл. Тривалість операції становила $284,7 \pm 81,6$ хв, штучної вентиляції легень – $8,5 \pm 4,5$ годин [діапазон 5-25 годин].

Гостра серцево-судинна недостатність у ранньому післяопераційному періоді виникла у 9 (34,6 %) пацієнтів. Гемотрансфузію у післяопераційному періоді проведено 12 (46,1 %) пацієнтам. Реторакото-

мія з приводу кровотечі проведена одному пацієнту 80-и років, у якого післяопераційний період ускладнився інфекцією рани груднини, гострою нирковою недостатністю та постгіпоксичною енцефалопатією. Пункція плевральних порожнин проведена у 19 (73,07 %) випадках. Пароксизми фібриляції передсердь виникли у 5 (19,2 %) пацієнтів, транзиторна ішемічна атака – 1 (3,8 %). Тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії в середньому становила $4,4 \pm 3,6$ діб [діапазон 2-15 діб], виписування пацієнтів після операції – в середньому на $10,6 \pm 5,6$ добу [діапазон 5-30 діб].

Обговорення. Доцільність вінцевого шунтування на тлі гострого ІМ турбує спеціалістів уже не одне десятиріччя. Деталізовано вивчивши дані сучасної літератури щодо хірургічної реваскуляризації міокарда (огляд представлений у нашій роботі «Чи є місце хірургічній реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда?» у № 2 цього журналу), ми дійшли висновку, що одноголосної стратегії ведення пацієнтів з гострим ІМ не існує. Так, за даними американських авторів, рання (протягом 7 діб) хірургічна реваскуляризація міокарда є корисною, особливо для пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST [3]. Стратегії більш швидкого коронарного шунтування (до 24 годин або після 3-ї доби ІМ) притримуються й південнокорейські вчені, наголошуючи на важливості оптимізації часу втручання з метою зменшення рівня смертності [4]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2023 року та Американського коледжу кардіологів 2025 року, екстрене КШ слід розглядати у пацієнтів з непридатною для черезшкірного втручання анатомією вінцевого русла, великою площею ураження міокарда або кардіогенним шоком [5,6]. Пацієнтам з механічними ускладненнями ІМ необхідна хірургічна реваскуляризація міокарда разом із корекцією механічних ускладнень [7,8]. При ІМ з елевациєю сегмента ST та невдалим ЧКВ виконання екстреного КШ проводиться рідко, оскільки переваги хірургічної реваскуляризації міокарда в цьому випадку менш певні [5,6,9]. Оскільки при вінцевому шунтуванні спостерігається затримка реперфузії, ймовірність адекватного відновлення міокарда вва-

жається низькою, крім того, хірургічні ризики КШ підвищені [5].

Важливим аспектом лікування пацієнтів з гострим ІМ є оцінка коморбідних станів, передопераційна стратифікація ризику та індивідуальний підхід [10,11,12,13,14]. Згідно з даними авторів з Японії, пацієнти з ІМ, яким виконували вінцеве шунтування, частіше мали характеристики високого ризику, проте внутрішньолікарняна смертність в них була нижча [14]. Смертність при хірургічній реваскуляризації міокарда на тлі гострого ІМ була вищою у жінок, ніж у чоловіків 5,7 % проти 4,3 % ($p < 0,001$). Жінки також мали вищі показники серйозних ускладнень, більш тривале перебування у стаціонарі та вищі витрати [15,16]. Статус пацієнта може впливати як на техніку КШ (в умовах ШК або на працюючому серці), так і на вибір кондуктів. Відомо, що використання артеріальних графтів пов'язано з кращою довгостроковою виживаністю [17,18], проте необхідність швидкої хірургічної реваскуляризації в екстрених випадках обмежує

ує використання повної артеріальної реваскуляризації через більш тривалий час, необхідний для забору трансплантата. Водночас застосування тотального венозного КШ або однієї лівої внутрішньої грудної артерії з додатковими венозними трансплантатами може бути доцільним при ІМ [5,19,20,21].

Висновки. Запорукою успіху хірургічної реваскуляризації міокарда при гострому інфаркті міокарда є оптимізація часу втручання та індивідуальний підхід. Більшості пацієнтів (61,5 %) з non-Q-ІМ кардіохірургічне втручання проведено у 1-у добу від виникнення ІМ, тоді як при Q-ІМ (69,2 %) – на 8-20-у добу. Пацієнтам з трансмуральним ІМ, ускладненим кардіогенним шоком, екстрене вінцеве шунтування має проводитись в умовах ШК та з превентивною ВАБК. При механічних ускладненнях ІМ необхідний щоденний моніторинг ЕхоКГ для динамічної оцінки розмірів РМШП, товщини стінок при аневризмах ЛШ, а також визначення мобільності тромботичних включень.

Список використаних джерел

References

1. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Bagai A, Kaul P. Quality of Acute Myocardial Infarction Care in Canada: A 10-Year Review of 30-Day In-Hospital Mortality and 30-Day Hospital Readmission. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1319-26. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.014>
2. Gogayeva OK, Nudchenko OO, Aksonov YV, Rudenko AV. Urgent cardiac surgery for patient with floating thrombus in the left ventricle. *JACC Case Rep*. 2024;29(24):102851. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2024.102851>
3. Patlolla SH, Crestanello JA, Schaff HV, Pochettino A, Stulak JM, Daly RC, et al. Timing of coronary artery bypass grafting after myocardial infarction influences late survival. *JTCVS Open*. 2024;20:40-8. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2024.05.008>
4. Kim HH, Lee M, Yoo KJ. Optimal Revascularization Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2024;47(8):e24325. <https://doi.org/10.1002/clc.24325>
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
6. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001309>
7. Yousef S, Sultan I, VonVille HM, Kahru K, Arnaoutakis GJ. Surgical management for mechanical complications of acute myocardial infarction: a systematic review of long-term outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022;11(3):239-51. <https://doi.org/10.21037/acs-2021-ami-20>
8. Meza-González Y, Manzur-Barbur M, Ochoa-Díaz A, et al. Untangling Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction. *JACC Case Rep*. 2025;30(7). <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.10340>
9. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050849>
10. Гогаєва ОК. Визначення індексу коморбідності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику перед кардіохірургічною операцією. *Запорожський медичний журнал*. 2021;24(4):485-91. Gogayeva OK. [Determination of comorbidity index for high-risk patients with coronary artery disease before cardiac surgery]. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(4):485-91. Ukrainian. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.233643>
11. de-Miguel-Yanes, J. M., Jimenez-Garcia, R., Hernandez-Barrera, V., de-Miguel-Diez, J., Jimenez-Sierra, A., Zamorano-León, J. J., Cuadrado-Corralles, N., & Lopez-de-Andres, A. (2024). An observational study of therapeutic procedures and in-hospital outcomes among patients admitted for acute myocardial infarction in Spain, 2016-2022: the role of diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02403-y>
12. Гогаєва ОК, Руденко АВ, Лазоришинець ВВ. Стратифікація ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця перед кардіохірургічною операцією. *Клінічна хірургія*. 2021;88(1-2):28-32. O. K. Gogayeva A. V. Rudenko, V. V. Lazoryshynets. Risk stratification in patients with coronary heart disease before cardiac surgery. *Klinichna khirurgiia*. 2021 January/February; 88(1-2):28-32. <http://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.1-2.28>
13. Гогаєва ОК. Періопераційний період у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з високим ризиком. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2021;2:27-33. O. Gogayeva. Perioperative period of high-risk patients with coronary

- artery disease. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2021;2(33):27-33 <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2021.2.2733>
14. Tomura, N., Honda, S., Takegami, M., Nishihira, K., Kojima, S., Takayama, M., Yasuda, S., & JAMIR investigators (2024). Characteristics and In-Hospital Outcomes of Patients Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafting during Hospitalization for ST-Segment Elevation or Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 30(1), 23-00016. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.23-00016>
 15. Mahowald, M. K., Alqahtani, F., & Alkhouli, M. (2020). Comparison of Outcomes of Coronary Revascularization for Acute Myocardial Infarction in Men Versus Women. *The American journal of cardiology*, 132, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.014>
 16. Ashraf, M., Jan, M. F., Bajwa, T. K., Carnahan, R., Zlochiver, V., & Allaqaband, S. Q. (2023). Sex Disparities in Diagnostic Evaluation and Revascularization in Patients With Acute Myocardial Infarction-A 15-Year Nationwide Study. *Journal of the American Heart Association*, 12(6), e027716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027716>
 17. Rayol, S. C., Van den Eynde, J., Cavalcanti, L. R. P., Escorel, A. C., Neto, Rad, A. A., Amabile, A., Botelho, W., Filho, Ruhparwar, A., Zhigalov, K., Weymann, A., Sobral, D. C., Filho, & Sá, M. P. B. O. (2021). Total Arterial Coronary Bypass Graft Surgery is Associated with Better Long-Term Survival in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease: a Systematic Review with Meta-Analysis. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 36(1), 78–85. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0653>
 18. Sperry, A. E., Catalano, M., Kelly, J., Szeto, W. Y., & Brown, C. R. (2025). Total arterial, anaortic, off-pump coronary artery bypass grafting. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS*, 2025, 10.1510/mmcts.2025.048. <https://doi.org/10.1510/mmcts.2025.048>
 19. Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D, Choi YH, Slottosch I, Welp H, et al. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: a report from the north-Rhine-Westphalia surgical myocardial infarction registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012049. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012049>
 20. Norman, A. V., Weber, M. P., El Moheb, M., Wisniewski, A. M., Strobel, R. J., Speir, A., Mazzeffi, M., Manchikalapudi, A., Joseph, M., Tang, D., Singh, R., Quader, M., Beller, J. P., Yount, K., & Teman, N. R. (2025). Ideal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting After Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The Annals of thoracic surgery*, 120(2), 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2025.01.024>
 21. Elbaz-Greener, G., Rozen, G., Kusniec, F., Marai, I., Ghanim, D., Carasso, S., Gavrilov, Y., Sud, M., Strauss, B., Ko, D. T., Wijesundera, H. C., Planer, D., & Amir, O. (2020). Trends in Utilization and Safety of In-Hospital Coronary Artery Bypass Grafting During a Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*, 134, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.019>

Perioperative Features in Patients with Acute Myocardial Infarction

Olena K. Gogayeva, Mykola L. Rudenko, Oleksandr O. Nudchenko

GF "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine"

Abstract

Surgical myocardial revascularization in the setting of acute myocardial infarction (MI) remains one of the most challenging areas of coronary surgery. Timely restoration of coronary blood flow in the infarct-related artery is a key determinant of patient prognosis. However, the presence of multivessel coronary artery disease, as well as mechanical and thrombotic complications of MI, limits the feasibility of endovascular interventions and often necessitates open cardiac surgery, which is performed in only 1.2–5 % of MI patients. At present, retrospective data analysis remains the primary method to assess the role of coronary artery bypass grafting (CABG) in MI, as initiating large prospective studies is unlikely to gain support from the majority of cardiologists and cardiac surgeons.

Aim. To study the features of the perioperative period for patients with acute myocardial infarction (MI).

Materials and Methods. A retrospective analysis was performed on 26 randomly selected cardiac surgery patients with acute MI who underwent surgery and were subsequently discharged from the GF "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine". All patients received standard clinical and laboratory evaluations, including ECG, echocardiography, coronary angiography, and cardiac surgical intervention.

Results. The average age of the patients was 60.6 ± 9.3 years [range 39–80 years], Charlson index – 5.53 ± 1.57 , EuroSCORE II – 13.9 % [range 5.01–68.2 %]. MI of up to 3 hours' duration was registered in 4 (15.4 %) patients, MI of 6 hours' duration – in 3 (11.5 %), MI of 12–24 hours' duration – in 4 (15.4 %), MI of 2–5 days' duration – in 5 (19.2 %), MI of 6–8 days' duration – in 4 (15.4 %), MI of 10–20 days' duration – in 6 (23.07 %). Q-MI was detected in 13 (50 %) patients, and non-Q MI was diagnosed in 13 (50 %) cases. Surgery was performed on the beating heart in 19 (73.07 %) cases. Two patients with cardiogenic shock on the 2nd day of Q-MI underwent coronary bypass grafting on-pump with intraaortic balloon counterpulsation. In complicated forms of CAD, operations were performed on-pump and coronary bypass grafting was supplemented with resection of left ventricular aneurysm (n=4), ventricular septal rupture repair (n=2), thrombectomy of left ventricular aneurysm (n=2), and mitral valve replacement

(n=1). The average duration of stay in the intensive care unit was 4.4 ± 3.6 days [range 2-15 days], and patients were discharged on average 10.6 ± 5.6 days after surgery.

Conclusions. The key to successful surgical myocardial revascularization is the optimization of operative timing and an individualized approach. Most patients (61.5 %) with non-Q MI underwent cardiac surgery on the 1st day after MI onset, whereas in patients with Q-MI, 69.2 % underwent surgery between the 8th and 20th day. Patients with transmural MI complicated by cardiogenic shock should undergo emergency on-pump CABG with preventive IABP. In cases of mechanical complications of MI, daily echocardiographic monitoring is necessary for dynamic assessment of the size of the VSR, the thickness of the left ventricular wall in postinfarction aneurysms, and the mobility of thrombotic masses.

Keywords: *acute coronary syndrome, myocardial revascularization, beating heart, mechanical complications of myocardial infarction, on-pump, Echocardiography, optimization of surgery time.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 01.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 02.09.2025

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(3\).37-41](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).37-41)
УДК 616-005.4:616.132.2-007.272]-089.166

Шпак С. С.¹, лікар-кардіолог інтервенційний відділення реперфузійної кардіології з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0003-1522-9265>;

Сало С. В.¹, канд. мед. наук, завідувач відділення реперфузійної кардіології з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0001-5456-1418>;

Шумаков В. О.², д-р мед. наук, проф., науковий керівник відділу інфаркту міокарда та кардіореабілітації, <https://orcid.org/0000-0001-5130-8759>;

Кирилюк А. О.³, лікар кардіолог відділення реперфузійної кардіології, <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>;

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

²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №10» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Детермінанти реваскуляризаційного успіху STEMI пацієнтів

Резюме

Актуальність. Безпосередні ангіографічні результати черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при STEMI є важливим критерієм оцінки успішності втручання та прогнозу пацієнтів. Кардіогенний шок як ускладнення інфаркту міокарда досі потребує подальших досліджень для розробки більш комплексного менеджменту, адже смертність за даними літератури вже багато років залишається на рівні 40–50 %. Розуміння впливу застосування певних інтервенційних методик (предилатація, тромбаспірація, постдилатація) на успішність ЧКВ відіграє ключову роль у прагненні досягнути вищої градації кровотоку за шкалою Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

Мета. Навести статистично значущі кореляції клінічних та інтраопераційних первинних даних, які впливають на результат реваскуляризації при ЧКВ. Сформулювати уявлення лікарів про те, як коморбідна патологія, методики інтервенційного втручання або стан гемодинаміки можуть вплинути на градацію кровотоку TIMI після стентування інфарктної артерії.

Матеріали та методи. Наведено дані за період 2022–2024 років, які включають 164 пацієнти з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, яким проведено механічну реперфузію міокарда шляхом стентування. В усіх випадках була імплантована одна стент-система з лікувальним покриттям трансартеріальним артеріальним доступом. Проведено спостережне аналітичне ретроспективне дослідження. Одногруповий аналіз первинних вхідних даних, ангіографічних особливостей та безпосередніх результатів реваскуляризації здійснено відповідними статистичними методами з виявленням найбільш клінічно значущих кореляцій.

Результати. Наведені дані відображають ступінь взаємозв'язку клінічних параметрів із результатом реваскуляризації. Серед виявлених кореляцій найбільш значущими були наступні: пацієнти старшої вікової групи мали вищу ймовірність багатосудинного ураження коронарних артерій (БУКА); при цукровому діабеті (ЦД) частіше спостерігається триваліший період гострої ішемії та частіше виникає кардіогенний шок (КШ). Чим довше триває час гострої ішемії, тим вища ймовірність розвитку КШ.

Висновки. Чим довший період гострої ішемії міокарда, тим нижчий показник TIMI після стентування ІЗА. Пацієнти з ішемією понад 12 годин частіше мали субоклюзію як морфологію ураження артерії. Пацієнти з ГКС на фоні цукрового діабету пізніше звертаються за медичною допомогою та частіше мають кардіогенний шок. Тромбаспірація та предилатація мають негативний вплив на кровотік TIMI при ЧКВ на ІЗА.

Ключові слова: кардіогенний шок, час реваскуляризації, тривалість ішемії, інфаркт міокарда, no-reflow.

Вступ. Інтервенційне втручання при гострому тромбозі коронарної артерії є основним реперфузійним заходом у лікуванні STEMI. Черезшкірне втручання дає змогу забезпечити відновлення природно-

го току крові, використовуючи при цьому мініінвазивний артеріальний доступ. Важливо, щоб процедура реваскуляризації відповідала певним критеріям успішного ЧКВ, таким як досягнення кровотоку TIMI 2/3 в ІЗА, залишковий стеноз не більше 20 %, відсутність дистальних емболій, гемодинамічно значимих дисекцій або інтраопераційного тромбозу. Однак отримання оптимального ангіографічного резуль-

тату залежить не лише від майстерності оператора, а й від певних демографічних, клінічних та гемодинамічних чинників. Саме такі важливі взаємозв'язки, які здатні впливати на ефективність стентування, наведені в результатах дослідження.

Мета. Навести найбільш вагомі фактори, що впливають на безпосередній ангіографічний результат ЧКВ на фоні ГКС з елевацією сегмента ST. Продемонструвати методики базової кореляції та багатофакторного регресійного аналізу демографічних, клінічних та ангіографічних даних у досліджуваній когорті пацієнтів. Описати найбільш вагомі взаємозв'язки в групі пацієнтів зі STEMI.

Матеріали та методи. Нами було проаналізовано 164 пацієнти з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, які були госпіталізовані у період 2022–2024 років. Усім пацієнтам проведено механічну реперфузію міокарда шляхом стентування – одна стент-система з лікувальним покриттям через трансрадіальний доступ. Дослідження було спостережним, аналітичним та ретроспективним. Проведено як одноступінчастий аналіз, так і розподіл пацієнтів на чотири групи залежно від досягнення кровотоку TIMI після стентування ІЗА (таблиця 1). Виокремлено залежні та незалежні змінні у первинних даних пацієнтів. До залежних віднесено градацію кровотоку TIMI, до незалежних – демографічні (вік, стать, індекс маси тіла), клінічні (наявність кардіогенного шоку, час від появи симптомів до реперфузії, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння) та інтервенційні методики (предилатація, тромбаспірація, постдилатація). Для аналізу лінійних взаємозв'язків використано коефіцієнт кореляції Пірсона, для оцінки статистичної значущості – р-значення. Також застосовано метод pairwise deletion [1] для обробки пропущених значень, що зумовлено складністю збору анамнезу у пацієнтів у стані сополу чи коми при кардіогенному шоці, з метою максимального використання доступної інформації при обробці первинних даних.

Результати та їх обговорення. До найбільш значимих безпосередніх результатів ЧКВ при інфаркті належить ступінь відновлення кровотоку в ІЗА. У цьому дослідженні критеріями «успішного» ЧКВ було визнано досягнення TIMI 2/3 та MBG 2/3 після стентування. Нижчі бальні значення розглядалися як феномен невідновленого кровотоку або no-reflow. Середній час тривалості гострої ішемії становив 13,24 години, стандартне відхилення – 9 годин, міжквартильний діапазон (IQR) – 14 годин.

Отримані дані можуть сформувати уявлення лікаря про очікувані результати реперфузійних заходів та продемонструвати взаємозв'язок клінічних параметрів із безпосередніми результатами реваскуляризації за шкалою TIMI. Таким чином, до факторів, що впливають на відновлення кровотоку в ІЗА, належать: період тривалості гострої ішемії, тромбаспірація, предилатація. Змінні, які впливають на роз-

Таблиця 1

Розподілення груп пацієнтів в залежності від досягнення градації TIMI після стентування ІЗА та часу гострої ішемії

Кровотік TIMI	Мінімальний час тривалості ішемії (год.)	Медіана тривалості періоду ішемії (год.)	Кількість пацієнтів (n) (%)
TIMI 0	1	18	37
TIMI 1	4	13.5	7
TIMI 2	1	9	24
TIMI 3	1	9	96

Примітки: *відсоток від загальної кількості пацієнтів

виток кардіогенного шоку, – це тривалість ішемії та цукровий діабет. У свою чергу субоклюзія, як морфологія ураження, сприяє пролонгації ішемії. Цукровий діабет також пов'язаний із пізнішим надходженням пацієнтів після початку інфаркту.

Далі наведені основні значимі взаємозв'язки.

1. Пацієнти з довшим періодом ішемії мають нижчі показники TIMI (<3), як безпосередній результат ЧКВ (таблиця 1).

Коефіцієнт кореляції: -0.412, що є статистично значимою негативною кореляцією. Це означає, що чим пізніше відбувається реваскуляризація (стентування) STEMI пацієнта, тим нижче вірогідність досягнути оптимального коронарного кровотоку, визначеного як TIMI 3, MBG 3. Питання доцільності реваскуляризації в підгострій стадії інфаркту симптомним пацієнтам досі залишається актуальним та невизначеним [2]. У це дослідження увійшли пацієнти, як з коротким періодом гострої ішемії, так і більше ніж 24 години (таблиця 2).

Таблиця 2

Розподіл тривалості ішемії в загальній групі пацієнтів (n=164)

Період тривалості гострої ішемії міокарда (години)	Відсоток від загальної кількості пацієнтів
< 2 год	1,27 %
2–6 год	31,65 %
6–12 год	21,52 %
12–24 год	30,38 %
> 24 год	15,9 %

Переважає більшість пацієнтів мали період гострої ішемії до 24 годин. Тривалість ішемії понад цей показник спостерігалася лише у 15,9 % пацієнтів, які перебували в стані кардіогенного шоку або мали персистуючий больовий синдром. Аналіз кореляції між досягненням TIMI після стентування та тривалістю ішемії виявив майже лінійну залежність (рисунок 1).

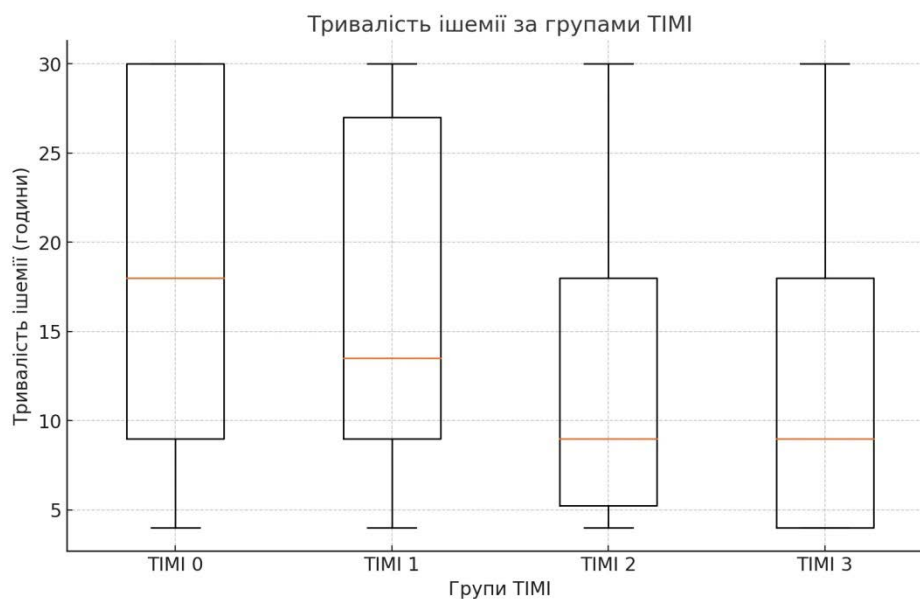


Рисунок 1. Залежність кровотоку TIMI від тривалості ішемії

Наведена діаграма (рисунок 1) ілюструє порівняльну статистику тривалості ішемії для чотирьох груп пацієнтів, розділених за шкалою TIMI (0, 1, 2, 3) після стентування ІЗА. Міжквартильний діапазон (IQR) показує, що групи TIMI 2 та TIMI 3 мають однаковий і невеликий IQR (6 годин), що свідчить про більш стабільний і рівномірний час від початку гострої ішемії до втручання. Навпаки, групи TIMI 0 та TIMI 1 характеризуються значно більшим IQR (21 година), що вказує на велику варіабельність тривалості ішемії до втручання. Статистична значущість впливу тривалості ішемії на результат TIMI підтверджена тестом Краскела-Уолліса [3] ($N = 20,84$, $p = 0,00011$), який вказує на значущі відмінності між групами. Попарний аналіз медіан (тест Манна-Уїтні) виявив значущі відмінності між групами TIMI 0 і TIMI 2 ($p = 0,0027$), а також TIMI 0 і TIMI 3 ($p = 0,000011$), що свідчить про значно коротший час ішемії в групах із кращими результатами кровотоку. Водночас між групами TIMI 0 і TIMI 1 значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,506$).

2. Чим довше триває період гострої ішемії, тим вище ризик кардіогенного шоку.

Коефіцієнт кореляції становить 0,223, що свідчить про слабку позитивну кореляцію. p -value дорівнює 0,005.

У наведеній когорті STEMI пацієнтів частота розвитку кардіогенного шоку (КШ) стадії С за класифікацією SCAI становила 23,75%. З одного боку, кардіогенний шок ускладнює відновлення кровотоку ІЗА, оскільки у цих пацієнтів спостерігаються нижчі градації TIMI (коефіцієнт кореляції: -0,382, слабка негативна кореляція, p -value < 0,0005), перш за все через гемодинамічні порушення. З іншого боку, тривалість інфаркту призводить до набряку міокарда, що спричинює кардіогенний шок та ускладнює досягнення

TIMI 3 через екстравазальну компресію дистальних відділів судин — виникає порочне коло або, навпаки, vice versa.

Медіана часу реперфузійного пошкодження (no-reflow) з розвитком кардіогенного шоку в досліджуваній когорті становила 18 годин. Максимальний поріг тривалості ішемії у пацієнтів із КШ, яким проводили ЧКВ за життєвими показами, склав 48 годин. Відомо, що первинне ЧКВ при STEMI має абсолютні переваги у перші 24 години від початку інфаркту [4]. Якщо час ішемії більший, ЧКВ рутинно не застосовується. Ця теза базується на двох європейських дослідженнях 2006 [5] та 2009 [6] років, які виключали зі свого дизайну пацієнтів із кардіогенним шоком, персистуючим больовим синдромом, багатосудинним та стовбуровим ураженням коронарних артерій.

Відповідно, виникає припущення, що саме в таких виключених випадках користь ЧКВ може переважувати ризики. Рекомендації 2025 року [4] вже підтверджують це, вказуючи, що незалежно від тривалості ішемії при КШ ЧКВ має проводитися.

3. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) частіше мали довшу тривалість ішемії.

Коефіцієнт кореляції: 0,245; слабка позитивна кореляція; p -value: 0,004. Більшість досліджуваних мали цукровий діабет (ЦД) – 74,82 %, причому жінки – частіше (коефіцієнт кореляції: 0,279; слабка позитивна кореляція; p -value: 0,001). У цьому контексті наше спостереження суперечить нещодавньому дослідженню [7], яке включало 1008 здорових суб'єктів та виявило більшу поширеність ЦД серед чоловіків (23,5 % проти 13,5 % у жінок). Це з урахуванням того, що жінок у нашій когорті було значно менше, ніж чоловіків (29,38 % проти 70,62 %).

Зниження інсуліну призводить до зменшення синтезу інсуліноподібного фактора росту I та по-

дальшого зниження продукції білків, необхідних для нейротрофізму [8]. Через це пацієнти можуть тривалий час відчувати відносно слабкий біль або взагалі його не мати та звертатися вже з клінічною картиною набряку легень. Ця група пацієнтів також мала гірші показники TIMI після ЧКВ (коефіцієнт кореляції: -0,292; слабка негативна кореляція; p-value: 0,001) та вищу частоту розвитку кардіогенного шоку (коефіцієнт кореляції: 0,167; слабка позитивна кореляція; p-value: 0,049).

Складно визначити провідну причину – тривалість ішемії чи наявність ЦД – у патогенезі прогресування серцевої недостатності. Проте поєднання цих станів є групою високого ризику по-reflow. Пацієнти з діабетом частіше мають мікросудинну дисфункцію, що додатково перешкоджає повному відновленню кровотоку.

4. Більш вікові пацієнти мають більшу ймовірність багатосудинного ураження.

Більш старші пацієнти мали вищу ймовірність багатосудинного ураження (коефіцієнт кореляції: 0,190; слабка позитивна кореляція; p-value: 0,018). Це цілком очікувана закономірність, оскільки старіння є відомим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [9].

5. Тромбоаспірація асоціювалась з гіршими показниками TIMI.

Коефіцієнт кореляції: -0,176. Слабка негативна кореляція. p-value: 0,027.

Відомо, що рутинне застосування тромбоаспірації не рекомендоване [10]. У даній роботі її використовували лише у 17,95 % випадків, переважно за наявності масивного тромбозу, з метою уникнення предилатації на першому етапі реканалізації. Частково спостереження щодо гіршого показника TIMI можна пояснити тяжчим початковим станом цих пацієнтів. Крім того, тромбоаспірацію частіше застосовували у хворих із надлишковою масою тіла (коефіцієнт кореляції: 0,235; p-value: 0,029).

6. Пацієнти з тривалим періодом ішемії частіше мали субоклюзію.

Коефіцієнт кореляції: 0,231. Слабка позитивна кореляція. p-value: 0,004.

Більшість пацієнтів як субстрат ураження в інфаркт-залежній артерії мали саме субоклюзію (66,04 %). Це супроводжувалося довшим періодом ішемії, можливо, саме тому медіана часу госпіталізації у досліджуваній когорті становила не менше ніж 9 годин. Таким чином, збереження навіть мінімального кровотоку по ІЗА може зумовлювати менш виражений больовий синдром або інтермітуючу стенокардію, що й пояснює, чому пацієнти затягують звернення за допомогою. Однак навіть за такої анатомії ураження (субоклюзія) зберігається ризик по-reflow.

7. Ангіографічний рівень ураження артерії корелює зі ступенем її стенозування.

Таким чином, ми виявили, що чим дистальніше ураження, тим частіше воно супроводжується оклюзією (коефіцієнт кореляції: 0,197; слабка позитивна кореляція; p-value: 0,014), і навпаки – чим проксимальніше ураження, тим частіше це субоклюзія (коефіцієнт кореляції: -0,202; слабка негативна кореляція; p-value: 0,010). Анатомічно дистальні відділи за законами дихотомії мають менший діаметр, а дистальний кровотік супроводжується меншим гемодинамічним напруженням зсуву [11], що зменшує ймовірність розчинення сформованого тромбу в цих ділянках. Протилежна кореляція для проксимального рівня пояснюється зворотними механізмами – більшим напруженням зсуву та більшим потоком крові, який з високою ймовірністю може розчинити свіжий тромб.

8. При предилатації гірші показники TIMI.

Коефіцієнт кореляції: -0,215. Слабка негативна кореляція. p-value: 0,007.

Методика прекодиціювання супроводжувалась гіршим відновленням TIMI після стентування. Пошкоджений детрит нестабільної бляшки, пристінкові тромботичні нашарування та травма ендотелію є ймовірними причинами дистальної емболізації з неможливістю адекватної мікроциркуляції після імплантації стент-системи та розвитком по-reflow [12].

Висновки. Оптимізація часу реперфузійних заходів (рання госпіталізація), належна терапія цукрового діабету та пряме стентування можуть суттєво покращити ангіографічні результати ЧКВ. Таким чином, серед перелічених кореляцій найбільш вагомими практичної точки зору наступні:

1. Чим довше триває період гострої ішемії міокарда, тим вище ризик TIMI 0/1 після стентування (по-reflow феномен).
2. У пацієнтів із тривалою гострою ішемією вищий ризик кардіогенного шоку.
3. Пацієнти з цукровим діабетом пізніше звертаються за медичною допомогою при гострому інфаркті.
4. Чим старші пацієнти, тим вищий ризик багатосудинного ураження.
5. Тромбоаспірація асоціюється з гіршими результатами кровотоку TIMI, незважаючи на подальше стентування.
6. При субоклюзії ІЗА пацієнти пізніше звертаються за медичною допомогою.
7. Анатомічний рівень ураження ІЗА корелює зі ступенем її стенозування.
8. Застосування методики прекодиціювання погіршує кровотік TIMI після стентування гострої оклюзії коронарної артерії.

Конфлікту інтересів немає.

Список використаних джерел

References

1. Nielson JL, Cooper SR. Statistical Guidelines for Handling Missing Data in Traumatic Brain Injury Clinical Research. *J Neurotrauma*. 2021 Aug 23;38(18):2530–2537. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6702>
2. Gerbaud E, Elbaz M, Lattuca B. New insights into cardiogenic shock and coronary revascularization after acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr;113(4):276–284. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.12.005>
3. Rayner JCW, Livingston G. The Kruskal–Wallis tests are Cochran–Mantel–Haenszel mean score tests. *METRON*. 2020;78:353–360. <https://doi.org/10.1007/s40300-020-00192-4>
4. Rao SV, O'Donoghue ML. Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2025 Apr 1;151(13):e771–e862. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001309>
5. Hochman JS, Lamas GA. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395–2407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066139>
6. Menon V, Pearte CA, Buller CE. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(2):183–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn486>
7. Berumen J, Orozco L. Sex differences in the influence of type 2 diabetes (T2D)-related genes, parental history of T2D, and obesity on T2D development: a case–control study. *Biol Sex Differ*. 2023;14:39. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00521-y>
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S252–S265. <https://doi.org/10.2337/dc25-S012>
9. Hu C, Zhang X. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Aging Dis*. 2022 Feb 1;13(1):103–128. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0927>
10. Collet JP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
11. Zhou M, Yu Y. Wall shear stress and its role in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 3;10:1083547. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1083547>
12. Pelliccia F, Niccoli G. Pathophysiology and Treatment of the No-Reflow Phenomenon in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Focus on Low-Dose Fibrinolysis during Primary Percutaneous Intervention. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Dec 25;24(12):365. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2412365>

Determinants of Revascularization Success in STEMI Patients

Serhii S. Shpak¹, Sergii V. Salo¹, Valentyn O. Shumakov², Anastasia Kiriluk³¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine²SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine³Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital No. 10» of the Odesa City Council

Abstract

Background. Immediate angiographic outcomes after stenting of the infarct-related artery in STEMI patients are important predictors of long-term outcomes such as survival, risk of severe heart failure, or left ventricular aneurysm formation. These outcomes can be assessed using the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade. The lower the score, the higher the associated mortality rate. Understanding the factors that may influence the outcome of revascularization is crucial.

Aim. To demonstrate the determinants influencing the success of PCI.

Materials and Methods. Between 2022 and 2024, the study included 160 STEMI patients who underwent PCI. Specific correlation tests were applied for statistical analysis.

Results. Time to hospital admission emerged as one of the most critical determinants of successful PCI. Among all identified correlations, the most significant were the following: elderly patients had a higher likelihood of multivessel coronary artery disease; patients with diabetes mellitus were more likely to experience prolonged acute ischemia and had a higher incidence of cardiogenic shock.

Conclusions. Patients with prolonged acute ischemia more often present with subocclusion rather than total occlusion. Diabetic patients tend to seek medical care later, often presenting with myocardial infarction complications, and are more likely to develop cardiogenic shock. Thromboaspiration and predilatation are associated with impaired TIMI flow in PCI of the infarct-related artery.

Keywords: cardiogenic shock, revascularization time, ischemia duration, myocardial infarction, no-reflow

Стаття надійшла в редакцію / Received: 15.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 01.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 12.08.2025

Телегузова О. В. ^{1,2} аспірант кафедри дитячої кардіології, лікар-кардіолог, <https://orcid.org/0000-0003-4801-093X>

Ємець Г. І. ² PhD, завідувач відділення мініінвазивної кардіохірургії та транскатетерних процедур, <https://orcid.org/0000-0002-6139-6235>

Руденко Н. М. ^{1,2} член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри дитячої кардіології, заступник директора, <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>

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

²ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Порівняльний аналіз зворотнього ремоделювання лівого шлуночка після заміни аортального клапана: серединна стернотомія, мініінвазивний доступ та TAVI

Резюме

Мета. Порівняти ефективність зворотнього ремоделювання лівого шлуночка (ЗРЛШ) після трьох типів заміни аортального клапана: протезування зі серединної стернотомії (SAVR), протезування з мініінвазивного доступу (MIAVR) та транскатетерної імплантації аортального клапана (TAVI).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 214 пацієнтів з аортальним стенозом, яким виконано заміну клапана трьома методами. Здійснено порівняльну оцінку ехокардіографічних та клінічних показників протягом 12 місяців.

Результати. Усі методи сприяли ЗРЛШ, проте найбільше покращення індексу маси лівого шлуночка, об'ємів і систолічної функції лівого шлуночка спостерігалось у групах TAVI та MIAVR. SAVR демонстрував відтерміноване, але стійке покращення. NT-proBNP знизився у всіх групах. Найвища рання ефективність – у TAVI, довготривала – у MIAVR.

Висновки. Усі методи заміни аортального клапана у пацієнтів з вираженим стенозом впливають на адаптаційні процеси лівого шлуночка. Вибір методу має базуватись на індивідуальних характеристиках пацієнта.

Ключові слова: зворотнє ремоделювання, лівий шлуночок, аортальний стеноз, мініінвазивна хірургія, транскатетерна імплантація, клапанна патологія, TAVI, ехокардіографія

Вступ. Аортальний стеноз є одним із найпоширеніших клапанних захворювань серця в осіб похилого віку. За даними епідеміологічних досліджень, виражений аортальний стеноз зустрічається у понад 3 % людей віком понад 75 років. Без хірургічного втручання середня тривалість життя пацієнтів із симптоматичним перебігом не перевищує 2–3 років. Єдиним ефективним підходом лікування залишається хірургічна тактика: заміна аортального клапана зі серединної стернотомії (SAVR), мініінвазивного доступу (MIAVR) або процедура транскатетерної заміни аортального клапана (TAVI).

У сучасній практиці використовуються усі вищезазначені методи: від традиційної відкритої хірургії до малоінвазивних підходів і транскатетерних втру-

чань [1-3]. Однак відкритим та малодослідженим залишається питання, який саме метод сприяє більш стрімкому, ефективному зворотньому ремоделюванню лівого шлуночка. Цей показник є важливим в прогностичному сенсі адже уособлює собою потенційний показник довготривалих позитивних змін серцевого м'яза [2,4,5]. Особливої уваги потребує порівняння ефективності різних методів лікування на різних часових етапах (ранній vs. довгостроковий ефект), з урахуванням ступеня інвазивності, ризиків та анатомо-фізіологічних особливостей пацієнтів.

Заміна аортального клапана суттєво зменшує післянавантаження на лівий шлуночок, що зумовлює процес зворотнього ремоделювання [3-6]. Після усунення аортальної вади ми очікуємо на зменшення гіпертрофії, зниження об'ємного навантаження та покращення насосної функції ЛШ. Цей процес є критично важливим маркером відновлення серцевої функції, а ступінь зворотнього ремоделювання лівого

шлуночка (ЗРЛШ) прямо корелює з довгостроковим прогнозом: виживаністю, частотою госпіталізацій та якістю життя [6,7].

У попередніх публікаціях ми розпочали аналіз результатів дослідження процесу зворотнього ремоделювання. У даній роботі ми розширюємо вибірку та критерії оцінки. Адже порівняння зворотнього ремоделювання лівого шлуночка після SAVR, MIAVR і TAVI є не лише науково значущим, але й має безпосереднє практичне значення для вибору оптимальної лікувальної тактики у пацієнтів з аортальним стенозом.

Мета. Порівняти на основі даних ехокардіографії ефективність та перебіг зворотнього ремоделювання лівого шлуночка (ЗРЛШ) після трьох основних методів заміни аортального клапана: серединна стернотомія (SAVR), мініінвазивний доступ (MIAVR) та транскатетерна імплантація аортального клапана (TAVI).

Матеріали та методи. У дослідження було включено 214 послідовних пацієнтів з вираженим аортальним стенозом, яким було виконано протезування аортального клапана різними методами: транскатетерну імплантацію аортального клапана (TAVI, $n = 109$), мініінвазивну хірургічну заміну (MIAVR, $n = 50$) та традиційну заміну з серединною стернотомією (SAVR, $n = 55$).

Критеріями включення були: підтверджений виражений АС, показання до клапанного втручання згідно з рекомендаціями ESC 2021, відсутність вираженої дисфункції інших клапанів.

Критерії виключення: наявність значущої мітральної регургітації, активний ендокардит.

Характеристики груп наведено в таблиці 1. Групи відрізнялись за віком та хірургічним ризиком (STS),

що враховано при аналізі. Супутня ІХС траплялась частіше в групі TAVI, проте одночасна або попередня корекція стенозів (шунтування, стентування) проводилась до імплантації клапана.

Зазначимо, що усі пацієнти, включені у дослідження були оцінені за шкалою стратифікації хірургічного ризику відповідно до внутрішнього протоколу. Дані винесено у таблицю 2.

Оцінка параметрів лівого шлуночка проводилась за допомогою ехокардіографії до втручання, через 1 місяць, 6 місяців та 12 місяців після операції. Основними показниками були: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), кінцево-діастолічний об'єм (LVEDV), кінцево-сistolічний об'єм (LVESV) та фракція викиду (LVEF).

Для більш повної оцінки процесу ремоделювання також враховувались додаткові ехокардіографічні та клінічні параметри, включно з гемодинамічними індикаторами:

- товщина міжшлуночкової перегородки (IVS);
- товщина задньої стінки ЛШ (PWT);
- індекс сферичності ЛШ;
- глобальний поздовжній стрейн (GLS) за методом спекл-трекінгу;
- рівень NT-proBNP;
- зміни NYHA класу серцевої недостатності;
- валвуло-артеріальний імпеданс (Zva) як індикатор постнавантаження та інтегрального опору.

Статистичний аналіз проводився у SPSS v.26.0. Для опису кількісних змін використовували середнє $\pm$ стандартне відхилення. Для порівняння трьох груп використовували ANOVA з пост-хок тестами, а для динаміки в межах однієї групи – парний t-тест. Статистично значущим вважалось значення $p < 0,05$.

Таблиця 1

Основні характеристики досліджуваних груп

Характеристика	TAVI (n=109)	MIAVR (n=50)	SAVR (n=55)	p-value
Вік, роки	78,4 $\pm$ 6,5	65,1 $\pm$ 7,0	73,9 $\pm$ 8,2	0,01*
Чоловіки, n (%)	62 (56,9%)	30 (60,0%)	35 (63,6%)	0,72
Індекс маси тіла (BMI), кг/м ²	27,5 $\pm$ 4,2	26,9 $\pm$ 3,8	27,2 $\pm$ 3,9	0,64
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	135,0 $\pm$ 18,0	132,0 $\pm$ 20,0	130,0 $\pm$ 22,0	0,29
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	75,0 $\pm$ 11,0	73,0 $\pm$ 12,0	74,0 $\pm$ 10,0	0,67
Супутній цукровий діабет, n (%)	33 (30,3%)	11 (22,0%)	13 (23,6%)	0,42
Хронічна хвороба нирок, n (%)	25 (22,09%)	8 (16,0%)	10 (18,2%)	0,48
Передопераційний NYHA клас	2,9 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,6	0,06

Примітки: $p < 0,05$ – статистично значуща різниця.

Таблиця 2

Хірургічний ризик за шкалою STS

Характеристика	TAVI (n=109)	MIAVR (n=50)	SAVR (n=55)	p-value
STS ризик (до операції), %	6,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 1,0	0,001*

Примітки: $p < 0,05$ вказує на статистично значущу різницю.

Результати. Аналіз показав статистично значуще зменшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у всіх трьох групах уже на 6 місяці спостереження ($p < 0,01$), що свідчить про початок процесу зворотного ремоделювання MIAVR (див. таблицю 3). Найбільше зниження спостерігалось у групах TAVI та MIAVR, тоді як у групі SAVR редукція була менш вираженою, хоча теж статистично значущою.

LVEF підвищилась у всіх групах, з максимальним приростом у TAVI (+14 %) та MIAVR (+12 %) (рисунок 1). LVEDV та LVESV поступово зменшувались, з найбільшим ефектом у SAVR ($p < 0,05^*$).

Кінцево-діастолічний об'єм і кінцево-систолічний об'єм поступово зменшувались, що відображає зниження об'ємного навантаження. Найбільш виражене скорочення LVEDV виявлено у групі SAVR (з 135 до 101 мл).

Покращення глобального поздовжнього стрейну свідчить про відновлення поздовжньої деформації міокарда (рисунок 2) – найкращі результати знову продемонстрували MIAVR та TAVI групи (до -18 %).

Рівень NT-proBNP значно знизився у всіх пацієнтів до 12 місяців спостереження (рисунок 3), особливо у групах SAVR та MIAVR, що корелює з клінічним покращенням.

Таблиця 3

Порівняння основних ехокардіографічних та клінічних параметрів між групами на 12 місяць спостереження
*(середні значення $\pm$ SD)

Показник	TAVI (n=109)	MIAVR (n=50)	SAVR (n=55)	p-value
ММЛШ, г/м ² (до операції)	134 $\pm$ 22	138 $\pm$ 24	142 $\pm$ 26	0,11
ММЛШ (12 міс.)	106 $\pm$ 17	108 $\pm$ 16	114 $\pm$ 18	0,04*
LVEF, % (до операції)	49 $\pm$ 10	50 $\pm$ 8	52 $\pm$ 9	0,32
LVEF (12 міс.)	63 $\pm$ 6	62 $\pm$ 6	58 $\pm$ 7	0,03*
LVEDV, мл (до опер.)	128 $\pm$ 20	132 $\pm$ 18	135 $\pm$ 19	0,20
LVEDV (12 міс.)	112 $\pm$ 16	104 $\pm$ 15	101 $\pm$ 14	0,05*
GLS, % (до операції)	-14,5 $\pm$ 2,8	-14,8 $\pm$ 2,7	-14,2 $\pm$ 3,0	0,58
GLS (12 міс.)	-18,3 $\pm$ 2,2	-18,1 $\pm$ 2,3	-17,2 $\pm$ 2,5	0,08
NT-proBNP, пг/мл (до опер.)	2300 $\pm$ 800	2150 $\pm$ 760	2450 $\pm$ 830	0,45
NT-proBNP (12 міс.)	970 $\pm$ 410	680 $\pm$ 350	650 $\pm$ 320	0,02*
NYHA (до операції)	2,9 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,6	0,06
NYHA (12 міс.)	1,8 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	0,01*
Zva, мм рт.ст./мл/м ² (до опер.)	5,2 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 1,0	0,22
Zva (12 міс.)	2,7 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,8	0,04*
PWT, мм (до операції)	12,4 $\pm$ 1,8	12,7 $\pm$ 1,9	12,9 $\pm$ 1,7	0,38
PWT (12 міс.)	11,1 $\pm$ 1,4	10,7 $\pm$ 1,3	10,8 $\pm$ 1,5	0,21

Примітки: $p < 0,05$ – статистично значуща різниця.

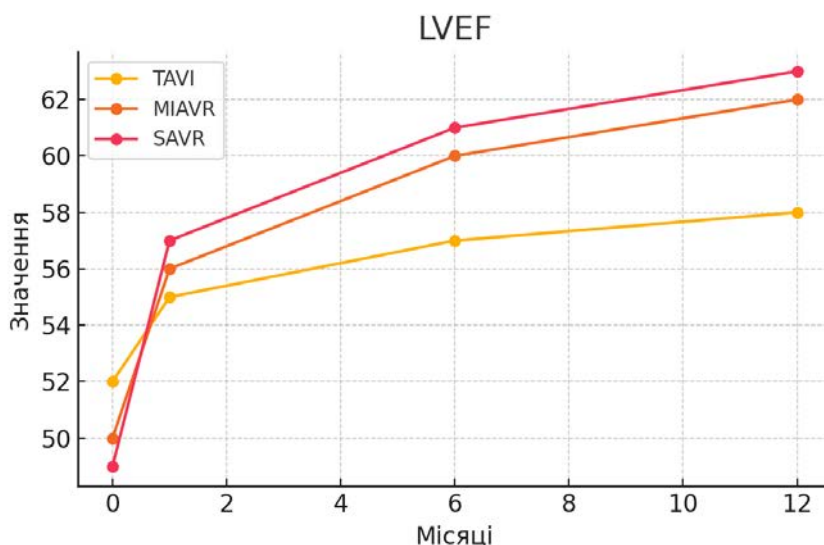


Рисунок 1. Графік зростання фракції викиду (LVEF) після втручання (1, 6, 12 міс)

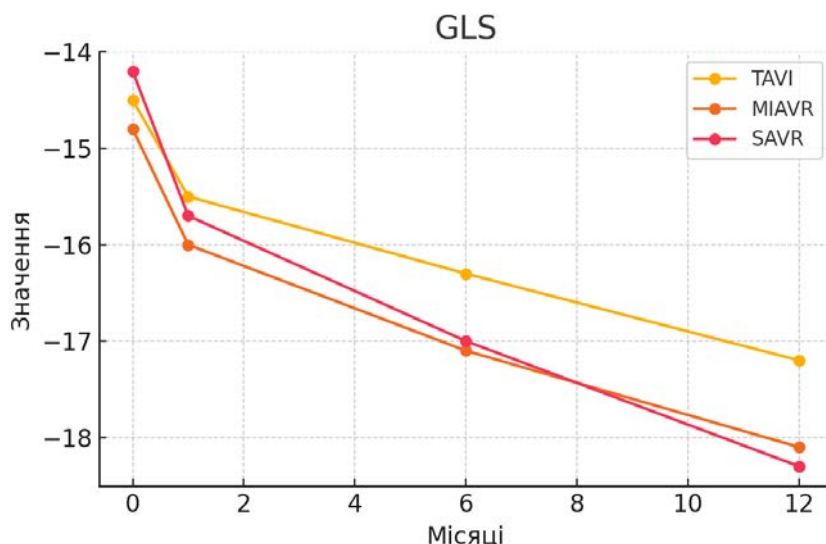


Рисунок 2. Графік відновлення GLS за 12 місяців у трьох групах

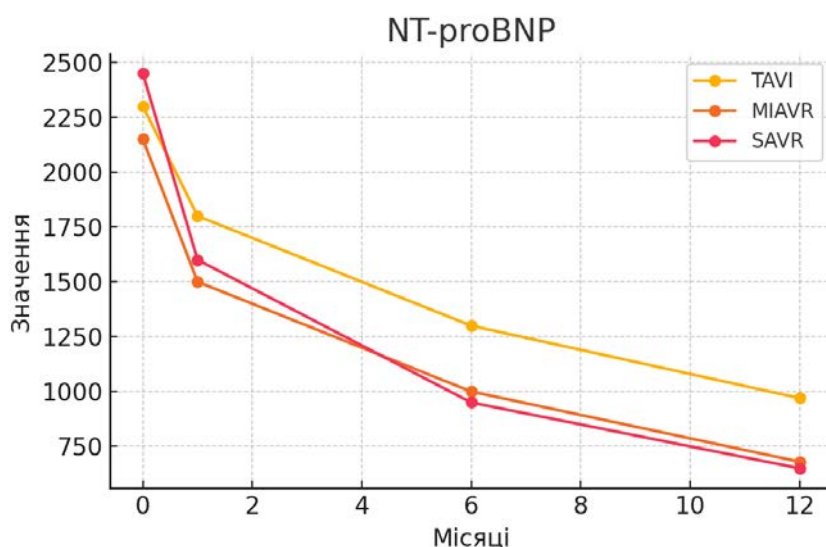


Рисунок 3. Графік динаміка зниження NT-proBNP

Функціональний стан, згідно з NYHA, покращився в усіх групах, зниження класу у середньому на 1.1–1.8 пункти.

GLS покращився в усіх групах, найвиразніше у MIAVR та TAVI (рисунок 2). NT-proBNP знизився у всіх, особливо в SAVR та MIAVR (Рисунок 3, $p < 0,02$). Функціональний клас NYHA покращився на $1,2 \pm 0,3$ бала в середньому у всіх групах ($p < 0,01^*$). Індекс Zva зменшився, з Найкращі результати спостерігалися після TAVI ($p < 0,04$).

Валвуло-артеріальний імпеданс (Zva) продемонстрував зменшення, що свідчить про зниження післянавантаження. Найбільш виражену динаміку Zva зафіксовано після TAVI. Валвуло-артеріальний імпеданс є інтегральним гемодинамічним показником, який враховує як опір у системному кровотоці, так

і градієнт тиску на аортальному клапані. Зниження Zva після втручання відображає зменшення загального післянавантаження на лівий шлуночок, що сприяє покращенню його функціонування та процесу зворотного ремоделювання.

Графік на рисунку 4 підтверджує, що TAVI забезпечує швидкий ранній ефект, однак MIAVR і SAVR мають вищий темп зворотного ремоделювання на пізніших етапах.

У TAVI найвища швидкість ремоделювання спостерігається між 0–1 та 1–6 місяцями, з тенденцією до уповільнення після 6 місяців (рисунок 5). MIAVR демонструє стабільну ремоделювальну динаміку на кожному етапі. SAVR має повільніший старт, але збільшує швидкість ремоделювання в пізньому періоді (6–12 міс).

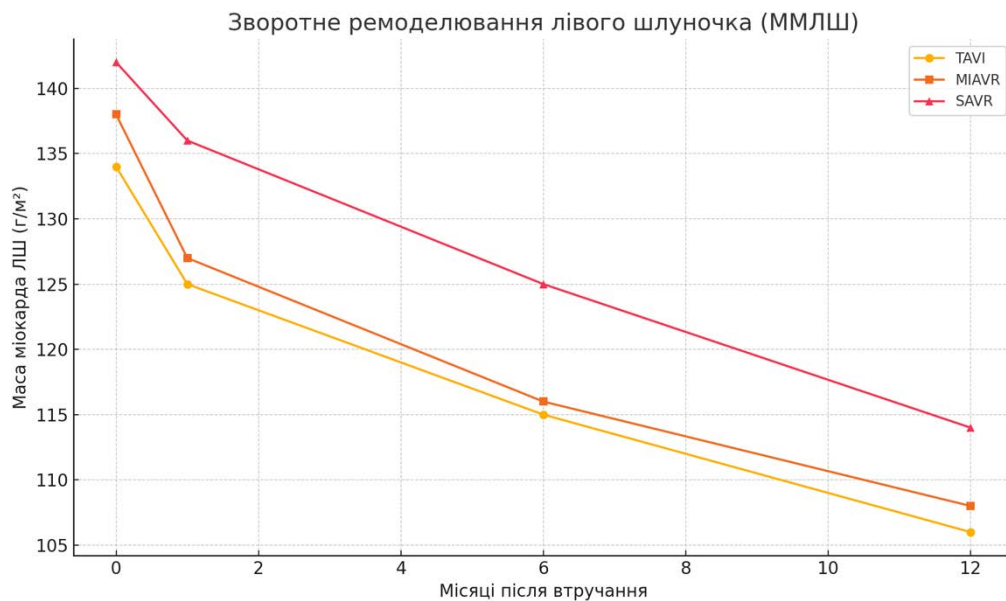


Рисунок 4. Графік зворотного ремоделювання впродовж 12 місяців

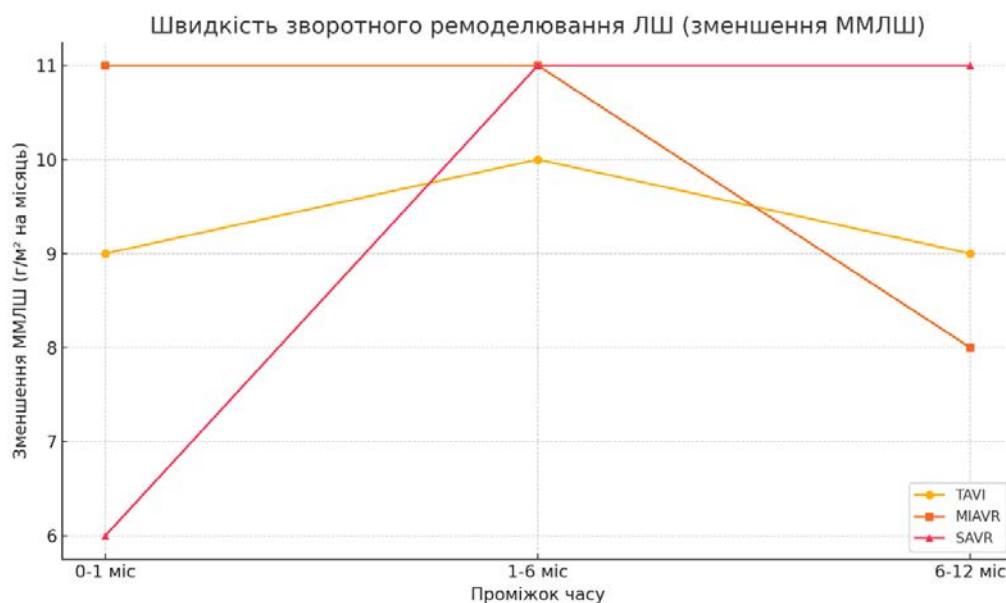


Рисунок 5. Графік часових трендів зворотного ремоделювання ЛШ

SAVR та MIAVR є дещо більш ефективними у процесі ЗРЛШ у довгостроковій перспективі, тоді як TAVI забезпечує швидке гемодинамічне покращення у пацієнтів з високим ризиком. Отримані результати свідчать, що всі три методи заміни аортального клапана – SAVR, MIAVR та TAVI – сприяють процесу зворотного ремоделювання лівого шлуночка, але з різним ступенем вираженості та швидкістю змін. Найбільш значущі зміни маси міокарда ЛШ, об'ємних показників та фракції викиду спостерігалися у групах TAVI та MIAVR.

Мініінвазивний доступ продемонстрував ефективність, співставну з традиційною стернотомією, при

значно меншій інвазивності, що особливо важливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями та високим хірургічним ризиком. Це свідчить на користь ширшого впровадження MIAVR у клінічну практику за наявності належної хірургічної експертизи. Водночас MIAVR, завдяки меншій травматизації тканин, зниженню рівня післяопераційного запалення та пришвидшеній мобілізації, демонструє кращі функціональні результати у перші 1–3 місяці порівняно з традиційною стернотомією. Таким чином, за умови відповідного хірургічного досвіду цей метод може поєднувати переваги SAVR і мінімальної інвазивності.

Щодо TAVI, її цінність полягає в можливості проведення втручання у пацієнтів, яким протипоказане оперативне втручання. Швидкий ранній гемодинамічний ефект робить цей метод оптимальним вибором при декомпенсації та критичності стану пацієнта, однак для групи молодого, середнього віку із тривалою очікуваною протяжністю життя та збереженою функцією ЛШ може бути доцільніше розглянути MIAVR.

Порівняння також показало, що раннє покращення LVEF не завжди відповідає тривалому зменшенню об'ємів ЛШ, що підкреслює необхідність комплексного підходу до оцінки ремоделювання. Для кращого розуміння патофізіологічних механізмів варто включати дані тканинної доплерографії, strain-аналізу, біомаркерів (NT-proBNP) тощо.

Згідно з дослідженнями PARTNER та CoreValve [9-12], TAVI забезпечує порівнянні з SAVR результати виживаності у пацієнтів із високим хірургічним ризиком. Дослідження Pibarot et al. [3] демонструє, що ступінь регресу маси ЛШ тісно пов'язаний із рівнем післяопераційного тискового градієнта та ефективністю площі відкриття клапана, що також підтверджується у ряді інших досліджень [13,14] – ці показники доведено кращі при імплантації біологічного протезу транскатетерним методом. Також, як відзначено у ряді досліджень, ступінь параклапанної недостатності та вихідний стан пацієнта мають вагомий прогностичний цінність для зворотного ремоделювання – нами підтверджено дані кореляції [15,16].

Обмеження: Різниця у віці та хірургічному ризикі між групами, а також нерівномірний розподіл ІХС

можуть впливати на результати. Відсутність випадкової рандомізації обмежує узагальненість висновків. Також strain-аналіз проводився лише у частини пацієнтів.

Клінічні рекомендації:

- Пацієнтам молодого та середнього віку з помірним хірургічним ризиком доцільно рекомендувати SAVR або MIAVR, враховуючи потенціал для повного зворотного ремоделювання.
- TAVI є оптимальним методом у хворих високого ризику, у яких важливим є швидке полегшення симптомів та мінімальна інвазивність, хоча й з меншим ремоделювальним потенціалом.
- У кожному випадку необхідне індивідуальне мультидисциплінарне рішення (Heart Team), що враховує анатомічні, клінічні та функціональні характеристики.
- Динаміка Z_{va} може розглядатися як важливий доповнюючий маркер ефективності лікування та ступеня розвантаження лівого шлуночка.

Висновки

1. Усі три методи – TAVI, MIAVR та SAVR – сприяють зворотному ремоделюванню ЛШ, однак ступінь і швидкість змін різняться.
2. TAVI і MIAVR забезпечують вираженіше та триваліше зменшення маси ЛШ та об'ємів, а також кращу динаміку LVEF, GLS та зниження NT-proBNP.
3. TAVI демонструє швидке раннє покращення гемодинаміки, але повільніше структурне ремоделювання.
4. Вибір методу повинен базуватися на індивідуальній оцінці ризиків, анатомії та очікуваній тривалості життя пацієнта.

Список використаної літератури

References

1. Sousa Nunes F, Amaral Marques C, Pinho AI, Sousa Pinto B, Beco A, Ricardo Silva J, et al. Reverse left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1407566. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1407566>
2. Antoñana Ugalde S, García Martín A, Salido Tahoces L, Sánchez Recalde Á, Zamorano Gómez JL, Fernández Golfín Lobán C. Reverse ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation in pure aortic regurgitation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.12.016>
3. Pibarot P, et al. Hemodynamic and Clinical Impact of Prosthesis–Patient Mismatch in TAVR and SAVR. *J Am Coll Cardiol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00859-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00859-7)
4. European Heart Journal. 2022 Jun 1;43(21):2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac051>
5. Lancellotti P, Sugimoto T, Bäck M. Revisiting secondary mitral regurgitation threshold severity: insights and lessons from the RESHAPE-HF2 trial. *Eur Heart J Open*. 2024 Oct 1;4(5):oeae084. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae084>
6. Keuning ZA, Kerstens TP, Zwaan RR, Bowen DJ, Vos HJ, van Dijk APJ, et al. Left ventricular strain-volume loops in bicuspid aortic valve disease: new insights in cardiomechanics. *Eur Heart J Imaging Methods Pract*. 2024 Mar 15;2(2):qyae020. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyae020>
7. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):616–664. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx324>
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
10. Siontis GC, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143–3153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz275>

11. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 1-Year results in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement with self-expanding valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):800–808. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>
12. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of aortic valve replacement on left ventricular remodeling in severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):452–461. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.089>
13. Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, et al. Effect of transcatheter aortic valve replacement on left ventricular mass and function in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;115(3):472–478. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.011>
14. Gaede L, Blumenstein J, Kim WK, et al. Reverse remodeling after transcatheter aortic valve replacement: evaluation by serial cardiac MRI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.029>
15. Rodríguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, et al. Aortic valve replacement and left ventricular remodelling: a systematic review. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2415–2425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx042>
16. Genereux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(11):1125–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1039>

Comparative Analysis of Left Ventricular Reverse Remodeling After Aortic Valve Replacement: Median Sternotomy, Minimally Invasive Approach, and TAVI

Oleksandra V. Telehuzova^{1,2}, Glib I. Yemets², Nadiya M. Rudenko^{1,2}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

Abstract

Aim. To evaluate and compare the effectiveness of left ventricular reverse remodeling (LVRR) after three distinct types of aortic valve replacement (AVR): surgical aortic valve replacement via median sternotomy (SAVR), minimally invasive aortic valve replacement (MIAVR), and transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Materials and Methods. This prospective observational study included 214 patients diagnosed with severe aortic stenosis who underwent valve replacement using one of the three approaches. Patients were allocated into groups based on the intervention method (TAVI: n=78, MIAVR: n=63, SAVR: n=73). A comprehensive evaluation of left ventricular morphology and function was performed using echocardiography at baseline, 1, 6, and 12 months post-intervention. Parameters assessed included left ventricular mass index (LVMI), volumes (LVEDV, LVESV), ejection fraction (LVEF), global longitudinal strain (GLS), and NT-proBNP levels. Functional capacity was evaluated using the NYHA classification.

Results. All three methods contributed to LVRR, as evidenced by progressive reductions in LVMI and LV volumes, along with improvements in LVEF and GLS. The TAVI and MIAVR groups demonstrated earlier and more pronounced reverse remodeling, particularly during the first 6 months, while SAVR showed a more gradual yet steady improvement. NT-proBNP levels significantly decreased across all groups, reflecting improved hemodynamics. TAVI was associated with the most rapid early recovery, whereas MIAVR demonstrated the most balanced and sustained benefits over the 12-month follow-up.

Conclusions. AVR, regardless of approach, promotes reverse remodeling of the left ventricle in patients with severe aortic stenosis. However, the rate and extent of remodeling vary by method. These findings highlight the need for an individualized approach in selecting the most appropriate valve replacement strategy, considering patient risk profiles, anatomical factors, and expected recovery trajectory.

Keywords: reverse remodeling, left ventricle, aortic stenosis, TAVI, MIAVR, SAVR, NT-proBNP, echocardiography, minimally invasive surgery, cardiac function, echocardiography

Стаття надійшла в редакцію / Received: 21.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 22.07.2025

Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2025

Olga S. Borodinova, PhD in Medical Sciences, Pediatric Cardiologist, <https://orcid.org/0000-0002-5550-1318>

Anzhelika O. Mykhailovska, Pediatric Cardiologist, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, <https://orcid.org/0009-0004-0429-4453>;

State Institution "Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Long-Term Outcomes of Tetralogy of Fallot Repair with Pulmonary Valve Preservation and with Transannular Patch

Abstract

Introduction. Tetralogy of Fallot (ToF) is a prevalent cyanotic congenital heart defect, with surgical repair strategies focused on relieving right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO). The choice between a transannular patch (TAP) and a valve-sparing non-transannular patch (NTAP) remains controversial due to the trade-off between pulmonary regurgitation and the risk of residual RVOTO.

Aim. To evaluate the predictive value of intraoperative echocardiographic parameters – particularly the RVOT z-score – for identifying severe residual RVOTO in children with ToF and to analyse their long-term outcomes after ToF repair.

Materials and Methods. This retrospective single-center study included 132 patients who underwent complete ToF repair. Intraoperative transesophageal echocardiography (ITEE) was used to assess RVOT anatomy and hemodynamics. The study assessed baseline characteristics and perioperative measurements of pulmonary valve (PV) and RVOT dimensions, pressure gradients, and long-term echocardiographic parameters. The primary endpoint was reoperation due to significant RVOTO. Statistical analysis included ROC curves, AUC calculation, threshold determination, sensitivity, and specificity. Group comparisons were performed using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate.

Results. NTAP was performed in 82.6 % and TAP in 17.4 % of patients. Patients in the TAP group had a significantly higher rate of RVOT-related reoperations (36.3 % vs 11.1 %; $p = 0.0029$), mainly due to severe pulmonary valve insufficiency and the need for RV-PA conduit implantation. The most accurate predictor of significant RVOTO requiring reintervention was an intraoperative RVOT z-score < -3.2 , assessed by ITEE (AUC = 0.925; sensitivity 85.0 %, specificity 90.1 %). Other parameters, such as the Prv/Plv ratio, RV-PA gradients, and PV z-score, showed lower predictive accuracy.

Conclusions. Reoperations on the RVOT were more common after TAP than NTAP (36.3 % vs 11.1 %, $p = 0.0029$), mainly due to residual RVOTO and PV insufficiency. An intraoperative RVOT z-score < -3.2 was the strongest predictor of significant RVOTO. Assessing RVOT and PV z-scores during surgery may help reduce reinterventions, support valve-sparing approaches, and lower the risk of late surgeries for PV insufficiency.

Keywords: congenital heart defects, surgical correction, prenatal diagnosis, increasing the pulmonary blood flow, endovascular interventions, transannular plasty, valve-sparing surgery.

Introduction. Tetralogy of Fallot (ToF) is one of the most common cyanotic congenital heart defects, accounting for approximately 10 % of all cases [1]. First described by Étienne-Louis Arthur Fallot in 1888 [2], the defect is characterized by four main anatomical features: a ventricular septal defect (VSD), right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO), overriding of the aorta,

and right ventricular (RV) hypertrophy. Without timely surgical intervention, this pathology leads to severe hypoxia and heart failure in early childhood.

The first attempt at palliative surgical treatment of ToF – the creation of a systemic-to-pulmonary shunt – was performed by Alfred Blalock in 1944 to increase pulmonary blood flow, and this approach is still in use today [3]. In recent decades, an alternative technique – patent ductus arteriosus (PDA) stenting – has been actively implemented, first performed by J. L. Gibbs [4].

A key aspect of total ToF repair is the relief of RVOT obstruction, which is typically achieved using one of two

main techniques: the transannular patch (TAP) [5] or the valve-sparing technique – non-transannular patch (NTAP) [6]. In the late postoperative period, the main challenges remain the need for reintervention, driven by factors such as pulmonary valve (PV) insufficiency or residual RVOTO. With the advancement of cardiac surgery, alternative approaches (transatrial and transpulmonary) have been developed to avoid ventriculotomy and preserve RV structure and function. However, even with contemporary techniques, the issues of residual RVOTO and the need for TAP remain controversial. TAP effectively relieves RVOTO but creates a risk of severe PV regurgitation, which over time can lead to RV volume overload, dilation, systolic dysfunction, and arrhythmias [7]. On the other hand, the NTAP technique reduces the risk of significant pulmonary regurgitation but increases the likelihood of residual RVOTO, which may result in progressive RV hypertrophy due to elevated intracavitary pressure and diastolic dysfunction [8]. Accurate assessment of the anatomical and functional characteristics of the RVOT in the perioperative period is a key factor in the successful total repair of ToF.

Intraoperative transesophageal echocardiography (ITEE) has become an important tool for evaluating RVOT patency, especially in the NTAP method. ITEE allows real-time assessment of RVOT dimensions, RV pressures, and the quality of surgical reconstruction. Several authoritative sources recommend routine ITEE during every ToF repair to ensure the adequacy of RVOT reconstruction and prevent future RVOT reinterventions [9].

A normalized RVOT diameter index relative to body size (RVOT z-score) < -3.2 [10] has demonstrated high sensitivity and specificity in predicting significant RVOT obstruction in patients undergoing ToF repair. The relevance of this study lies in the comparison of long-term outcomes of ToF repair with pulmonary valve preservation versus transannular patching.

Aim. To investigate and analyze preoperative, intraoperative, and postoperative parameters to identify predictors of significant residual RVOTO in children after total ToF repair, and to compare the long-term outcomes between TAP and NTAP methods.

Materials and Methods. This retrospective study included 132 consecutive patients diagnosed with ToF who underwent total repair at a single institution. Prenatal diagnosis was established in 61 patients (50.0 %). Classic ToF was diagnosed in 127 patients (96.2 %), while double outlet right ventricle with tetralogy-type anatomy was identified in 5 patients (3.8 %).

Additionally diagnosed: right aortic arch in 27 patients (20.5 %), PA branch stenosis in 13 (9.8 %), persistent left superior vena cava in 7 (5.3 %), additional muscular VSDs in 3 (2.3 %), vascular ring in 3 (2.3 %), and a circumflex aortic arch in 1 patient (0.75 %). Genetic abnormalities were present in 12 patients (9.1 %), including trisomy 21 (n=5), Di-George syndrome (n=5), and unspecified chromosomal abnormalities (n=2). Comorbid conditions were identified in 5 patients (3.8 %)

and included: anorectal fistula (n=1), CHARGE syndrome (n=1), obstructive hydrocephalic syndrome (n=1), rhabdomyoma (n=1), and hypospadias (n=1). Previous interventions (all balloon pulmonary valvuloplasty) were performed in 16 patients (12.1 %), with a median of 4.22 months [3.37; 6.28] (range: 0.93 to 10.2 months) prior to total repair. The mean age at the time of surgery was 9.03 ± 4.33 months, and the mean body weight – 7.6 ± 1.4 kg. (Table 1) The mean Nakata index prior to surgery was 171.4 ± 33.6 mm²/m².

Table 1

Preoperative characteristics of patients with ToF

Parameter	Total cohort (n=132)
Prenatal diagnosis, n (%)	61 (50.0)
Genetic abnormalities, n (%)	12 (9.1)
Concomitant anomalies, n (%)	5 (3.8)
Sex (male), n (%)	81 (61.4)
Previous intervention (BPVP), n (%)	16 (12.1)
The mean age at the time of surgery, months	9.03 ± 4.33
The mean body weight, kg	7.6 ± 1.4
Additional congenital anomalies	
Right aortic arch, n (%)	27 (20.5)
PA branches stenosis, n (%)	13 (9.8)
Persistent left superior vena cava, n (%)	7 (5.3)
Additional muscular VSDs, n (%)	3 (2.3)
Vascular ring, n (%)	3 (2.3)
Circumflex aortic arch, n (%)	1 (0.75)

The study analyzed baseline patient characteristics; preoperative, intraoperative, and postoperative measurements of PV, RVOT dimensions and RVOT pressure gradients, and key echocardiographic parameters during the long-term follow-up period. The primary endpoint for determining predictors of RVOTO was the occurrence of significant RVOTO requiring reoperation.

Statistical analysis included the use of ROC curves, calculation of the area under the curve (AUC), threshold values, sensitivity, and specificity. Comparison of quantitative data between groups was performed using Student's t-test for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for non-parametric data.

Results. A valve-sparing repair (NTAP) was performed in 109 patients (82.6 %), while 23 patients (17.4 %) underwent total repair with PV annulus incision and transannular patching (TAP).

In the TAP group, the median Hegar z-score before annulus incision was -4.4 (range: -8.4 to -0.9), and after the procedure, it was -0.8 (range: -1.8 to 2.0). The mean RVOT pressure gradient measured via ITEE after PV plasty was 13.2 ± 7.2 mmHg, while the median RVOT diameter z-score was 0 (range: -6.6 to 1.8). The average Prv/Plv ratio was 76.8 ± 12.3 % (Table 2). During surgery, 3 patients required additional resection of residual RVOT tissue,

Table 2

Intraoperative and postoperative characteristics in both patient groups

Parameter	TAP (n=23)	NTAP (n=109)	P<0,05
Hegar z-score before PV plasty	-4.4 (-8.4; -0.9)	-3.1 (-8.4; 0.8)	0.76
After PV plasty			
Hegar z-score	0.8 (-1.8; 2.0)	-1 (-3.5; -0.9)	0.03*
RVOT pressure gradient (ITEE), mmHg	13.2 ± 7.2	27.1 ± 9.0	<0.0001*
RVOT z-score	0 (-6.6; 1.8)	-1.4 (-8.4; 0.9)	0.073
RV/LV ratio, %	76.8 ± 12.3 %	69.8 ± 12.6	0.022*
RVOT pressure gradient (direct measurement), mmHg	20.4 ± 9.4	21.5 ± 8.5	0.32
Duration of artificial lung ventilation, hours	23 (3; 227)	16 (1; 138)	0.0073*
ICU stay, days	4 (2; 18)	3 (2; 19)	0.0014*

Note: * – the difference is statistically significant

causing significant obstruction. The median duration of artificial lung ventilation after surgery was 23 hours (range: 3 to 227 hours), and the median length of stay in the intensive care unit (ICU) was 4 days (range: 2 to 18 days) (Table 2). Pulmonary artery branch plasty due to significant stenosis was required in 2 patients (8.7 %) during the same hospitalization.

In the NTAP group, the median Hegar z-score before PV plasty was -3.1 (range: -8.4 to 0.8), and after – -1.0 (range: -3.5 to 0.9). The mean RVOT pressure gradient via ITEE postoperatively was 27.1 ± 9.0 mmHg, and the median RVOT diameter z-score was -1.4 (range: -8.4 to 0.9). The mean Prv/Plv ratio was 69.8 ± 12.6 % (Table 2).

Intraoperatively, 6 patients (5.5 %) required additional resection of RVOT tissue due to significant residual obstruction. The median duration of artificial lung ventilation was 16 hours (range: 1 to 138 hours), and ICU stay was 3 days (range: 2 to 19 days) (Table 2). One patient (0.92 %) required reoperation during the same hospitalization due to residual ventricular septal defect (VSD) shunting.

Long-Term Outcomes

The median follow-up period was 5.2 years (range: 0.4 to 8.57 years). Two patients were lost to follow-up – one from the TAP group and one from the NTAP group.

In the TAP group (n = 22), the mean residual RVOT pressure gradient at the last follow-up visit was 14.9 ± 8.7 mmHg, and the median PV z-score was 0.5 (range: -1.7 to 3.6) (Figure 1, Figure 2, Table 3). During follow-up, 8 patients (36.3 %) required reinterventions at a mean of 1.35 years postoperatively (range: 0.1 to 8.3 years) (Table 3). One patient (4.5 %) required RVOT plasty due to severe RVOTO; PA trunk and branches plasty, resection of residual infundibular stenosis, and closure of re-VSD were required in another patient (4.5 %). Two patients (9.1 %) underwent PA branches plasty, and four patients (18.2 %) underwent RV-PA conduit implantation due to severe PV insufficiency and progression of RV systolic dysfunction. Valve implantation in the RVOT position was performed on average 6.1 years (range: 1.3 to 8.3 years) after total repair. At the time of the last evaluation, severe PV regurgitation was present in 15 patients (68.2 %), moderate regurgitation in 3 (13.6 %), and mild regurgitation in 4 (18.2 %) patients – all of whom had already undergone RV-PA conduit implantation owing to severe PV insufficiency.

In the NTAP group (n = 108), the mean residual RVOT pressure gradient during follow-up was 22.45 ± 9.7 mmHg, and the median PV z-score was -0.1 (range: -2.7 to 2.2) (Figure 1, Figure 2, Table 3). Twelve patients (11.1 %) required reintervention at a mean of 1.24 years postoperatively (range: 0.67 to 5.5 years) (Table 3).

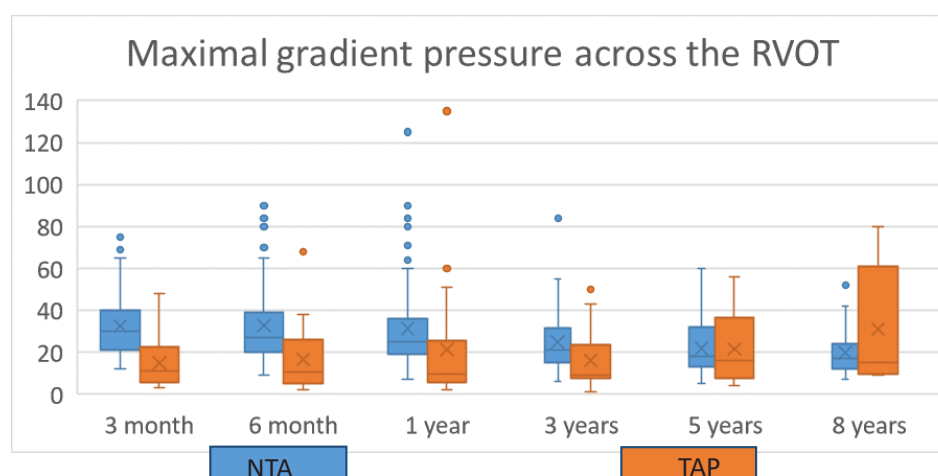


Figure 1. Dynamics of changes in the maximum pressure gradient across the right ventricular outflow tract (RVOT) in both patient groups over an 8-year follow-up period

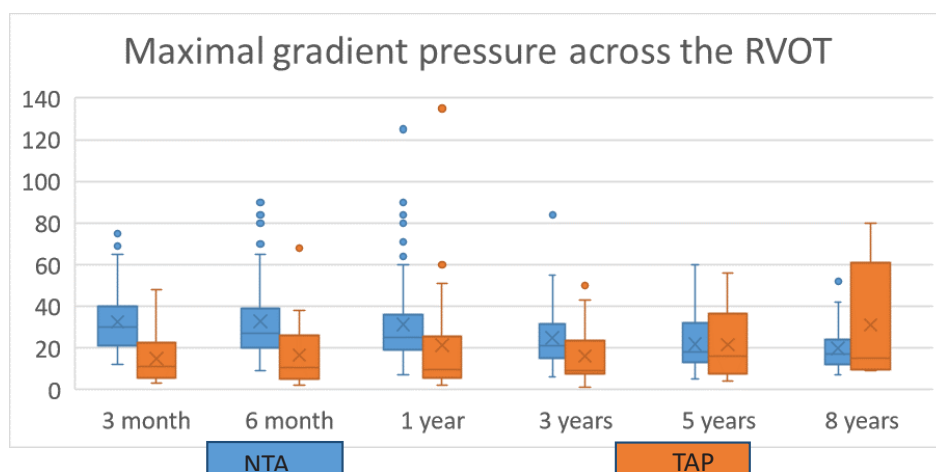


Figure 2. Dynamics of the PV z-score after ToF repair in both patient groups over an 8-year follow-up period

Table 3

Postoperative characteristics of two groups in the long-term period

Parameter	TAP (n=22)	NTAP (n=108)	P<0,05
RVOT pressure gradient, mmHg	14.9 ± 8.7	22.4 ± 9.7	0.004*
PV z-score	0,5 (-1.7; 3.6)	-0.1 (-2.7; 2.2)	0.25
Reoperations on the RVOT	8 (36.3 %)	12 (11.1 %)	0.0029*

Note: * – the difference is statistically significant

Four patients (3.7 %) underwent balloon pulmonary valvuloplasty (BPVP), five patients (4.6 %) underwent excision of residual subvalvular obstruction with preservation of the pulmonary valve, and three patients (2.7 %) required TAP due to severe RVOTO and PV annulus hypoplasia. During long-term follow-up, PV was competent in nine patients (8.3 %), 50 patients (46.3 %) had mild PV regurgitation, 12 patients (11.1 %) had mild-to-moderate regurgitation, 21 patients (19.5 %) had moderate regurgitation, nine patients (8.3 %) had moderate-to-severe regurgitation, and seven patients (6.5 %) had severe PV regurgitation, including three patients who underwent TAP due to severe RVOTO and PV annulus hypoplasia.

Thus, over the 8-year follow-up period, patients in the TAP group required significantly more RVOT-related reoperations compared to the NTAP group (8 patients, 36.3 % vs 12 patients, 11.1 %; $p = 0.0029$) (Tab.3). This difference is primarily due to the need for RV-PA conduit implantation in TAP patients resulting from severe PV insufficiency, and the number of such reoperations is expected to increase further over time.

The graph presents the dynamics of the maximal pressure gradient across the RVOT in the two groups over an eight-year period following surgical correction. The data are shown as a time-distributed chart, with measure-

ments taken at the following postoperative intervals: 3 months, 6 months, 1 year, 3 years, 5 years, and 8 years after total repair.

In the early postoperative period, both groups exhibited relatively elevated RVOT pressure gradients, with mean values around 30–40 mmHg in the NTAP group and 15–25 mmHg in the TAP group. During the first year of follow-up, the median gradients remained stable; however, isolated cases of increasing gradients exceeding 60 mmHg were observed, reflecting progressive RVOTO and the need for reintervention.

In the subsequent years (up to 3–5 years), the gradients remained stable or slightly decreased, likely due to somatic growth and annular enlargement of the PV. Interestingly, at eight years of follow-up, the TAP group demonstrated an increase in both the median RVOT gradient and its variability, with several cases exceeding 80 mmHg. This trend is attributed to rising gradients across the RV-PA conduit, which required reintervention with conduit implantation in 18.2 % of patients in this group.

The graph presents changes in the pulmonary valve Z-score over time in groups following total repair of ToF. Measurements were taken at 3 months, 1 year, 3 years, and 8 years postoperatively.

At all follow-up points, the Z-score in the TAP group remained consistently higher than in the NTAP group, possibly indicating a larger annular size following TAP repair. In the TAP group, median Z-scores remained positive (0.5–2.0), whereas in the NTAP group, values hovered around 0 or were slightly negative. The lowest Z-scores in the NTAP group were recorded at 3 months postoperatively (with some values below -4), suggesting relative annular hypoplasia in this cohort. By 8 years, Z-score values remained stable in both groups, although a higher proportion of patients in the TAP group exhibited supranormal Z-scores, potentially associated with annular dilation after transannular patching.

Overall, 14 patients (10.6 %) from both groups required reoperation during the follow-up period due to

residual RVOTO. Analysis of preoperative, intraoperative, and postoperative echocardiographic and hemodynamic parameter (PV z-score, RV/LV pressure ratio, RV-PA gradient (measured directly and via ITEE), and RVOT z-score) revealed that the most powerful predictor of significant RVOTO was the RVOT z-score, measured intraoperatively via ITEE. RVOT z-score < -3.2 demonstrated high sensitivity (85.0 %) and specificity (90.1 %), with an area under the ROC curve (AUC) of 0.925, indicating strong diagnostic accuracy.

Other intraoperative parameters, such as Prv/Plv ratio, RV-PA gradient and PV z-score, showed substantially lower predictive ability. Thus, for Prv/Plv ratio with a cutoff > 0.78 had 60 % sensitivity, 67.6 % specificity, and AUC = 0.673. For directly measured RV-PA gradient with a threshold > 27 mmHg had 47.4 % sensitivity, 73.9 % specificity, and AUC = 0.583 and for RV-PA gradient via ITEE with a cutoff > 39 mmHg showed 50.0 % sensitivity, 91.0 % specificity, and AUC = 0.721. For PV z-score at a threshold < -1.5 had 50.0 % sensitivity, 84.7 % specificity, and AUC = 0.659 (Figure 3).

Furthermore, a correlation was identified between the RVOT z-score and the Prv/Plv ratio ($r = -0.58$, $p < 0.01$), indicating a certain interdependence between the anatomical and functional assessments of the RVOT.

However, the RVOT z-score demonstrated a **superior predictive value** for determining the need for reintervention compared to the Prv/Plv ratio.

Discussion. Although the era of cardiac surgery began with the first total repair of ToF in 1954 by Lillehei C.W. [12], the investigation of surgical approaches and long-term outcomes of ToF repair remains highly relevant today. Reconstruction of the RVOT during ToF repair is a common procedure. While valve-sparing repair (non-transannular patch, NTAP) is generally preferred, determining which patients are suitable candidates for this approach remains controversial [13].

According to Linda J. Schulte et al. [14], valve-sparing repair is considered safe in patients with a PV Z-score > -2 . In a meta-analysis by Sitanggang et al. [15], a PV z-score ≥ -2.59 (sensitivity 81.3 %, specificity 75 %) was associated with a lower risk of residual RVOTO following NTAP. In our study, the lowest risk of reintervention was observed in patients with a PV z-score ≥ -1.5 (sensitivity 50.0 %, specificity 84.7 %, AUC = 0.659).

Siddiqi U. et al. [16] identified the intraoperative RVOT gradient with a threshold > 45 mmHg assessed by ITEE as the most reliable predictor of reintervention. This finding closely aligns with our result, where an intraoperative RV-PA gradient > 39 mmHg predicted the

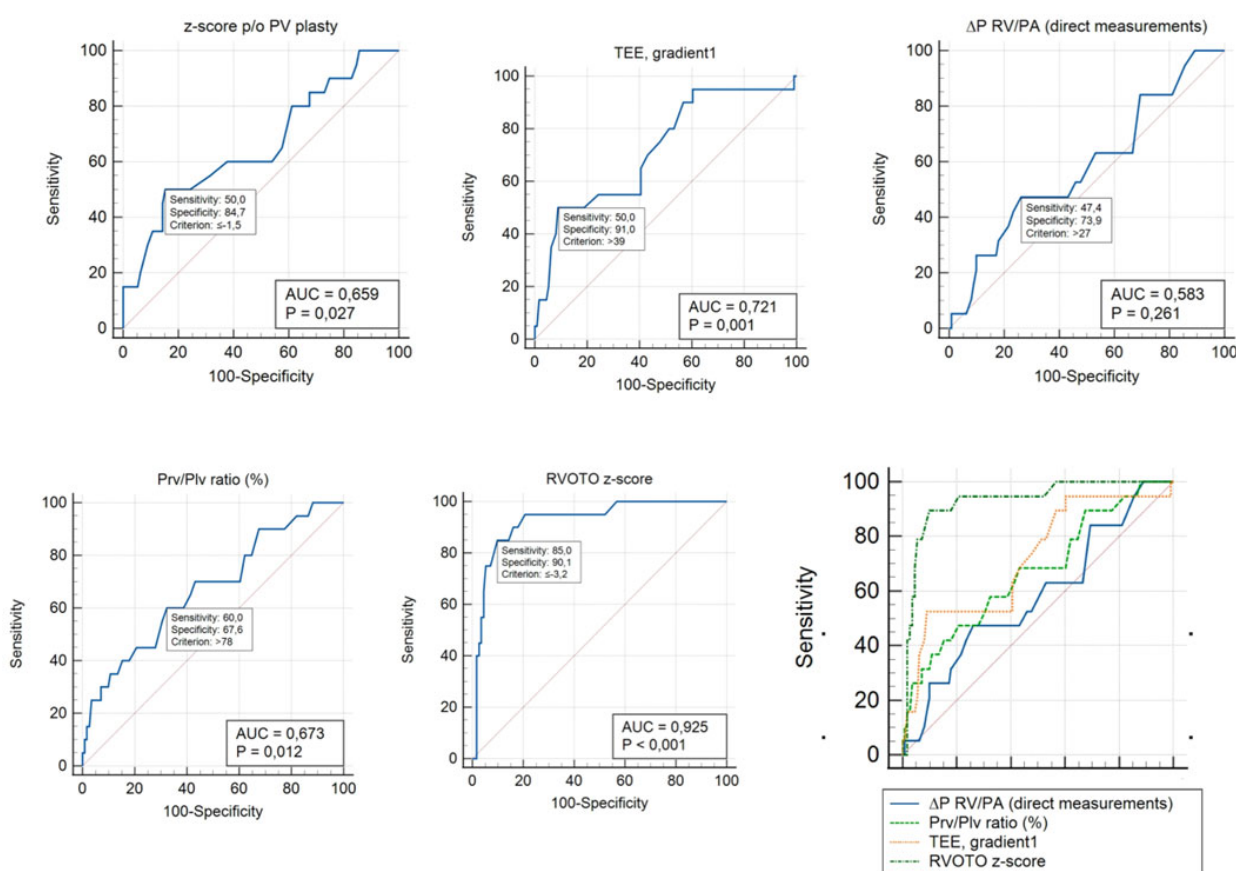


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curves of individual parameters predicting residual RVOT obstruction in patients after tetralogy of Fallot (ToF) repair

need for reoperation due to RVOTO (sensitivity 50.0 %, specificity 91.0 %, AUC = 0.721).

The prognostic value of the Prv/Plv ratio remains controversial. Boni L. et al. (2009) reported successful valve-sparing ToF repair in patients with intraoperative PV z-score ≥ -3 and postoperative Prv/Plv < 0.9 , provided stable hemodynamics and absence of subvalvular stenosis [17]. Hickey et al. found that a postoperative R systolic pressure < 50 mmHg was associated with a lower risk of RVOTO [6]. Toshkhani D. et al. [18] also emphasized the relevance of intraoperative gradients but noted their susceptibility to variation based on anesthesia and systemic hemodynamics. In our study, a Prv/Plv ratio > 0.78 predicted residual RVOTO with a sensitivity of 60 % and specificity of 67.6 % (AUC = 0.673). These conflicting data regarding hemodynamic parameters highlight the advantage of anatomical indices, such as the RVOT z-score, which are less affected by physiological fluctuations.

According to our previously published data (2020) [10], an RVOT z-score < -3.2 had the highest predictive value among all assessed parameters for identifying significant residual RVOTO (AUC = 0.979; $p < 0.0001$). In the current study, conducted on a larger patient cohort with extended follow-up, the RVOT z-score < -3.2 again demonstrated the highest sensitivity (85.0 %) and specificity (90.1 %) for predicting RVOT obstruction (AUC = 0.925; $p < 0.001$), compared to other echocardiographic and hemodynamic parameters (PV z-score, Prv/Plv ratio, direct RV-PA gradient, and ITEE data).

Thus, the RVOT z-score proved to be the most effective intraoperative predictor and may be recommended for routine use during ToF total repair. This parameter may aid in the development of a standardized intraoperative decision-making algorithm. Based on our data, if the intraoperative PV z-score measured with a Hegar after commissurotomy is ≥ -3.2 , valve-sparing repair can be safely performed. In cases with PV z-score < -3.2 , TAP repair is indicated. If the PV z-score is ≥ -3.2 after infundibulectomy, it is necessary to assess the RVOT z-score. When the RVOT z-score is ≥ -3.2 based on ITEE findings, PV annulus can be preserved and the operation completed. However, if the RVOT z-score is < -3.2 , it is advisable to return to cardiopulmonary bypass and perform a more aggressive resection of the subvalvular structures. Following this algorithm may reduce the number of reoperations due to residual RVOTO, broaden the indications for valve-sparing surgery, and decrease the number of RVOT

interventions required due to severe PV insufficiency in the long term.

Conclusions. The long-term results of ToF repair with TAP and NTAP differ in the presence of reoperations on the RVOT due to residual RVOTO and PV insufficiency (8 (36.3 %) vs 12 (11.1 %), 0.0029). RVOT z-score < -3.2 was identified as the most accurate intraoperative predictor of significant RVOTO and can be used to guide surgical decision-making. Intraoperative assessment of both RVOT z-score and PV z-score during ToF repair may reduce the need for reinterventions due to residual RVOTO, broaden the indications for valve-sparing procedures, and decrease the incidence of late RVOT surgeries caused by severe PV insufficiency.

Prospects for further research. Future studies should focus on validating the predictive value of the RVOT z-score in larger patient cohorts and different surgical centers. Development of standardized intraoperative protocols incorporating RVOT z-score may improve surgical decision-making and reduce reintervention rates. Additionally, combining anatomical and functional parameters into integrated risk models may enhance the selection of valve-sparing techniques and guide long-term follow-up strategies in patients after ToF repair.

Compliance with ethical requirements. The study was conducted in accordance with the core principles of the Declaration of Helsinki (1975), as revised in 2000. All diagnostic and therapeutic procedures, as well as the evaluation of clinical outcomes, were reviewed and approved by the bioethics committees of the Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery and the Bogomolets National Medical University. Clinical and laboratory assessments were carried out only after written informed consent was obtained from the patients' legal representatives.

Funding and conflict of interest. The authors report no conflicts of interest related to this publication. This study received no external financial support.

Author contributions. A. Mykhailovska – performed the literature review, data collection and prepared the draft of the article;

O. Borodinova – performed the data collection, critical review of the content and statistical analysis of the data;

V.-S. Galich – performed the stylistic correction of the article and literature review.

All authors made a significant contribution to the preparation of this article and approved its final version.

Список використаної літератури

References

1. Kordopati-Zilou K, Sergeantanis T, Pervanidou P, Sofianou-Petraki D, Panoulis K, Vlahos N, Eleftheriades M. Neurodevelopmental Outcomes in Tetralogy of Fallot: A Systematic Review. *Children* (Basel). 2022 Feb 15;9(2):264. <https://doi.org/10.3390/children9020264>
2. Fallot E. Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanotic cardiaque). *Marseille méd* 1888;25:77,138,207,341,403. <https://numerabilis.u-paris.fr/ressources/pdf/medica/bibnum/epo0300/epo0300.pdf>
3. Vricella LA, Jacobs ML, Cameron DE. The birth of a new era: the introduction of the systemic-to-pulmonary artery shunt for the treatment of cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2013 Dec;23(6):852-7. <https://doi.org/10.1017/S1047951113001996>

4. Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J*. 1992 Mar;67(3):240-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.67.3.240>
5. Wei X, Li T, Ling Y, Chai Z, Cao Z, Chen K, Qian Y. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *BMC Surgery*. 2022. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01474-6>
6. Hickey E, Pham-Hung E, Halvorsen F, Gritti M, Duong A, Wilder T, Caldarone CH, Redington A, Arsdell G.V. Annulus-Sparing Tetralogy of Fallot Repair: Low Risk and Benefits to Right Ventricular Geometry. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018. Vol. 106, no. 3. P. 822–829. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.11.032>
7. Symakani A, Genuchten V, Zandbergen LM, et al. The right ventricle in tetralogy of Fallot: adaptation to sequential loading. *Front Pediatr* 2023;11:1098248. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1098248>
8. Ganni E, Yen Ho S, Reddy S, Therrien J, Kearney K, Roche SL, Dimopoulos K, Mertens LL, Bitterman Y, Friedberg M, Saraf A, Marelli A, Alonso-Gonzalez R. Tetralogy of Fallot Across the Lifespan: A Focus on the Right Ventricle. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2023 Oct 20;2(6Part A):283-300. <https://doi.org/10.1016/j.cjcpc.2023.10.009>
9. Miller J.R., Stephens EH, Goldstone AB, Glatz AC, Kane L, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: Management of infants and neonates with tetralogy of Fallot. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.07.025>
10. Olga Borodinova, Yaroslav Mykyshak, Illya Yemets. Transesophageal Echocardiographic Predictor of Significant Right Ventricular Outflow Tract Obstruction After Tetralogy of Fallot Repair. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;2(32):282-289. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.09.011>
11. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg* 1955;142:418-42. <https://doi.org/10.1097/00000658-195509000-00010>
12. Sen DG, Najjar M, Yimaz B, Levasseur SM, Kalessan B, Quaegebeur JM, Bacha EA. Aiming to Preserve Pulmonary Valve Function in Tetralogy of Fallot Repair: Comparing a New Approach to Traditional Management. *Pediatr Cardiol*. 2016 Jun;37(5):818-25. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1355-1>
13. Blais S, Marelli A, Vanasse A, et al. Comparison of long-term outcomes of valve-sparing and transannular patch procedures for correction of tetralogy of Fallot. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2118141. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18141>
14. Linda J. et al. Evolution of Pulmonary Valve Management During Repair of Tetralogy of Fallot: A 14-year Experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2023, Volume 115, Issue 2, 462 – 469. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.063>
15. Sitanggang JS, Purba S, Fakhri D, Busro PW, Arvant A Z. Meta-analysis and systematic review of pulmonary valve annulus Z-score as a predictor of valve preservation in Tetralogy of Fallot right ventricle outflow tract reconstruction. 2025. *Cardiology in the Young*. medRxiv <https://doi.org/10.1101/2025.01.31.25321449>
16. Siddiqi U, Adewale A, Pena E, Schulz K, Ilbawi M, El-Zein C, Vricella L, Hibino N. Preserving the pulmonary valve in Tetralogy of Fallot repair: Reconsidering the indication for valve-sparing. *J Card Surg*. 2022 Dec;37(12):5144-5152. <https://doi.org/10.1111/jocs.17156>
17. Boni L, García E, Galletti L, Pérez A, Herrera D, Ramos V, et al. Current strategies in tetralogy of Fallot repair: pulmonary valve sparing and evolution of right ventricle/left ventricle pressures ratio. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 May;35(5):885-9; discussion 889-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.01.016>
18. Toshkhani D, Arya VK, Kajal K, Thingnam SKS, Rana SS. Comparison of right ventricular outflow tract gradient under anesthesia with post-operative gradient in patients undergoing tetralogy of Fallot repair. *Ann Pediatr Cardiol*. 2021 Jan-Mar;14(1):18-25 https://doi.org/10.4103/apc.apc_147_19

Довгострокові результати корекції тетради Фалло зі збереженням клапана легеневої артерії або з трансанулярною латкою

Бородінова О.С., Михайловська А.О.

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Тетрада Фалло (ТФ) – поширена ціанотична вроджена вада серця, хірургічне лікування якої спрямоване на усунення обструкції вихідного тракту правого шлуночка (ВТПШ). Вибір між трансанулярною пластикою (ТАР) та клапанозберігаючою технікою (НТАР) залишається дискусійним, що пов'язано з наявністю недоліків кожного з методів – вираженою регургітацією на клапана легеневої артерії та ризиком залишкової обструкції.

Мета. Оцінити прогностичну цінність інтраопераційних ехокардіографічних параметрів, включно з RVOT z-score, для діагностики значимої залишкової обструкції ВТПШ у дітей з ТФ та проаналізувати їх довгострокові результати після проведення радикальної корекції вродженої вади серця.

Матеріали та методи. Це ретроспективне одоцентрове дослідження включало 132 пацієнти, які отримали радикальну корекцію ТФ. Інтраопераційна черезстраховідна ехокардіографія (ІТЕЕ) застосовувалась для оцінки анатомії ВТПШ та гемодинаміки. Оцінювалися базові характеристики та періопераційні показ-

ники розмірів клапана легеневої артерії, ВТПШ, градієнтів тиску на ньому та зміни ехокардіографічних показників у віддаленому періоді. Статистичний аналіз включав побудову ROC-кривих, розрахунок AUC, визначення порогових значень, чутливості та специфічності. Порівняння груп проводилося з використанням t-критерію Стюдента або критерію Манна-Уїтні, залежно від розподілу.

Результати. У 82,6 % пацієнтів було виконано NTAP, у 17,4 % – TAP. У групі TAP значно частіше спостерігалися реоперації, пов'язані з ВТПШ (36,3 % проти 11,1 %; $p = 0,0029$), переважно через виражену недостатність клапана легеневої артерії (ЛА) та потребу в імплантації правошлуночково-легеневого кондуїта. Найбільш точним предиктором значимої обструкції ВТПШ, що вимагала повторного втручання, був інтраопераційний RVOT z-score < -3,2, визначений за допомогою ІТЕЕ (AUC = 0,925, чутливість 85,0 %, специфічність 90,1 %). Інші параметри, такі як співвідношення Prv/Plv, градієнт тиску правим шлуночком та ЛА між та z-score клапана ЛА, мали нижчу прогностичну точність.

Висновки. Частота повторних втручань на ВТПШ була вищою після TAP, ніж після NTAP (36,3 % проти 11,1 %, $p = 0,0029$), переважно через виражену недостатність клапана ЛА та обструкцію ВТПШ. Інтраопераційний RVOT z-score < -3,2 був найсильнішим предиктором значимої обструкції ВТПШ. Оцінка ВТПШ і z-score клапана ЛА під час операції може зменшити потребу в реопераціях, сприяти вибору клапанозберігаючої тактики та знизити ризик наступних хірургічних втручань через недостатність клапана легеневої артерії.

Ключові слова: вроджені вади серця, хірургічна корекція, пренатальна діагностика, збагачення легеневого кровотоку, ендоваскулярні втручання, трансанулярна пластика, клапанозберігаюча операція.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 31.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 12.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2025

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(3\).57-61](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).57-61)
УДК 616.124-007.2-053.2-089.843

Чийпеш А. А., лікар-кардіолог відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0009-0009-9776-0041>

Дзюрий І. В., доктор філософії, лікар-кардіохірург відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0002-1073-7060>

Труба Я. П., д-р мед. наук, завідувач відділу хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0001-5214-408X>

Бойко С. М., завідувач відділення анестезіології реанімації та інтенсивної терапії вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0002-6223-1918>

Майстрюк Г. В., лікар-хірург, відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0009-0006-0613-1732>

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

Двонаправлений кавапульмональний анастомоз як етап гемодинамічної корекції подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка

Резюме

Подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка – це складна вроджена вада серця з аномальним вентрикулоартеріальним з'єднанням, у якому легенева артерія та аорта виходять переважно з правого шлуночка. Пацієнти яким неможливо виконати радикальну корекцію через наявність множинних супутніх вад серця потребують гемодинамічної корекції.

Мета. Оцінити передопераційні характеристики, безпосередні та віддалені результати після виконання двонаправленого кавапульмонального анастомозу як етапу гемодинамічної корекції у пацієнтів з подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка.

Матеріали та методи. У період з 1996 року по 2024 рік у ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» було проведено хірургічну корекцію у 483 пацієнтів з подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка. Радикальну корекцію вади виконано у 446 (92,4 %) пацієнтів, у 5 (1 %) пацієнтів обрали шлях півторашлуночкової корекції, іншим 32 (6,6 %) пацієнтам було обрано гемодинамічну корекцію через особливості гемодинаміки, що характерні для фізіології єдиного шлуночка серця.

Результати. Госпітальна летальність склала 3,1 % (n=1). Неускладнений перебіг у ранньому післяопераційному періоді спостерігали у 26 (81,2 %) пацієнтів. На момент виписки 12 пацієнтів з II перейшли в I функціональний клас серцевої недостатності, серед інших 20 пацієнтів з III функціонального класу – в I (n=15) та у II (n=5). Також відмічали підвищення сатурації кисню з 74 [50; 92] % до 86 [77; 92] % після втручання. Виживаність пацієнтів становила: через 6 місяців – 96,7 % (n=30), через 1 рік – 93,5 % (n=29) і була сталою до завершального етапу гемодинамічної корекції.

Висновки. Подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка – це складна вроджена вада серця, яка включає широкий спектр анатомічних варіантів та потребує ретельного підходу щодо вибору тактики хірургічного лікування, а двонаправлений кавапульмональний анастомоз показує хороші безпосередні та віддалені результати у пацієнтів, яким неможливо виконати радикальну корекцію.

Ключові слова: вроджені вади серця, гемодинамічна корекція, двонаправлений кавапульмональний анастомоз, дефект міжшлуночкової перегородки, стеноз легеневої артерії.

Вступ. Подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка (ПВМС від ПШ) – це тип аномального вентрикулоартеріального з'єднання, при якому аорта та легенева артерія повністю або переважно з'єднані з морфологічним правим шлуночком [1]. Це спричинює внутрішньосерцеве змішування оксигенованої та деоксигенованої крові. Пацієнти з ПВМС від ПШ з обструкцією легеневого кровотоку (наприклад, атрезія легеневої артерії або стеноз) зазвичай мають знижений приплив крові до легень, що призводить до вираженого ціанозу. Натомість у пацієнтів з ПВМС від ПШ без перешкод для легеневого кровотоку виникає гіперволемія легеневого кровотоку і з часом, як наслідок, – легенева гіпертензія [2].

Діагноз ПВМС від ПШ встановлювали, якщо обидві великі артерії виходили переважно з правого шлуночка, керуючись «правилом 50 %». Це правило передбачало, що одна з артерій повністю, а інша більш ніж на 50 % виходила з правого шлуночка [3].

Крім того, такі аномалії часто супроводжуються дефектами передсердно-шлуночкового з'єднання та іншими супутніми вродженими вадами серця (ВВС), серед яких найбільш небезпечні призводять до гемодинаміки, характерної для фізіології єдиного шлуночка серця (ЄШС) [4].

Питання щодо вибору оптимального лікування ПВМС від ПШ, що поєднується з іншими складними ВВС та/або гіпоплазією правого чи лівого шлуночка, залишається дискусійним. До методів хірургічної корекції складних комплексних ВВС належать радикальна операція або двошлуночкова корекція (biventricular correction) та/або одношлуночкова гемодинамічна стратегія за методом Фонтена (Fontan procedure) [5]. Пацієнтам із віддаленим чи множинними дефектами міжшлуночкової перегородки (ДМШП), складними аномаліями атріовентрикулярного (АВ) клапана, гіпоплазією правого чи лівого шлуночка, а також при поєднанні з іншими складними ВВС необхідний поетапний паліативний підхід [6].

Двонаправлений кавапульмональний анастомоз (ДКПА) є етапом гемодинамічної корекції, при якому між верхньою порожнистою веною та правою гілкою легеневої артерії (ЛА) створюється анастомоз. Ця процедура здебільшого використовується для розвантаження системного шлуночка та одночасного покращення оксигенації системного кровообігу у пацієнтів з одношлуночковою фізіологією [7].

Сьогодні у науковій літературі недостатньо висвітлено досвід застосування ДКПА як етапу гемодинамічної корекції саме при ПВМС від ПШ, що зумовлює актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

Мета. Оцінити передопераційні характеристики, безпосередні та віддалені результати після виконання двонаправленого кавапульмонального анастомозу як етапу гемодинамічної корекції у пацієнтів з подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка.

Матеріали та методи. У період з 1996 року по 2024 рік у ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» було проведено хірургічну корекцію у 483 пацієнтів з ПВМС від ПШ. Радикальну корекцію вади виконано у 446 (92,4 %) пацієнтів, у 5 (1 %) пацієнтів обрали шлях півторашлуночкової корекції, іншим 32 (6,6 %) пацієнтам було обрано гемодинамічну корекцію через особливості гемодинаміки, характерні для фізіології ЄШС, тому їм було виконано ДКПА як етап одношлуночкового шляху. Серед досліджуваної групи пацієнтів (n=32), яким було виконано ДКПА, чоловічої статі було 15 (46,9 %), жіночої – 17 (53,1 %). Медіана віку на момент операції становила 31,5 [6; 156] місяця. Медіана маси тіла на момент операції становила 12 [6,2; 35,5] кг.

При госпіталізації встановлення діагнозу та аналітичні дані базувалися на поєднанні проведення фізикального огляду, двовимірної ехокардіографії (ЕхоКГ) та катетеризації порожнин серця з ангіокардіографією (АКГ). При огляді у всіх пацієнтів спостерігалися задишка, швидка втомлюваність, у 30 (93,7 %) пацієнтів визначався ціаноз. Серед 32 пацієнтів 12 (37,5 %) належали до II функціонального класу (ФК) серцевої недостатності (СН) за NYHA, інші 20 (62,5 %) – до III. Медіана рівня системної сатурації до операції становила 74 [50; 92] %. На рентгенограмі у всіх пацієнтів визначалася кардіомегалія, а у 26 (81,2 %) – посилення легеневого малюнку. При проведенні ЕхоКГ у всіх пацієнтів виявлено відходження ЛА та аорти від ПШ і ДМШП. Стеноз ЛА був найбільш поширеним ураженням і зустрічався у 30 (93,7 %) пацієнтів. За даними ЕхоКГ у 32 пацієнтів, яким було обрано гемодинамічну корекцію, відмічали такі анатомічні особливості: у 14 (43,8 %) пацієнтів ПВМС від ПШ супроводжувалося гіпоплазією ПШ та/або тристулкового клапана (ТК), у 10 (31,2 %) – атріовентрикулярним септальним дефектом (АВСД), у 4 (12,5 %) – гіпоплазією ЛШ, у 4 (12,5 %) – множинними ДМШП. Окрім наявності супутніх множинних ВВС, в 1 (3,1 %) пацієнта при госпіталізації виявлено інфекційний ендокардит з масивними вегетаціями на клапані ЛА.

ПВМС від ПШ включає різноманіття анатомічних варіантів і пов'язаних з ними вад розвитку. Характеристика пацієнтів залежно від встановленого діагнозу та супутніх вроджених вад серця представлена в таблиці 1.

Враховуючи наявність множинних супутніх ВВС та значні порушення гемодинаміки, у 25 (78,1 %) пацієнтів для визначення тактики хірургічного лікування виконали катетеризацію порожнин серця з АКГ, на відміну від інших 7 (21,9 %), де тактику визначили за допомогою ЕхоКГ. Під час вивчення анатомічних структур серця особливу увагу звертали на ступінь недостатності атріовентрикулярних (АВ) клапанів та наявність обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), які є важливими чинниками при виборі гемодинамічної корекції. Оцінювали

особливості гемодинаміки за такими параметрами, як кінцево-діастолічний тиск у ЛШ, фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка, наявність недостатності на АВ-клапанах, рівень оксигенації крові, опір судин легеневого русла, розміри гілок та тиск у ЛА. У 9 (28,1 %) пацієнтів виявлено додаткову верхню порожнисту вену (ВПВ). Показники гемодинаміки за даними ЕхоКГ та катетеризації порожнин серця з АКГ наведені в таблиці 2.

Серед усіх пацієнтів 17-ти (53,1 %) першим етапом було виконано паліативну процедуру у віці від 1 до 3 місяців, у тому числі 16 (50 %) пацієнтам через наявність збідненого легеневого кровоплину виконали операцію системно-легеневого анастомозу (Блелок-Томас-Тауссіг шунт) за допомогою судинного протеза Gore-Tex, 1 (3,1 %) пацієнту провели звужування легеневої артерії у зв'язку із збагаченням легенежим кровоплином. У 15 (46,9 %) пацієнтів накладання ДКПА було першим етапом гемодинамічної корекції.

Усі операції виконували із серединної стернотомії в умовах штучного кровообігу. Хірургічну корекцію вади 15 (46,9 %) пацієнтам, у яких ДКПА був першим етапом гемодинамічної корекції, виконували шляхом накладання анастомозу між верхньою порожнистою веною та правою гілкою ЛА. У 15-ти (46,9 %) пацієнтів, яким раніше проводилась паліативна процедура (системно-легеневий анастомоз справа), провели їх закриття. Вважаємо необхідним виконувати відсічення системно-легеневих анастомозів для уникнення розвитку стенозів гілок ЛА з ростом дитини, що і виконано у 100 % випадків.

Також серед усіх хворих 2 (6,2 %) пацієнтам виконали пластику лівої гілки ЛА заплатою із аутопері-

Таблиця 1

Супутні вроджені вади серця при ПВМС від ПШ з одношлуночковою фізіологією, n=32

Супутня вада	Варіант ПВМС від ПШ		
	Транспозиційний тип, n=24	Тетра-ний тип, n=4	Тип ДМШП, n=4
Стеноз стовбура та гілок ЛА	24	3	2
Атрезія ЛА	-	1	-
АВСД	5	2	3
ДМПП	7	-	-
Множинні ДМШП	4	-	-
Нерестриктивний ДМШП	20	4	4
Гіпоплазія ТК та/або ПШ	14	-	-
Гіпоплазія ЛШ	1	1	2

Примітки. ЛА – легенева артерія, АВСД – атріовентрикулярний септальний дефект, ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки, ТК – тристулковий клапан, ЛШ – лівий шлуночок, ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 2

Гемодинамічні особливості за даними ЕхоКГ та АКГ

Показники	Ме [мін; макс]
ЕхоКГ	
КДІ, мл/м ²	34 [11,7; 120]
ФВ ЛШ, %	67,5 [36; 87]
ХОК, л/хв	2,41 [0,559; 825]
Катетеризація порожнин серця з АКГ	
КСТ ЛШ мм рт.ст.	102 [80; 150]
КДТ ЛШ мм рт.ст.	9 [1; 18]
Sat O ₂ Ao, %	80 [46; 88]
Sat O ₂ ПП, %	65 [39; 84]
Sat O ₂ ЛА, %	80 [60; 88]
Тиск в ЛА, мм рт.ст.	10 [5; 22]
Тиск у ВПВ, мм рт.ст.	7 [2; 15]
Діаметр ЛГЛА, мм	8 [4; 16]
Діаметр ПГЛА, мм	10 [7; 17]
Опір судин легеневого русла, Wu	0,89 [0,34; 4,0]

Примітки. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КДІ – кінцево-діастолічний індекс, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, УО – ударний об'єм, ХОК – хвилинний об'єм кровообігу, SatO₂ – сатурація кисню, ПП – праве передсердя, Ao – аорта, СЛА – стовбур ЛА, ЛГЛА – ліва гілка ЛА, ПГЛА – права гілка ЛА, КДТ ЛШ – кінцево діастолічний тиск ЛШ.

карда через наявність її гіпоплазії. Виконували ДКПА у двох модифікаціях: у праву гілку ЛА «Bi-Di Glenn» – у 23 (71,9 %) пацієнтів, двосторонній у праву і ліву гілки ЛА «Bilateral Bi-Di-Glenn» – у 9 (28,1 %) пацієнтів з додатковою лівосторонньою ВПВ.

Для захисту міокарда у 12-ти (37,5 %) пацієнтів використовували фармакохолодову кардіоплегію (Кустодіол). Серед них у 2-х (6,3 %) пацієнтів після пластики ДМШП заплатою Gore-Tex через переваження та дисфункцію ПШ і неможливість відключити штучний кровообіг було прийнято рішення про зняття заплат та накладання кавапульмонального анастомозу, 1-му (3,1 %) пацієнту з інфекційним ендокардитом видалено вегетації з клапана ЛА та накладено ДКПА, у 4-х (12,5 %) пацієнтів виконувалась пластична реконструкція одного з АВ клапанів, 5-ти (15,6 %) пацієнтам виконували атріосептостомію.

Результати. Госпітальна летальність у ранньому післяопераційному періоді складала 3,1 % (n=1). Пацієнт мав ПВМС від ПШ транспозиційного типу, гіпоплазію ПШ, стеноз ЛА та додаткову лівосторонню ВПВ. З передопераційних особливостей гемодинаміки відмічали: тиск у ЛА = 22 мм рт.ст. та опір судин легеневого русла 4 Wu. Через виражену гіпоплазію ПШ радикальна корекція була неможлива, тому у віці 37 місяців із серединної стернотомії виконано операцію двостороннього ДКПА. В ранньому післяопера-

ційному періоді спостерігалася прогресуюча серцева та дихальна недостатність, що потребували високих доз інотропної підтримки, без позитивної динаміки з наростанням поліорганної недостатності, гострим порушенням мозкового кровообігу та набряком мозку. В результаті пацієнт помер на 8-му добу після операції.

Інтраопераційно медіана часу перетискання аорти ($n=12$) склала 11 [3; 44] хвилин, перфузії ($n=32$) – 90 [48; 197] хвилин, тривалість операції ($n=32$) – 240 [120; 507] хвилин.

У післяопераційному періоді ($n=32$) медіана тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) становила 6 [1; 72] годин, тривалості загальної ексудації – 48 [36; 96] годин, загальної симптоміметричної підтримки – 72 [12; 144] години у середній дозі 5 мкг/кг/хв. Неускладнений перебіг у ранньому післяопераційному періоді спостерігали у 26 (81,2 %) пацієнтів. Решта 6 (18,8 %) пацієнтів мали ускладнення: у 2 (6,2 %) пацієнтів спостерігалася гостре порушення мозкового кровообігу, з яких 1 пацієнт загинув; у 1 (3,1 %) – пневмонія; у 2 (6,2 %) пацієнтів – інфекційне запалення післяопераційної рани; у 1 (3,1 %) спостерігалися явища серцевої та дихальної недостатності. Медіана тривалості перебування пацієнта в умовах ВРІТ становила 96 [24; 240] годин.

У післяопераційному періоді медіана рівня системної сатурації становила 86 [77; 92] %. Після накладання ДКПА спостерігалася підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) в системі верхньої порожнистої вени, що є характерним для такого виду паліативного лікування, при цьому медіана тиску в системі ВПВ, або анастомози ($n=32$), становила 13 [7; 17] мм рт.ст.

Період спостереження тривав у середньому 45 ± 12 місяців (від 6 до 180 місяців), під час якого спостерігали 29 пацієнтів, або 93,5 % від кількості пацієнтів, виписаних з лікарні; у 2 (6,4 %) пацієнтів зв'язок було втрачено. Вживаність пацієнтів становила: через 6 місяців – 96,5 % ($n=28$), через 1 рік – 93,1 % ($n=27$) і була сталою до завершального етапу гемодинамічної корекції. Причиною летальних випадків була наростаюча серцева та дихальна недостатність.

Наступний або завершальний етап гемодинамічної корекції у вигляді тотального кавапульмонального сполучення (ТКПС) був виконаний 22 (71 %) пацієнтами, які були виписані зі стаціонару ($n=31$). Проведена оцінка всіх прооперованих пацієнтів ($n=32$) демон-

струє, що завершальний етап гемодинамічної корекції, або операцію Фонтена, досягли 68,7 % пацієнтів.

Обговорення. ПБМС від ПШ є складною вродженою вадою серця з багатьма анатомічними варіаціями та пов'язаними з ними супутніми ВВС.

Шлях одношлуночкової корекції є паліативним хірургічним рішенням для пацієнтів із складними формами ПБМС, які супроводжуються супутніми вадами серця, що призводять до розвитку гемодинаміки, характерної для одношлуночкової фізіології. Гемодинамічна корекція передбачає створення поетапного повного кавапульмонального з'єднання та перенаправлення системної венозної крові до легеневого кровообігу в обхід серця. Цей поетапний підхід зменшує навантаження на єдиний шлуночок, дозволяючи йому зосередитися на системному кровообігу [8].

Проведений нами аналіз хірургічного лікування 32 пацієнтів із ПБМС від ПШ у поєднанні з іншими ВВС, яким через анатомічні особливості було обрано операцію ДКПА, показав, що серед групи пацієнтів найбільш поширеним анатомічним варіантом ПБМС був транспозиційний тип – у 24 (75 %) пацієнтів. Госпітальна летальність складала 3,1 % ($n=1$), віддалена летальність – 6,4 % ($n=2$).

Наш досвід виконання операції ДКПА показав хороші результати паліативного лікування у пацієнтів із ПБМС, знизивши навантаження на серце та значно покращивши виживаність і якість життя пацієнтів, незважаючи на доволі високий відсоток (18,8 %) ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Висновки

1. Подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка – це складна вроджена вада серця, яка включає широкий спектр анатомічних варіантів та потребує ретельного підходу до вибору тактики хірургічного лікування.
2. ДКПА – це етап гемодинамічної корекції, який використовується для розвантаження системного шлуночка (перехід пацієнтів із II ($n=12$) у I ФК СН та із III у I ($n=15$) та II ($n=5$) ФК СН) та одночасного покращення оксигенації системного кровообігу (підвищення сатурації кисню з 74 [50; 92] % до 86 [77; 92] % після втручання) у пацієнтів із ПБМС від ПШ із фізіологією «єдиного шлуночка».
3. Успіх використання ДКПА залежить від точного підбору пацієнтів, що дозволяє досягти оптимальних результатів та уникнути можливих післяопераційних ускладнень.

Список використаної літератури

References

1. Goo HW. Double Outlet Right Ventricle: In-Depth Anatomic Review Using Three-Dimensional Cardiac CT Data. Korean J Radiol. 2021 Nov;22(11):1894-1908. DOI: 10.3348/kjr.2021.0248
2. Aravindan A, Subramaniam R, Talawar P, Bansal S, Kundu R, Datta PK. Anesthetic Management of a Unique Case of Double-Outlet Right Ventricle With Glenn Shunt for Cesarean Delivery: A Case Report. AANA J. 2018 Oct;86(5):408-411. PMID: 31584411.
3. Kleinert S, Sano T, Weintraub RG, Mee RB, Karl TR, Wilkinson JL. Anatomic features and surgical strategies in double-outlet right ventricle. Circulation. 1997 Aug 19;96(4):1233-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1233>

4. Abralov KhK., Siromakha SO, Dziuriy IV, Truba YaP, Lazorishinets VV. Results of Hemodynamic Correction in Patients with Double Outlet Right Ventricle. Ukrainian journal of cardiovascular surgery. 2019; 2: 55-60. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shnp_2019_2_14
5. Cabrelle G, Castaldi B, Vedovelli L, Gregori D, Vida VL, Padalino MA. Long-term experience with the one-and-a-half ventricle repair for simple and complex congenital heart defects. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;59(1):244-52. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa289>
6. Cetta F, Boston US, Dearani JA, et al. Double outlet right ventricle: Opinions regarding management. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2005;7(6):385-90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11936-005-0022-2>
7. Vermaut A, De Meester P, Troost E, Roggen L, Goossens E, Moons P, et al. Outcome of the Glenn procedure as definitive palliation in single ventricle patients. Int J Cardiol. 2020;303:30-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.031>
8. Lee M, Alahmadi MH, Shahjehan RD. Fontan Completion. [Updated 2025 Jan 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558950/>

Автори заявляють про відсутність потенційних конфліктів інтересів.

Bidirectional Cavapulmonary Anastomosis as a Stage in the Hemodynamic Correction of Double Outlet Right Ventricle

Andriiana A. Chyipesh, Ivan V. Dziuriy, Iaroslav P. Truba, Serhii M. Boyko, Hanna V. Maistriuk

Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Double outlet right ventricle (DORV) is a complex congenital heart defect with an abnormal ventriculoarterial connection, in which the pulmonary artery and aorta arise predominantly from the right ventricle. This condition encompasses a wide range of anatomical variants and associated malformations. A subset of patients with DORV requires a univentricular approach to defect correction due to the impossibility of performing anatomical repair with a bidirectional cavapulmonary anastomosis. This cohort of patients presents specific perioperative management challenges, which are the focus of this article.

Aim. To evaluate the preoperative characteristics, immediate and long-term results after performing a bidirectional cavapulmonary anastomosis as a stage of hemodynamic correction in patients with double outlet right ventricle.

Materials and Methods. In the period from 1996 to 2024, at the National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 483 patients with double outlet right ventricle were surgically corrected. Radical correction of the defect was performed in 446 (92.4 %) patients, in 5 (1 %) patients a one-and-a-half-ventricle repair, and in the remaining 32 (6.6 %) patients, hemodynamic correction was chosen due to the hemodynamic characteristics typical of the physiology of a single ventricle heart, so they underwent bidirectional cavapulmonary anastomosis as a stage of the single ventricle approach. On echocardiography, among the study group of patients (n=32) who underwent bidirectional cavapulmonary anastomosis, 24 (75 %) had transposition of the great arteries, in 4 (12.5 %) a tetralogy type, and 4 (12.5 %) patients had a type of interventricular septal defect.

Results. Hospital mortality was 3.1 % (n=1). Uncomplicated course in the early postoperative period was observed in 26 (81.2 %) patients. At discharge, 12 patients with II functional class of heart failure transitioned to I functional class, among the other 20 patients with III functional class, 15 transitioned to I and 5 to II. An increase in oxygen saturation from 74 [50; 92] % to 86 [77; 92] % was also noted after the intervention. Patient survival was 96.7 % (n=30) at 6 months and 93.5 % (n=29) at 1 year and remained stable until the final stage of hemodynamic correction. The next, or final, stage of hemodynamic correction in the form of total cavapulmonary connection was performed in 22 (71 %) patients who were discharged from the hospital (n=31). An assessment of all operated patients (n=32) shows that the final stage of hemodynamic correction, or the Fontan procedure, was achieved in 68.7 % of patients.

Conclusions. Double outlet right ventricle is a complex congenital heart disease that includes a wide range of anatomical variants and requires a careful approach to choosing the tactics of surgical treatment. Bidirectional cavapulmonary anastomosis as a stage of hemodynamic demonstrates favorable immediate and long-term outcomes in patients who cannot undergo radical correction.

Keywords: congenital heart disease, hemodynamic correction, bidirectional cavapulmonary anastomosis, interventricular septal defect, pulmonary artery stenosis.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 01.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 13.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 25.08.2025

Svetlana M. Gramatiuk^{1,2}, PhD, President Ukraine Association of Biobank, MSc Biobanking Lecturer, International Biobanking and Education, <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>;

Sergii I. Estrin^{3,7}, PhD, Doctor of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, <https://orcid.org/0000-0003-3957-5971>;

Yulia V. Ivanova³, PhD, Professor of the Department of Surgery №1, <https://orcid.org/0000-0003-4464-3035>;

Tatiana V. Kravchenko⁷, PhD, Doctor of Medical Sciences, Cardiologist, Head of the Invasive Arrhythmology Department, <https://orcid.org/0000-0002-1152-7946>;

Emily Hubbard⁶, Head of a Department Strategic AI Solutions to Tackle Modern Biobank Challenges, Ukraine Association of Biobank Austria, <https://orcid.org/0009-0003-4447-2106>;

Karine Sargsyan^{2,4,5}, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Pathology and Laboratory Medicine Scientific Director, Cedars-Sinai Institution's Cancer Biobank, <https://orcid.org/0000-0001-5853-4994>;

¹Institute of Bio-Stem Cell Rehabilitation, Ukraine Association of Biobank, Kharkiv, Ukraine

²Medical University of Graz, Elisabethstraße, Graz, Austria

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Yerevan State Medical University, Koryun, Yerevan, Armenia

⁵Cancer Center, Cedars-Sinai Medical Center, Beverly Hills, USA

⁶Ukraine Association of Biobank Austria, ZWT Neue Stiftingtalstrasse, Graz, Austria

⁷State Institution «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Development of an Arrhythmogenic Cardiomyopathy Model Using CRISPR-Cas9 and Homology-Directed Repair

Abstract

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) frequently results from loss-of-function variants in PKP2, leading to desmosomal failure, electrical instability, and fibrofatty remodeling.

Aim. To create a human cellular ACM model by CRISPR-Cas9 knock-in of PKP2 c.2011delC in control induced pluripotent stem cells (iPSCs) and to evaluate allele-specific correction by homology-directed repair (HDR) in patient-derived iPSCs.

Materials and Methods. Two complementary iPSC systems were engineered: (i) pathogenic PKP2 c.2011delC knock-in (exon 10; p.Lys672Argfs*12) in control iPSCs and (ii) CRISPR HDR correction in patient iPSCs. Clonal edits were confirmed by Sanger/TIDE and long-range PCR (~2 kb); karyotypes were normal and off-targeting was below method thresholds (TIDE ≈2%, amplicon-seq ≤1%). iPSC-derived cardiomyocytes were assessed for PKP2 expression/localization (IF/Western), desmosomal organization (PKP2/DSP/Cx43), electrophysiology (whole-cell patch clamp: APD90, arrhythmic events), Ca²⁺ handling (Fluo-4; unit of analysis = differentiation; 5 cells × 3 differentiations/group), and fibrofatty remodeling (Oil Red O, Picrosirius Red). From patient edits, 12 single-cell clones were isolated; 9 were fully corrected, 6 advanced to functional testing.

Results. Mutant cardiomyocytes recapitulated ACM: PKP2 protein ~34.2% of control; desmosomal score 0.83±0.27 (vs 2.91±0.17), prolonged APD90 275±18 ms (vs 224±15 ms), and arrhythmias in 78% (Healthy 5%). Ca²⁺ transients showed reduced ΔF/F₀ 0.704±0.034 (vs 1.000±0.039) and frequency shifts (Healthy 1.009±0.024 Hz, ACM 0.964±0.120 Hz, corrected 1.401±0.069 Hz; ANOVA p=0.0167). CRISPR correction restored PKP2 to 92.1% of control, improved desmosomal organization to 2.68±0.19, shortened APD90 to 225±13 ms, reduced arrhythmias to 12%, increased Ca²⁺ amplitude to 1.161±0.023, and normalized collagen (4.8±0.6%) and lipid (8.2±1.2%) burdens.

Conclusions. Dual-direction editing—pathogenic knock-in for modeling and isogenic HDR correction for rescue—provides a robust human platform for ACM. Correction of PKP2 c.2011delC reverses desmosomal, electrical, Ca²⁺-handling, and fibrofatty defects, supporting translational development of gene-editing therapies for ACM.

Keywords. CRISPR-Cas9, gene editing, model of cardiomyopathy, iPSC, PKP2 mutation, homology-directed repair, desmosomal integrity, correction of cardiomyopathy.

Introduction. Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a hereditary heart disease characterized by progressive replacement of the myocardium with fibrofatty tissue, leading to ventricular arrhythmias and an increased risk of sudden cardiac death (SCD). ACM is one of the leading causes of cardiac arrest in young individuals and athletes, often manifesting without prior symptoms [1]. Due to its genetic basis, ACM is primarily associated with mutations in desmosomal proteins, such as PKP2 (Plakophilin-2), DSP (Desmoplakin), DSG2 (Desmoglein-2), DSC2 (Desmocollin-2), and JUP (Junction Plakoglobin). Among these, PKP2 mutations are the most prevalent, affecting approximately 40-50 % of ACM patients [2,3].

On a molecular level, PKP2 mutations disrupt desmosomal cell adhesion in cardiomyocytes, impairing intercellular communication and triggering abnormal intracellular signaling, including activation of Wnt/ β -catenin pathways. This leads to altered cellular adhesion, inflammation, and the progressive replacement of cardiomyocytes with fibrofatty deposits. The combination of these pathological changes results in arrhythmias and an increased risk of heart failure. Despite extensive research, ACM remains a difficult disease to treat, as there are no curative therapies – only symptomatic management through antiarrhythmic drugs, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), and, in severe cases, heart transplantation [4, 5].

One of the critical challenges in ACM research is the lack of physiologically relevant models that faithfully replicate the disease phenotype observed in humans. Currently, there is no human model of ACM and a great shortage of data about it. Traditional approaches, such as genetically modified mouse models, have provided valuable insights into ACM pathogenesis. However, these models often fail to fully reproduce the electrophysiological and structural characteristics of human ACM due to fundamental differences between murine and human myocardial physiology [6–8].

The use of human induced pluripotent stem cells to generate cardiomyocytes offers a promising alternative, enabling the study of ACM in a patient-specific genetic background. However, many existing iPSC-derived models rely on cardiomyocytes obtained from ACM patients, which exhibit variable phenotypic expression and are difficult to manipulate experimentally [2, 5–8]. Gene editing using CRISPR-Cas9 allows precise introduction of disease-associated mutations, providing a controlled system for studying the molecular mechanisms of ACM and screening potential therapeutic interventions.

CRISPR-Cas9 has already been successfully applied in ACM research by several groups. For instance, Ma et al. (2018) developed an iPSC-based ACM model by introducing a PKP2 mutation, demonstrating altered desmosomal integrity and increased sensitivity to adrenergic stress. Another study by Bliley et al. (2021) used CRISPR-Cas9 to introduce a DSP mutation, revealing disruptions in mechanical signaling pathways and altered cardiomyo-

cyte metabolism. Furthermore, recent advancements in homology-directed repair (HDR) have shown potential for correcting pathogenic ACM mutations, paving the way for future gene therapy strategies [8–10].

Despite these achievements, existing ACM models still face limitations. Some studies have reported inefficient differentiation of iPSC-derived cardiomyocytes into fully mature cardiac cells, leading to discrepancies in electrophysiological properties compared to adult heart tissue [9–11]. Additionally, while CRISPR-Cas9 is a powerful tool, optimizing HDR efficiency remains a challenge, requiring further refinement of repair templates and delivery strategies [12].

By leveraging cutting-edge gene editing techniques, this research aims to contribute to the development of more effective treatments for ACM and improve our understanding of its underlying mechanisms.

Building upon these advancements, CRISPR-Cas9 gene editing, originally derived from a bacterial adaptive immune system, has emerged as a precise and programmable tool for generating targeted double-strand breaks (DSBs) in DNA. Guided by a synthetic single-guide RNA (sgRNA), the Cas9 nuclease induces site-specific cleavage at the desired genomic locus. When a donor DNA template containing homology arms is co-delivered, the cell's endogenous homology-directed repair (HDR) pathway can facilitate precise correction or insertion at the break site. This approach allows for the generation of isogenic disease and control cell lines and supports therapeutic gene correction strategies. Therefore, the aim of this study was to establish a human iPSC-based cellular model of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) by introducing the pathogenic PKP2 (c.2011delC) mutation using CRISPR-Cas9 and subsequently applying HDR to restore the wild-type sequence, enabling comprehensive phenotypic and therapeutic analysis [8,9].

Aim. To establish a cellular model of arrhythmogenic cardiomyopathy by CRISPR-Cas9-mediated introduction of the PKP2 c.2011delC variant into induced pluripotent stem cell and subsequent allele-specific correction using homology-directed repair (HDR).

Materials and Methods. The entire study was conducted in three stages using cell lines generated from real human biological material obtained from ACM patients carrying the PKP2 mutation (n=15) and age- and sex-matched healthy donors (n=15). Stage 1 included material collection, isolation of mesenchymal stem cells, and reprogramming into iPSCs. Stage 2 involved CRISPR-Cas9-mediated correction of the PKP2 c.2011delC mutation, with rigorous validation of on-target editing, off-target safety, and genomic stability. Stage 3 comprised comparative functional analyses of cardiomyocytes across three groups (Healthy Control, ACM Mutant, and CRISPR-Corrected), focusing on desmosomal integrity, electrophysiology, calcium handling, and fibrotic/lipid remodeling. All experiments were performed in accordance with ethical standards, institutional approvals, and EU biomedical regulation (Figure 1).

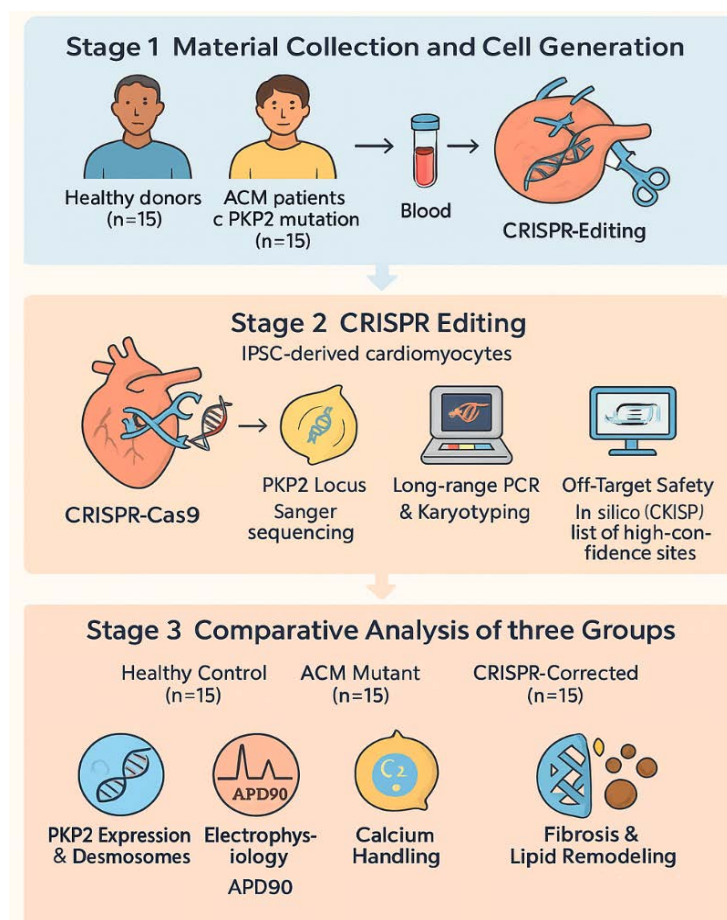


Figure 1. Three-stage workflow of PKP2 mutation correction and functional analysis in ACM

Stage 1. Material Collection and Cell Generation

Biological material, including samples from patients diagnosed with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) carrying PKP2 mutations and from age- and sex-matched healthy donors, was provided by the Ukrainian Association of Biobanks in Austria in cooperation with the V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkiv). The study included a total of 30 biological samples, divided into the following groups:

- ACM_PKP2 mutations Patient Group: 15 samples from patients clinically diagnosed with ACM.
- Healthy Control Group: 15 samples from age- and sex-matched healthy donors.

A total of 30 donors were included: 15 ACM patients (mean age 34.8 ± 8.7 years, 10 males, 5 females) and 15 healthy controls (mean age 33.2 ± 7.5 years, 8 males, 7 females). Exclusion criteria: autoimmune disease, cancer, or systemic infection. Comorbidities in ACM patients included mild hypertension (n=3) and type 2 diabetes (n=2).

Gene editing (non-viral RNP/plasmid nucleofection) was performed at UA-Kharkiv-BIO (UABA – Biobank Repository, Pushkinska str 44., Kharkiv 61041, Ukraine) under contained-use authorization. Differentiation and functional assays were performed at Graz (AT)

(UAB Austria – ZWT, Neue Stiftingtalstraße 2, 8010 Graz) and Varna (BG) (Biobank Cluster Balkan-Osteuropa – Varna Lab, 11 Gen. Zimmerman str., 9002 Varna) as non-GMO operations.

All procedures were performed at the BSL/GTG classes specified per site in the institutional dossier (AT/BG: BSL-1/S1; UA: BSL-1/2; S1/S2 for listed activities).

Isolation of Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

Peripheral blood mononuclear cells were isolated by Ficoll-Paque density gradient centrifugation. MSCs were enriched by plastic adherence and expanded in DMEM (Gibco) supplemented with 10 % FBS (Sigma-Aldrich). Cells were validated against ISCT criteria: positive for CD73, CD90, CD105; negative for CD34, CD45, CD14, CD19, and HLA-DR (flow cytometry, BD FACSCanto II).

Reprogramming of Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

MSCs were isolated from the peripheral blood of patients diagnosed with ACM and healthy donors and cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM; Gibco, USA) supplemented with 10 % fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Germany). Cells at passages 3–5 were reprogrammed using non-integrating methods (episomal plasmids and/or mRNA) delivering OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC. Colonies were selected on Matrigel and expanded in mTeSR1. After 21 days, colonies resembling iPSCs were identified on Matrigel (Corning,

USA), manually selected, and passaged. Colonies were cultured on Matrigel in mTeSR1 medium (StemCell Technologies). After 21–25 days, iPSC colonies were manually selected (manually picked) [13].

MSCs at passages 3–5 were reprogrammed to *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) using non-integrating methods (episomal plasmids and/or mRNA) delivering OCT4, SOX2, KLF4, and c-MYC. Colonies were selected on Matrigel and expanded in mTeSR1. Colonies were expanded on Matrigel (Corning, USA) in mTeSR1 medium (StemCell Technologies, Canada) and manually selected after 21–25 days. Pluripotency was confirmed by immunocytochemistry using antibodies OCT4 (CST #2750, 1:200), NANOG (Abcam ab109250, 1:300), and TRA-1-60 (Millipore MAB4360, 1:200), visualized on a Leica DMI8 fluorescence microscope (Leica Microsystems, Germany). RT-qPCR was performed on a QuantStudio 6 Flex system (Applied Biosystems, Thermo Fisher, USA) using the RNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany) for RNA extraction, SuperScript IV Reverse Transcriptase Kit (Thermo Fisher, USA) for cDNA synthesis, and SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems, USA) for qPCR. Directed differentiation into ectoderm (PAX6), mesoderm (Brachyury), and endoderm (SOX17) confirmed pluripotency [14–16].

Stage 2. CRISPR-Cas9 Editing and Validation

Gene editing of iPSCs derived from ACM patients was performed to correct the c.2011delC mutation in the PKP2 gene. To introduce the c.2011delC PKP2 variant into a healthy iPSC line and to repair this mutation in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) patient-derived iPSCs, we used CRISPR–Cas9 editing [17]. We targeted PKP2 exon 10 to restore the c.2011delC frameshift (hg38: NC_000012.12:g.32821491del; p.Lys672Argfs*12). sgRNAs (SpCas9, PAM NGG) were designed in CRISPOR around exon 10; the double-strand break occurs 3 nt upstream of the PAM. For homology-directed repair (HDR), a 120-nt ssODN donor re-inserted the deleted C and introduced a silent PAM-blocking substitution to prevent re-cutting. The single guide RNA (sgRNA) was designed using Benchling (Benchling, USA) to target exon 10 of PKP2. A homology-directed repair (HDR) donor template contained 800 bp homology arms and silent PAM substitutions to prevent Cas9 re-cleavage. The CRISPR–Cas9 ribonucleoprotein complex (Integrated DNA Technologies, USA) and HDR donor template were delivered into iPSCs using the Lonza 4D Nucleofector (Lonza, Switzerland).

Cas9/sgRNA was delivered as RNP and donor ssODN/plasmid by Lonza 4D Nucleofector (non-viral); no viral vectors were used.

Single-cell clones (n=48) were isolated and expanded under feeder-free conditions. Sanger sequencing was performed on an ABI 3730xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, USA), identifying seventeen clones with the PKP2 mutation and twelve corrected clones, of which nine (75 %) showed complete restoration of the wild-type sequence without additional changes. Chromatograms were analyzed in SnapGene (GSL Biotech, USA).

To exclude large-scale genomic rearrangements, long-range PCR covering ~2 kb around the editing locus was conducted using Q5 High-Fidelity DNA Polymerase (New England Biolabs, USA). No large insertions or deletions were detected. Karyotyping was performed by G-banding (20 metaphases/clone) using MetaSystems Ikaros software (MetaSystems, Germany), confirming a normal diploid karyotype (46,XX or 46,XY). Off-target prediction was performed with CRISPOR (MIT, USA), and sequencing of five candidate sites revealed no off-target events.

Pluripotency of corrected clones was re-validated post-editing by immunocytochemistry (OCT4, NANOG, TRA-1-60) and RT-qPCR using the same protocols as Stage 1. All nine selected corrected clones demonstrated preserved pluripotency, differentiation capacity, and genomic stability. These clones formed the CRISPR-Corrected group (n=15).

Stage 3. Comparative Analysis of Three Groups

We analysed three groups of iPSC-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs): Healthy Control, ACM-Mutant (PKP2 c.2011delC) and CRISPR-Corrected (isogenic).

Independent lines, N(lines): Healthy = 5, ACM-Mutant = 5, CRISPR-Corrected = 6.

Edited clone accounting: gene editing yielded 12 edited clones, 9 of which met full correction criteria (sequence-confirmed, off-target in silico cleared, normal karyotype, mycoplasma-free). From these, 6 isogenic corrected lines passed all QC gates and were included in Stage 3 functional assays.

Differentiations: at least n(differentiations) ≥ 3 per line for each assay; exact counts per panel are reported in figure legends and Source Data.

Cells recorded per assay: Patch-clamp: n(cells)=30/group (1-/2 cells per differentiation). Calcium imaging: n(cells)=15/group (5 cells × 3 differentiations, balanced across lines). Where image-based histology was used (lipid/fibrosis), multiple fields per sample were acquired, but the statistical unit is the differentiation (field-level values averaged within each differentiation to avoid pseudoreplication).

Throughout the manuscript and figure legends, we report sample sizes in the unified format: N(lines)=...; n(differentiations)=...; n(cells)=...

Isogenic correction was performed on mutant lines and screened by Sanger/long-range PCR, STR matching, karyotype, and mycoplasma testing. N (isogenic edited)=12; N(fully corrected)=9; N(corrected lines taken into functional tests)=6. Exact IDs and their allocation to assays are listed in the Source Data and the Supplementary Sample Accounting table.

PKP2 protein assessment (IF and Western) – unit of analysis. iPSC-CMs were fixed (4 % PFA, 15 min), permeabilised (0.1 % Triton X-100), blocked (1 % BSA), and stained with anti-PKP2 (Abcam ab16497, 1:200) and Alexa Fluor 488 secondary. Images (Leica SP8, 63× oil) were acquired under identical laser/gain across groups. Quantification: mean per-cell intensity was computed in ImageJ; for statistics, cell-level values were averaged within each differentiation, yielding one value per differentiation (unit of analysis), then per line if applicable.

For Western blot, total protein (RIPA + protease inhibitors) was quantified (BCA), equal loads (20 µg) resolved on 10 % SDS-PAGE, and probed with anti-PKP2 (1:1000) and anti-GAPDH (1:3000). Chemiluminescence was captured and densitometry performed in Image Lab (Bio-Rad). Statistics used line-level or differentiation-level means as specified in the figure legends.

Desmosomal integrity (IF; PKP2, DSP, Cx43).

Cells were processed as above and stained for PKP2, desmoplakin (DSP) and connexin-43 (Cx43). Junctional enrichment was quantified as the ratio of mean fluorescence at intercalated discs to the whole-cell perimeter signal. Two blinded assessors scored desmosomal continuity (0–3). Sampling: ≥3 differentiations/line; ≥10 cells/differentiation acquired; statistics on differentiation-level means (one mean per differentiation).

Electrophysiology (patch-clamp, current-clamp)

APs were recorded at 35 ± 1 °C in Tyrode using borosilicate pipettes (3–5 MΩ) and an Axopatch 200B. Whole-cell configuration was established; spontaneous activity was recorded ≥60 s. APD90 was measured from the maximal upstroke to 90 % repolarisation. Arrhythmic events (EAD/DAD/ectopy) were defined a priori and scored by two independent reviewers.

Sampling: n(cells)=30/group, drawn across N(lines) and n(differentiations) as above (1–2 cells/differentiation).

Acquisition parameters: sampling ≥10 kHz; Bessel low-pass 2–5 kHz; liquid-junction potential (LJP) correction applied; series-resistance compensation per SOP. Unit of analysis: for continuous AP metrics (e.g., APD90), mixed-effects models (see Statistics); for incidence (EAD/DAD), mixed-effects logistic regression.

Calcium handling (epifluorescence)

Cells were loaded with Fluo-4 AM (5 µM, Pluronic F-127 0.02 %, 30 min at 37 °C) and de-esterified (20 min). Spontaneous Ca²⁺ transients were recorded at 20 Hz, 30 s (600 frames) at 35 ± 1 °C. QC thresholds were pre-specified: SNR ≥ 5, photobleaching ≤ 15 %/30 s, baseline drift ≤ 5 %/30 s, no pauses > 2 s. ΔF/F₀ amplitude, half-width, and frequency were computed in Clampfit/Origin.

Sampling: n(cells)=15/group (5 cells × 3 differentiations/group in total across lines).

Unit of analysis: differentiation-level means (cell-level values averaged within each differentiation before statistics) or mixed-effects at the cell level with differentiation/line as random effects, as specified in figure legends.

Lipid accumulation and fibrosis markers (image-based)

Oil Red O (0.3 %, 15 min; 60 % isopropanol pre-incubation) and Picrosirius Red (0.1 % in saturated picric acid, 60 min) were used. Threshold-based segmentation in ImageJ yielded %-positive area.

Sampling: ≥3 differentiations/condition; ≥3 random fields/differentiation.

Unit of analysis: differentiation (mean of fields per differentiation → one value per differentiation). This avoids pseudoreplication from field-level repeats.

Ethical Approval

This research is conducted under UAB-ETH-2025-001, v1.0 / 12 Sep 2025 (Ukrainian Association of Biobanks – Austria, Graz) with continuing review. Earlier approvals (1123-AU/2023, 2003/2020) remain archived as prior iterations. Work at AT (Graz) and BG (Varna) is confined to non-GMO laboratory operations; CRISPR gene editing (non-viral nucleofection) was performed at UA-Kharkiv-BIO under contained-use authorization. Informed consent was obtained from all donors. All work complied with the Declaration of Helsinki and EU biomedical regulations.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, USA). Continuous outcomes (APD90, ΔF/F₀, frequency, half-width, IF/Western) were tested primarily with mixed-effects (REML) models: Group as a fixed effect, random intercepts for Line and Differentiation (Line) to account for nesting. If mixed-effects were not estimable, we analysed line- or differentiation-level means by one-way ANOVA (Welch when appropriate) with Dunnett (vs Healthy) or Tukey post hoc; when normality or variance homogeneity (Shapiro–Wilk, Levene) was violated, we used Kruskal–Wallis with Dunn's correction. Incidence outcomes (EAD/DAD) were evaluated by mixed-effects logistic regression with random intercepts for Line and Differentiation (Line), or by GLMs on differentiation-level proportions when only aggregated counts were available. P-values were adjusted for the planned pairwise comparisons within each endpoint; α=0.05. Figure legends report the unit of analysis and sample sizes as N(lines), n(differentiations), n(cells); effect sizes and 95 % CIs are provided where applicable.

Results and Analysis. From an enrolled cohort of 30 donors (15 ACM patients carrying PKP2 c.2011delC and 15 healthy controls), MSCs were isolated and expanded under uniform SOPs. A subset meeting pre-defined QC criteria was successfully reprogrammed into iPSCs. All iPSC lines that progressed to downstream work displayed stable morphology and pluripotency. Validation comprised immunocytochemistry for OCT4, NANOG, and TRA-1-60 and RT-qPCR of pluripotency genes. In addition, we performed an embryoid body (EB) assay with Matrigel spheroid formation as an orthogonal indicator of pluripotency (see *Methods: Embryoid body assay and Matrigel spheroids*; Figure 2E). These results confirmed that both ACM- and healthy donor-derived iPSCs are suitable for subsequent gene editing and functional analyses.

RT-qPCR (2^{-ΔΔCt}) method Livak–Schmittgen, normalised to GAPDH; MSCs as calibrator) demonstrated robust up-regulation of pluripotency transcripts in iPSCs, pooled across all lines: OCT4 9.2×, SOX2 8.4×, NANOG 10.0×, REX1 6.8×, KLF4 7.5× (mean ± SEM computed at the differentiation level; N(lines) Healthy = 5, ACM = 5; n(differentiations) ≥ 3/line). Exact means, SEM, and adjusted p-values are reported in the Source Data.

Note: each bar in Figure 2D represents the aggregate iPSC signal across Healthy + ACM lines; Figure 2D does not depict between-group comparisons.

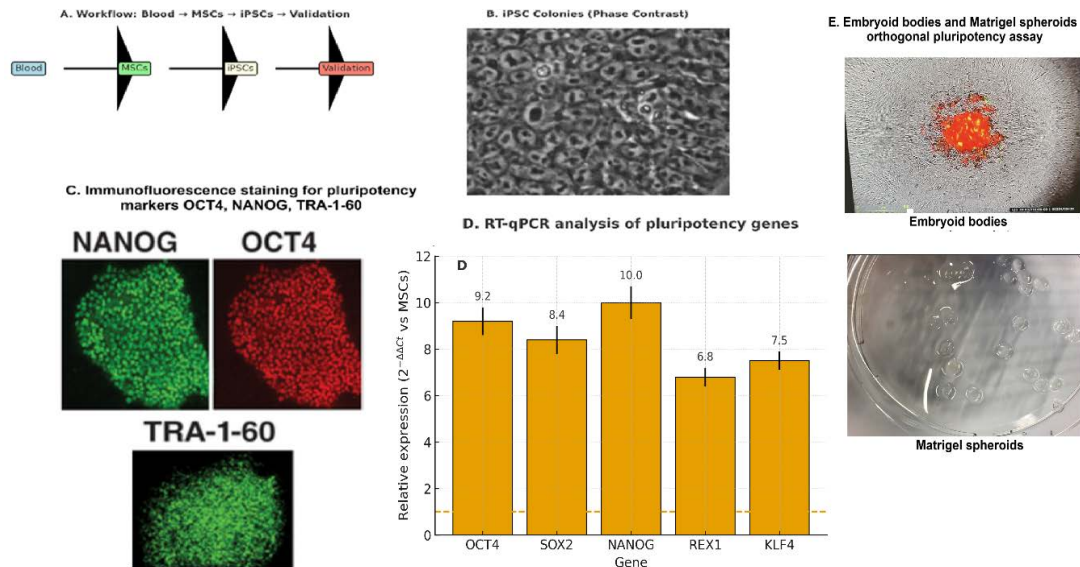


Figure 2. Generation and validation of iPSCs from ACM patients and healthy donors

Note: (A) Workflow: MSC isolation → iPSC reprogramming → pluripotency validation (ICC, RT-qPCR) → orthogonal EB/Matrigel assay. (B) Representative iPSC colonies (phase contrast). (C) Immunofluorescence for OCT4, NANOG, TRA-1-60; nuclei counterstained (scale bars indicated). Images acquired under identical settings within each marker. (D) RT-qPCR of pluripotency genes $2^{-\Delta\Delta C_t}$ vs MSCs, normalised to GAPDH. Bars show mean $\pm$ SEM at the differentiation level (values averaged per differentiation within each line), pooled across all iPSC lines. N(lines): Healthy = 5, ACM = 5; n(differentiations) ≥ 3 /line. Exact means, SEM, and adjusted p are provided in the Source Data. (E) Embryoid bodies and Matrigel spheroids (orthogonal pluripotency assay). Left – EBs in low-attachment culture (day 3); Right – EB outgrowth/spheroid in Matrigel (day 7). Representative images from ≥ 3 independent differentiations per line; N(lines) Healthy = 5, ACM = 5. Scale bars: 500 μ m (EBs) and 200 μ m (Matrigel spheroid).

To maintain consistency with Stage 3, the set of lines used for the quantitative validation in Figure 2 corresponds to the lines entering functional experiments: N(lines) = 5 (Healthy) and 5 (ACM-Mutant). For each line, we performed n(differentiations) ≥ 3 ; imaging panels show representative fields, and quantitative readouts are computed at the differentiation level as specified in the legend and Source Data.

Correction of the pathogenic PKP2 c.2011delC mutation in ACM patient-derived iPSCs was achieved using CRISPR-Cas9 gene editing. Nucleofection with Cas9/sgRNA ribonucleoprotein complexes and a homology-directed repair donor template produced 48 single-cell-derived clones. Among these, 17 clones retained the PKP2 mutation, 12 showed partial or complete correction, and 9 of the latter (75 %) demonstrated precise restoration of the wild-type sequence without additional nucleotide substitutions. Sanger sequencing confirmed accurate editing at the target locus, with chromatograms showing complete resolution of the deletion signal and alignment to the wild-type PKP2 sequence.

From the edited pool, 12 single-cell clones were obtained; 9 harboured fully corrected alleles. Six isogenic corrected lines met all QC criteria – on-target repair by Sanger/TIDE, a single ~ 2 -kb LR-PCR product without size shift, normal karyotype (46,XX/46,XY), and no off-targets above LoD – and were advanced to Stage 3 functional assays (Figure 3A–D).

CRISPR-corrected iPSCs maintained typical colony morphology and high expression of pluripotency markers by

ICC: OCT4 92 ± 3 %, NANOG 89 ± 4 %, TRA-1-60 94 ± 2 % positive cells (mean $\pm$ SEM at the differentiation level; N(lines)=6; n(differentiations) ≥ 3 /line; ≥ 100 nuclei scored per differentiation) (Fig. 3E). RT-qPCR further showed robust pluripotency transcription in corrected lines, comparable to non-edited iPSCs (Methods/Source Data).

Collectively, these data establish a stable set of CRISPR-corrected iPSC lines (N(lines)=6) suitable for downstream differentiation into cardiomyocytes and comparative functional analysis.

ACM-mutant cardiomyocytes exhibited a strong reduction of PKP2 protein (34.2 ± 3.5 % SEM vs control) and disrupted junctional localisation of PKP2, DSP and Cx43 (desmosomal integrity score 0.83 ± 0.27 on a 0-3 scale). CRISPR correction restored PKP2 to 92.1 ± 2.1 % of control and markedly improved desmosomal organisation (2.68 ± 0.19), approaching Healthy (2.91 ± 0.17). Representative images and quantification are provided in Figure 3; Figure 4A shows representative action potentials and phase-0 upstroke for the electrophysiological context.

Whole-cell recordings revealed electrical abnormalities in ACM-mutant iPSC-CMs: APD90 = 275 ± 18 ms vs 224 ± 15 ms in Healthy ($p < 0.001$). Arrhythmic events (pre-specified criteria for EAD/DAD/ectopy; Methods) occurred in 78 % of ACM-mutant cells compared with 5 % in Healthy; CRISPR-corrected cells approached normal (APD90 = 225 ± 13 ms, incidence 12 %). See Figure 4B–C.

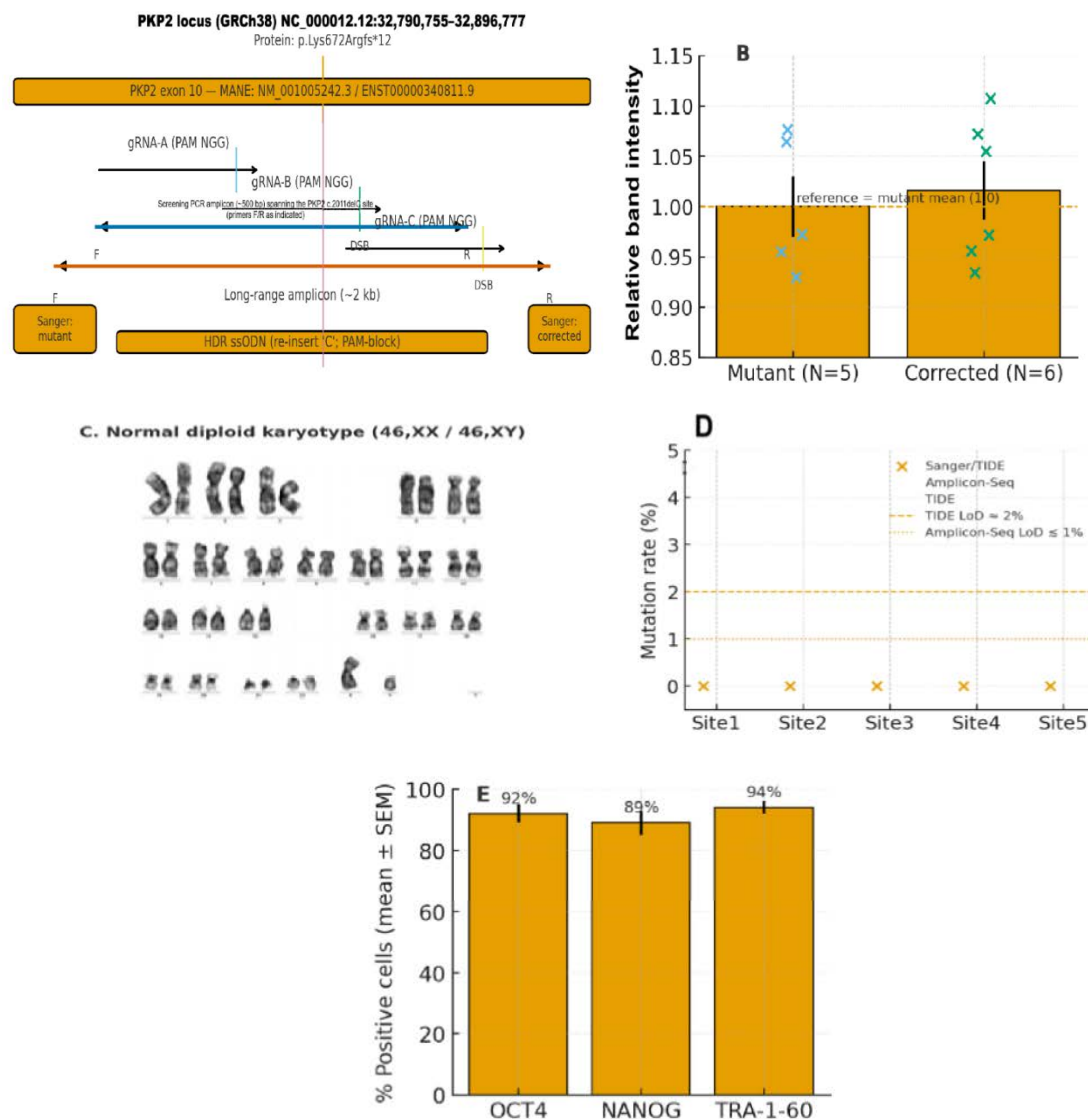


Figure 3. Validation of CRISPR-Cas9-mediated correction in ACM patient-derived iPSCs

Note: (A) Sanger sequencing at the PKP2 locus and schematic of the CRISPR target (guide identifiers shown; sequences available to the editor under controlled access). (B) Long-range PCR spanning ~2 kb around the edited region shows no size shifts; band intensity normalised to 1.0 relative to the mutant template. (C) Conventional G-banding (≥ 20 metaphases/clone) demonstrates a normal diploid karyotype (46,XX / 46,XY) in all corrected lines (N(lines)=6). (D) Off-target analysis at top-5 CRISPR-predicted sites by Sanger/TIDE and amplicon sequencing: no variants above detection limits (TIDE $\approx 1-2\%$; amplicon-seq $\leq 0.5-1\%$). (E) Pluripotency retention after editing. ICC quantification of OCT4, NANOG, TRA-1-60: mean $\pm$ SEM at the differentiation level; N(lines)=6; n(differentiations) ≥ 3 /line; ≥ 100 nuclei counted per differentiation.

Sample-size reporting for this figure follows the study hierarchy and is detailed in Table/Figure S0: N(lines); n(differentiations); n(cells).

Measurements were obtained from 5 cells $\times$ 3 differentiations per group (n(cells)=15/group), and statistics were applied to differentiation-level means as specified in the Methods.

$\Delta F/F_0$ amplitude (normalised; Healthy set to 1.000): Healthy 1.000 ± 0.039 , ACM-mutant 0.704 ± 0.034 , CRISPR-corrected 1.161 ± 0.023 . One-way ANOVA on differentiation means: $F(2,6)=49.91$, $p=1.8 \times 10^{-4}$, $\eta^2=0.94$. Bonferroni-adjusted pairwise tests (Welch where appropriate): ACM < Healthy, $\text{padj} \approx 0.015$; CRISPR > ACM, $\text{padj} \approx 0.002$; CRISPR vs Healthy, $\text{padj} \approx 0.098$ (ns).

Frequency (Hz): Healthy 1.009 ± 0.024 , ACM-mutant 0.964 ± 0.120 , CRISPR-corrected 1.401 ± 0.069 . ANOVA: $F(2,6)=8.74$, $p=0.0167$, $\eta^2=0.74$. Pairwise: Healthy vs CRISPR $p \approx 0.020 \rightarrow \text{padj} \approx 0.060$ (trend); Healthy vs ACM ns; ACM vs CRISPR $p \approx 0.047 \rightarrow \text{padj} \approx 0.142$ (ns). Panel layouts and replication are shown in Figure 5A-B.

Histology confirmed pathological remodelling in ACM-mutant cardiomyocytes. Oil Red O: $19.3 \pm 2.4\%$ (ACM) vs $11.3 \pm 1.9\%$ (Healthy). Picrosirius Red: $15.6 \pm 1.8\%$ vs $4.0 \pm 0.7\%$ ($p < 0.001$). CRISPR-corrected cells showed rescue (lipid $8.2 \pm 1.2\%$, collagen

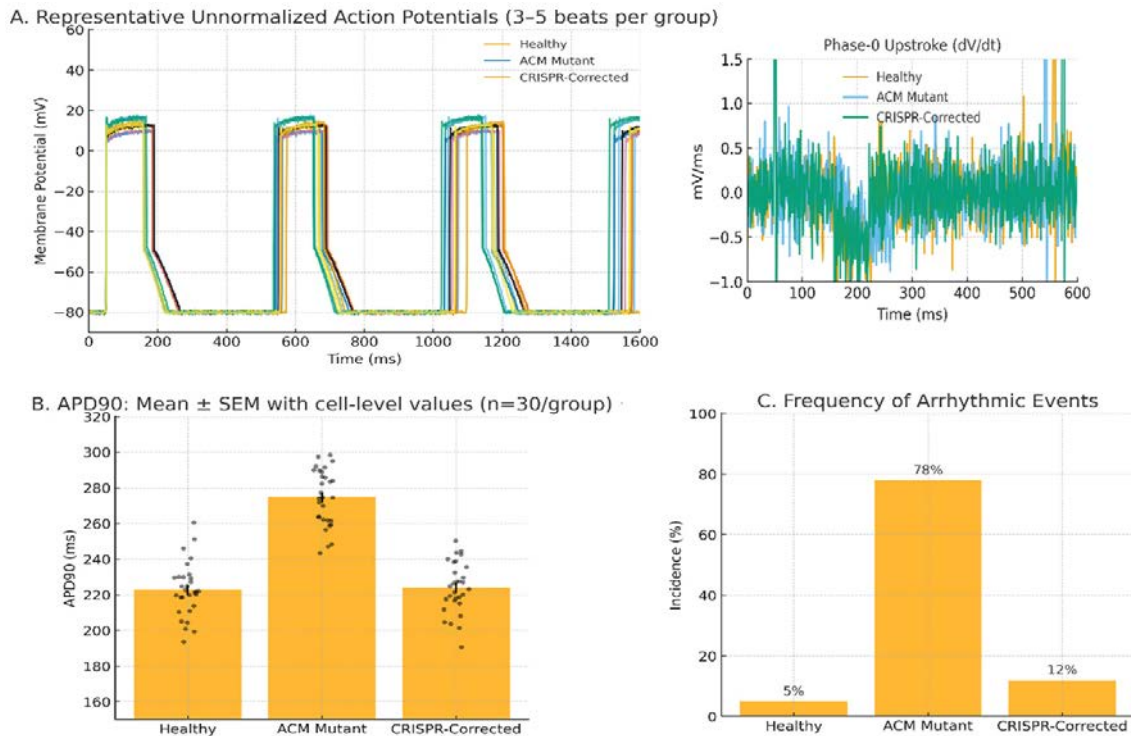


Figure 4. Electrophysiological abnormalities in ACM-mutant and CRISPR-corrected iPSC-CMs

Note: (A) Left: Representative unnormalized action potentials (3–5 beats per group). Right: Phase-0 upstroke (dV/dt) derived from the same traces. (B) APD90 (ms). Bars show mean $\pm$ SEM with overlaid cell-level values (n(cells)=30/group, drawn from ≥ 3 independent differentiations per group; exact N(lines) and n(differentiations) are reported in Figure/ Table S0). Group comparisons follow the Methods (mixed-effects with random intercepts for Line and Differentiation (Line), or one-way ANOVA on differentiation means, with multiplicity-adjusted pairwise tests). (C) Incidence of arrhythmic events (%). Events were defined a priori: EADs ≥ 5 mV during phase 2/3 in ≥ 2 of 3 beats; DADs ≥ 3 mV with triggered activity or reproducibility in ≥ 2 of 3 beats; ectopy = triggered beats with coupling-interval variability $>10\%$. Incidence: Healthy 5 %, ACM-Mutant 78 %, CRISPR-Corrected 12 % (n(cells)=30/group). Statistical analysis used mixed-effects logistic regression (random intercepts for Line and Differentiation (Line)); exact model outputs are provided in the Source Data.

4.8 ± 0.6 %), indistinguishable from Healthy (see Figure 6A–B).

Collectively, the PKP2 c.2011delC mutation drives a broad disease phenotype – reduced PKP2/desmosomal integrity, prolonged repolarisation with high arrhythmic burden, abnormal Ca^{2+} homeostasis, and fibrofatty remodelling. CRISPR-Cas9 correction not only restored PKP2 but also rescued functional and structural defects across assays (Figure 3–6), supporting its therapeutic potential in arrhythmogenic cardiomyopathy.

Discussion. In this study, we successfully developed an arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) cellular model by introducing the PKP2 (c.2011delC) mutation and demonstrated that CRISPR-Cas9 gene correction effectively restores normal cardiomyocyte function. Our findings reinforce the critical role of PKP2 mutations in ACM pathogenesis and highlight the therapeutic potential of gene editing in correcting desmosomal dysfunctions.

Previous studies support the feasibility of CRISPR-based ACM models. Amin et al. (2023) reported that CRISPR/Cas9-mediated PKP2 mutations in iPSC-derived cardiomyocytes recapitulated ACM phenotypes, while Janz et al. (2021) generated PKP2 and DSG2 knockout

lines to reproduce ACM-specific abnormalities. Similarly, Loiben et al. (2022) developed DSP-mutant iPSC lines that recapitulated desmosomal dysfunction. These results align with ours, confirming that PKP2-deficient cardiomyocytes exhibit disrupted desmosomal integrity, altered electrophysiology, and enhanced susceptibility to remodeling [18]. Similarly, Janz et al. (2021) generated iPSC lines with PKP2 and DSG2 knockouts using CRISPR-Cas9, allowing the reproduction of ACM-specific phenotypes in differentiated cardiomyocytes. These findings align with our results, demonstrating that PKP2-deficient cardiomyocytes exhibit structural and electrophysiological abnormalities characteristic of ACM [19,20].

Our study confirms previous observations that PKP2 mutations lead to reduced protein expression, disrupted desmosomal integrity, and increased susceptibility to fibrotic and adipogenic remodeling. Furthermore, our electrophysiological analyses revealed prolonged APD90 and increased spontaneous calcium oscillations in ACM-mutant cardiomyocytes, findings that are consistent with prior reports describing altered action potential repolarization and calcium homeostasis in ACM models [21]. The correction of PKP2 expression via CRISPR-

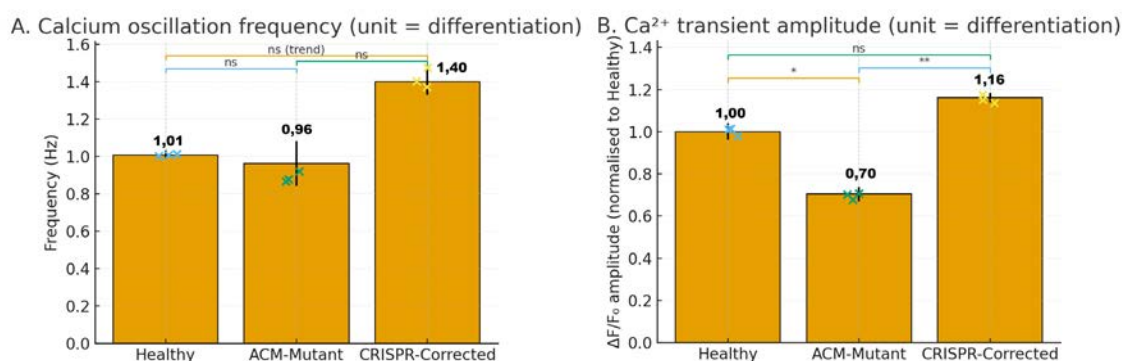


Figure 5. Calcium handling in iPSC-derived cardiomyocytes

Note: Bars show mean ± SEM at the differentiation level (dots = 3 differentiations/group; 5 cells × 3 differentiations/group, n(cells)=15/group). Numbers above bars indicate group means.

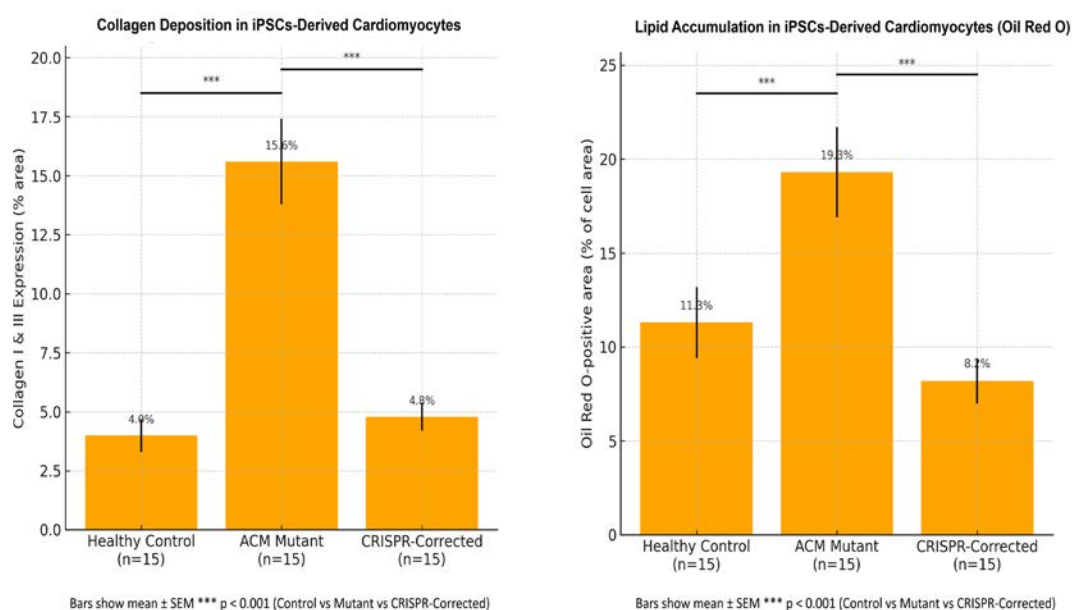


Figure 6. Fibrofatty remodelling in iPSC-derived cardiomyocytes

Note: Bars show mean ± SEM at the biological-replicate (differentiation) level; quantification from five random fields per replicate.

Cas9 resulted in the restoration of desmosomal function, normalization of APD90, and reduction in arrhythmia incidence, further validating the therapeutic potential of gene editing.

Our study further extends prior observations by providing quantitative evidence of fibrosis and lipid accumulation, two hallmarks of ACM. PKP2-mutant cardiomyocytes demonstrated a 71.3 % increase in lipid droplet formation and a 3.9-fold increase in collagen I & III expression compared to controls. Following CRISPR correction, both lipid and fibrosis markers were significantly reduced, demonstrating that precise gene editing not only restores PKP2 expression but also prevents maladaptive tissue remodeling [22,23]. Following CRISPR correction, we observed a significant reduction in both lipid accumulation and fibrosis markers, suggesting that gene editing not only restores

cellular integrity but also prevents the progression of ACM-associated structural remodeling.

ACM prevalence varies slightly across populations, but PKP2 mutations are broadly distributed worldwide. Studies in Italian and Dutch cohorts (Amin A.S. et al., 2023) confirmed a high prevalence of PKP2 mutations, while similar mutation frequencies were reported in Asian populations [18,23]. These cross-population data reinforce that correction efficacy is unlikely to depend on ethnicity, supporting the global applicability of CRISPR-based interventions.

Although peripheral blood contains MSCs at very low frequency, it represents a minimally invasive and clinically practical source, well-suited for routine sampling and biobanking. Similar strategies have been employed in regenerative medicine studies where peripheral blood-derived MSCs were expanded for cartilage repair and

hematopoietic support (Yanlin Zhu et al., 2022). In our study, expansion of MSCs to sufficient levels was feasible, demonstrating that this approach, while resource-intensive, is realistic for translational research [24].

While *in vitro* iPSC-derived cardiomyocytes can recapitulate early aspects of fibrotic remodeling, they lack the multicellular complexity of native myocardium. Comparable limitations were noted in liver fibrosis models, where iPSC-derived hepatocytes captured early fibrotic changes but required co-culture with stellate cells to reproduce full remodeling (Keyang Zhu et al., 2023). Future cardiac models may benefit from similar co-culture or engineered constructs integrating cardiomyocytes, fibroblasts, and endothelial cells to more accurately model fibrotic progression [25,26].

Our experiments were conducted in 2D monolayer systems, which reliably reproduce cell-level electrophysiological and structural defects but cannot fully mimic 3D tissue conduction properties. Advances in engineered heart tissues (EHTs) and cardiac organoids have already shown promise in long QT syndrome and dilated cardiomyopathy (Hanna P. et al., 2025), where 3D constructs better recapitulate conduction velocity and arrhythmic susceptibility. Incorporating these technologies into ACM research will provide a more physiologically relevant platform [27,28].

Although our CRISPR-Cas9 approach demonstrated high fidelity, concerns regarding potential off-target effects remain. High-fidelity Cas9 variants and optimized delivery systems, such as AAV-based vectors, may increase safety and clinical translatability. Additionally, long-term functional and safety assessments *in vivo* are essential before clinical implementation. Examples from Duchenne muscular dystrophy studies (Pascual-Gilabert M. et al., 2023) highlight both the promise and challenges of moving CRISPR-based therapies into clinical pipelines [29].

While our findings strongly support the feasibility of CRISPR-mediated PKP2 correction, there are some limitations to consider. First, although our model effectively replicates key ACM features *in vitro*, the long-term effects and clinical applicability of gene editing in human cardiomyocytes require further validation. Second, off-target effects of CRISPR-Cas9 remain a concern, necessitating the development of high-fidelity Cas9 variants and improved delivery strategies for future translational applications.

Overall, our study provides compelling evidence that CRISPR-Cas9-mediated gene correction reverses key ACM pathological features, offering a promising strategy for the development of gene therapy approaches targeting desmosomal cardiomyopathies. Further research is needed to explore the long-term safety, efficiency, and

scalability of CRISPR-based therapies for ACM and related genetic disorders.

Conclusions. This study establishes a CRISPR-Cas9 iPSC-based ACM model, confirming the role of PKP2 mutations in disease progression and validating genetic correction via HDR. These findings support CRISPR-based gene therapy as a viable approach for ACM treatment.

Future research should focus on *in vivo* validation in animal models to assess the long-term effects of PKP2 correction, as well as the development of AAV-based CRISPR delivery for direct cardiac gene therapy. Additionally, further investigation into the role of other desmosomal proteins in ACM will help refine multi-targeted genetic treatments.

These findings establish a foundation for personalized gene therapy in ACM, offering new possibilities for precision medicine in inherited cardiac diseases.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability: Data available upon reasonable request.

Funding: This study was supported by the Ukraine Association of Biobank Austria – grant_00124- ACMCRISPR-Cas9.

Author Contributions: SG, KS conceptualized the study, designed the methodology, and supervised the research. IAK, YVI and SG contributed to data analysis, statistical evaluation, and manuscript preparation. SIE, TVK, YVI was responsible for immunohistochemical and electrophysiological assessments. SG, KS assisted in experimental design, data interpretation, and manuscript review. MNB, EH participated in bioinformatics analysis and figure preparation. SG, KS provided expertise in biobanking, sample processing and contributed to manuscript editing. TVK contributed to study coordination, literature review, and final manuscript approval.

Ethical Approval and consent to participate

This research is conducted under UAB-ETH-2025-001, v1.0 / 12 Sep 2025 (Ukrainian Association of Biobanks — Austria, Graz) with continuing review. Earlier approvals (1123-AU/2023, 2003/2020) remain archived as prior iterations. Work at AT (Graz) and BG (Varna) is confined to non-GMO laboratory operations; CRISPR gene editing (non-viral nucleofection) was performed at UA-Kharkiv-BIO under contained-use authorization. Informed consent was obtained from all donors. All work complied with the Declaration of Helsinki and EU biomedical regulations.

Acknowledgments. We thank Dr Ruth March, OBE, PhD, FMedSci, for her thoughtful review and constructive suggestions, which improved this manuscript.

References

1. Bosman LP, Te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart*. 2022 Jan;108(2):90-97. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319113>.
2. Laurita KR, Vasireddi SK, Mackall JA. Elucidating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with stem cells. *Birth Defects Res*. 2022 Oct 1;114(16):948-958. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2010>.
3. Khedro T, Duran JM, Adler ED. Modeling Nonischemic Genetic Cardiomyopathies Using Induced Pluripotent Stem Cells. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Jun 3;24(6):631-644. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01683-8>.
4. Raad N, Bittihn P, Cacheux M, Jeong D, Ilkan Z, Ceholski D, Kohlbrenner E, Zhang L, Cai CL, Kranias EG, Hajjar RJ, Stillitano F, Akar FG. Arrhythmia Mechanism and Dynamics in a Humanized Mouse Model of Inherited Cardiomyopathy Caused by Phospholamban R14del Mutation. *Circulation*. 2021 Aug 10;144(6):441-454. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043502>.
5. Madonna R, Moscato S, Cufaro MC, Pieragostino D, Mattii L, Del Boccio P, Ghelardoni S, Zucchi R, De Caterina R. Empagliflozin inhibits excessive autophagy through the AMPK/GSK3beta signalling pathway in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2023 May 22;119(5):1175-1189. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad009>.
6. Stava TT, Leren TP, Bogsrud MP. Molecular genetics in 4408 cardiomyopathy probands and 3008 relatives in Norway: 17 years of genetic testing in a national laboratory. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Oct 18;29(13):1789-1799. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac102>.
7. Vučković S, Dinani R, Nollet EE, Kuster DWD, Buikema JW, Houtkooper RH, Nabben M, van der Velden J, Goversen B. Characterization of cardiac metabolism in iPSC-derived cardiomyocytes: lessons from maturation and disease modeling. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jul 23;13(1):332. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03021-9>.
8. Amin G, Castañeda SL, Zabalegui F, et al. Generation of two edited iPSCs lines by CRISPR/Cas9 with point mutations in PKP2 gene for arrhythmogenic cardiomyopathy in vitro modeling. *Stem Cell Research*. 2023;71:103157. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2023.103157>.
9. Janz A, Zink M, Cirnu A, et al. CRISPR/Cas9-edited PKP2 knock-out (JMU001-A-2) and DSG2 knock-out (JMU001-A-3) iPSC lines as an isogenic human model system for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). *Stem Cell Research*. 2021;53:102256. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102256>.
10. Prondzynski M, Lemoine MD, Zech AT, et al. Disease modeling of a mutation in α -actinin 2 guides clinical therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *EMBO Molecular Medicine*. 2019;11(7):e11115. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911115>.
11. Li J, Wiesinger A, Fokkert L, Bakker P, de Vries DK, Tijssen AJ, Pinto YM, Verkerk AO, Christoffels VM, Boink GJJ, Devalla H.D. Modeling the atrioventricular conduction axis using human pluripotent stem cell-derived cardiac assembloids. *Cell Stem Cell*. 2024 Nov 7;31(11):1667-1684.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.08.008>.
12. Wang H, La Russa M, Qi LS. CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annual Review of Biochemistry*. 2017;86:227-264. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014607>.
13. Bruna O S Câmara, Bruno M Bertassoli, Natália M Ocarino, Rogéria Serakides. Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Humans and Animals into Insulin-producing Cells: An Overview In Vitro Induction Forms. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2021;16(6):695-709. <https://doi.org/10.2174/1574888X16666201229124429>.
14. Gharanei M, Shafaattalab S, Sangha S, Gunawan M, Laksman Z, Hove-Madsen L, Tibbits G.F. Atrial-specific hiPSC-derived cardiomyocytes in drug discovery and disease modeling. *Methods*. 2022 Jul;203:364-377. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2021.06.009>.
15. Hill M, Andrews-Pfannkuch C, Atherton E, Knudsen T, Trncic E, Marmorstein AD. Detection of Residual iPSCs Following Differentiation of iPSC-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2024 Dec;40(10):680-687. <https://doi.org/10.1089/jop.2024.0130>.
16. Varzideh F, Gambardella J, Kansakar U, Jankauskas S.S., Santulli G. Molecular Mechanisms Underlying Pluripotency and Self-Renewal of Embryonic Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2023 May 7;24(9):8386. <https://doi.org/10.3390/ijms24098386>.
17. Bo Zhang, Jinying Lin, Vanja Perčulija, Yu Li, Qiuhua Lu, Jing Chen, Songying Ouyang. Structural insights into target DNA recognition and cleavage by the CRISPR-Cas12c1 system. *Nucleic Acids Res*. 2022 Nov 11;50(20):11820-11833. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac987>.
18. Joshi J, Albers C, Smole N, Guo S and Smith SA (2024) Human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) for modeling cardiac arrhythmias: strengths, challenges and potential solutions. *Front. Physiol*. 15:1475152. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1475152>.
19. Janz K, Tucker NR, Courtney SM, et al. Generation of human iPSC lines with PKP2 and DSG2 knockouts using CRISPR/Cas9: a novel in vitro model for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cell Stem Cell*. 2021;29(3):594-606.e8. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2023.103157>.
20. Loiben A, Friedman CE, Chien WM, et al. Generation of human iPSC line from an arrhythmogenic cardiomyopathy patient with a DSP protein-truncating variant. *Stem Cell Res*. 2022 Nov;66:102987. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2022.102987>.
21. Wu P, Li Y, Cai M, Ye B, Geng B, Li F, Zhu H, Liu J, & Wang X (J). Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 of Cardiomyocytes promotes macroautophagy and Proteostasis and protects against post-myocardial infarction cardiac remodeling and heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9. 866901. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.866901>.
22. Saffitz JE. Molecular mechanisms in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. Author manuscript. 2017 Feb 27;28:51-58. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.02.005>.
23. Wu I, Zeng A, Greer-Short A, Aycinena JA, Tefera AE, Shenwai R, Farshidfar F. AAV9:PKP2 improves heart function and survival in a Pkp2-deficient mouse model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Commun Med (Lond)*. 2024 Mar 18;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00450-w>.

24. Yanlin Zhu 1, Weili Fu. Peripheral Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Cartilage Injuries: A Systematic Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jul 22;10:956614. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.956614>.
25. Zhu K, Bao X, Wang Y, Lu T, Zhan L. Human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived cardiomyocyte modelling of cardiovascular diseases for natural compound discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;157:113970. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113970>.
26. Ou M, Zhao M, Li C, Tang D, Xu Y, Dai W, Sui W, Zhang Y, Xiang Z, Mo C, Lin H, Dai Y. Single-cell sequencing reveals the potential oncogenic expression atlas of human iPSC-derived cardiomyocytes. *Biol Open.* 2021 Feb 15;10(2):bio053348. <https://doi.org/10.1242/bio.053348>.
27. Røsand Ø, Wang J, Scrimgeour N, Marwarha G, Høydal MA. Exosomal Preconditioning of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Beneficially Alters Cardiac Electrophysiology and Micro RNA Expression. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 2;25(15):8460. <https://doi.org/10.3390/ijms25158460>.
28. Hanna P, Hoover DB, Kirkland LG, Smith EH, Poston MD, Peirce SG, Garbe CG, Cha S, Mori S, Brennan JA, Armour JA, Rytkin E, Efimov IR, Ajijola OA, Ardell JL, Shivkumar K. Noradrenergic and cholinergic innervation of the normal human heart and changes associated with cardiomyopathy. *Anat Rec (Hoboken).* 2025 May 14;10.1002/ar.25686. doi: 10.1002/ar.25686
29. Pascual-Gilbert M, Artero R, López-Castel A. The myotonic dystrophy type 1 drug development pipeline: 2022 edition. *Drug Discov Today.* 2023 Mar;28(3):103489. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103489>.

Розробка моделі аритмогенної кардіоміопатії з використанням CRISPR-Cas9 та гомологічно-спрямованої репарації

Граматиук С. М.^{1,2}, Естрін С. І.^{3,7}, Іванова Ю. В.³, Кравченко Т. В.⁷, Хаббард Емілі⁶, Саргсян Каріне^{2,4,5}

¹ ТОВ «Інститут кліткової біореабілітації», м. Харків, Україна

² Медичний університет Грац, м. Грац, Австрія

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

⁴ Єреванський державний медичний університет, м. Єреван, Вірменія

⁵ Онкологічний центр Сідарс-Сінай, м. Беверлі-Гілз, США

⁶ Українська асоціація біобанків Австрії, м. Грац, Австрія

⁷ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Резюме

Аритмогенна кардіоміопатія (АКМ, АСМ) часто зумовлена варіантами гена PKP2 із втратою функції, що призводить до десмосомної недостатності, електричної нестабільності та фіброзно-жирової перебудови. Технологія CRISPR-Cas9 відкриває можливості створення людських *in vitro* моделей хвороби та оцінювання коригувальних підходів.

Мета. Створити клітинну модель аритмогенної кардіоміопатії шляхом CRISPR-Cas9-опосередкованого внесення варіанта PKP2 c.2011delC в індуковані плюрипотентні стовбурові клітини з подальшою алель-специфічною корекцією за допомогою репарації ДНК за гомологією (HDR).

Матеріали та методи. Ми реалізували два взаємодоповнювальні експерименти в системах людських індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC): (i) індукція хвороби шляхом внесення патогенного варіанта PKP2 c.2011delC (екзон 10; p.Lys672Argfs*12) у контрольні iPSC; та (ii) терапевтична корекція цього самого варіанта в iPSC, отриманих від пацієнта. Клональні редагування підтверджували методом Сенгера/TIDE (Tracking of Indels by Decomposition) і довгофрагментною ПЛР (~2 кб); каріотипи були нормальними за G-бендінгом; позамішеневих ефектів не виявлено понад межі чутливості методів (TIDE ≈2 %, амплікон-секвенування ≤1 %). Кардіоміоцити, диференційовані з iPSC, аналізували на експресію/локалізацію PKP2 (імунофлуоресценція, IF/вестерн-блот), цілісність десмосом, електрофізіологію методом патч-клемп (тривалість потенціалу дії на 90 % реполяризації, APD90; аритмічні події), кальцієвий гомеостаз (Fluo-4; одиниця аналізу – диференціація; 5 клітин × 3 диференціації/групу) та фіброзно-жирову перебудову (Oil Red O, Пікросіріус Ред). Розміри вибірок наводили як N(лінії), n(диференціації) та n(клітини). Із пулу відредагованих пацієнтських клітин отримано 12 клонів; 9 були повністю скориговані, 6 ізогенних скоригованих ліній просунуті до функціонального тестування.

Результати. Індуковані-мутантні та пацієнтські мутантні кардіоміоцити відтворили ключові ознаки АКМ: рівень білка PKP2 становив ~34,2 % від контролю; порушена з'єднувальна локалізація PKP2/DSP/Cx43 (десмосомний бал 0,83±0,27 проти 2,91±0,17); APD90 подовжена до 275±18 мс проти 224±15 мс; частота аритмій – 78 % (здорові – 5 %). Кальцієва візуалізація показала зниження амплітуди ΔF/F₀ до 0,704±0,034 проти 1,000±0,039 і групові відмінності за частотою (здорові 1,009±0,024 Гц, АКМ 0,964±0,120 Гц, CRISPR-корекція

1,401±0,069 Гц; ANOVA $p=0,0167$; скориговані парні порівняння: тенденція «здорові vs CRISPR»). CRISPR-корекція відновила PKP2 до 92,1 % від контролю, покращила організацію десмосом до 2,68±0,19, скоротила APD90 до 225±13 мс, зменшила аритмії до 12 %, відновила амплітуду Ca^{2+} до 1,161±0,023 та нормалізувала відкладення колагену (4,8±0,6 %) і ліпідів (8,2±1,2 %).

Висновки. Двонапрямне редагування геному – патогенний knock-in для моделювання та ізогенна корекція для відновлення (rescue) – формує надійну людську платформу для дослідження АКМ. Корекція PKP2 c.2011delC усуває десмосомні, електричні, кальцієво-обмінні та фіброзно-жирові порушення, підтримуючи трансляційний розвиток підходів геномного редагування для аритмогенної кардіоміопатії.

Ключові слова: CRISPR-Cas9; редагування геному; модель кардіоміопатії; iPSC; мутація PKP2; репарація, спрямована гомологією (HDR); цілісність десмосом; корекція кардіоміопатії

Стаття надійшла в редакцію / Received: 09.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 16.09.2025

Прийнято до друку / Accepted: 19.09.2025

Valeriy Y. Kalashnikov¹, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>;

Olexander M. Stoyanov², MD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>;

Yevgen V. Oprya², MD, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Psychotherapy, <https://orcid.org/0000-0001-5232-1891>;

Yuriy V. Melnyk³, MD, neurologist, Director of Consultative and Diagnostic Medical Center Neuro-Cardio LLC Lab., <https://orcid.org/0009-0005-6681-1548>;

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³ Consultative and Diagnostic Medical Center Neuro-Cardio LLC Lab., Odessa, Ukraine

Structural-Functional Patterns of Lesions of the Main Arteries of the Head in Patients with Headache

Abstract

Aim. To study the structural and functional features of the main arteries of the head (MAH) in patients with migraine (M), tension-type headache (TTH), and cervicogenic headache (CH).

Materials and Methods. A total of 456 patients (18–44 years old; 203 men, 255 women) with various types of headaches were studied, including M – 124 people, TTH – 186, and CH – 146 people. Using the duplex scanning method, the structure of the MAH, systolic linear blood flow velocity (Vs), and resistance indices (RI) in the common carotid (CCA), external carotid (ECA), internal carotid (ICA), and vertebral arteries (VA) in V2 segments were assessed.

Results. Extravasal compression of the vertebral arteries was significantly more prevalent in patients with CH (43.1 %) and M (29.0 %), while hypoplasia of the vertebral arteries was found equally in these groups. In all types of headaches, a decrease in velocity indicators and an increase in resistance index values in the VA were noted. In patients with migraine with aura (MA), extravasal compression and hypoplasia of the vertebral arteries predominated, and Vs indicators in this group were significantly reduced. Signs of extravasal compression and the associated decrease in VA hemodynamics were observed in all variants of TTH. Furthermore, signs of extravasal compression of the VA were detected in a significant proportion of patients with CH, especially those with cervicocranialgia (CCrA) and Barré-Liéou syndrome (BLS). In BLS, signs of pathological tortuosity and hypoplasia of the VA predominated. Velocity indices in extracranial segments of the VA were reduced in patients with CCrA and BLS, and a significant increase in RI values was also observed in the BLS group (0.87 ± 0.05 ; CG – 0.65 ± 0.06 ; $p < 0.05$).

Conclusions. 1. Patients with M were characterized by the presence of extravasal compressions and a decrease in Vs in the VA.

2. Hypoplasia of the VA was more common in the group of patients with MA than in M without aura.

3. Patients with TTH had a tendency towards reduced velocity indices in extracranial segments of the VA.

4. Patients with CH manifested extravasal compression of the vertebral arteries.

5. Tortuosity and hypoplasia of the VA, in combination with an increase in RI indices, were characteristic of patients with BLS

Keywords: *main arteries of the head, cerebral hemodynamics, Doppler sonoography, migraine, tension type headache, Barré-Liéou syndrome.*

Introduction. Headache is among the most frequently reported symptoms associated with various pathological conditions in contemporary settings. The modern classi-

fication of headache (ICHD-III, 2018) distinguishes primary headaches, which are intrinsic to the disease itself (migraine, tension-type headache, cluster headaches), from secondary headaches, in which the headache is a symptom of a specific pathological process, for example, cervicogenic headache [1]. Among primary headaches, migraine (M) and tension-type headache (TTH) are cur-

rently distinguished by prevalence, whereas among secondary headaches, cervicogenic headache (CH) is prominent. At the present time, the use of ultrasound diagnostic methods in the study of various headache types is highly relevant [2]. The features of cerebral hemodynamic disorders in patients with migraine, with and without aura, both during interictal periods and attacks, have been studied extensively [3–6]. In patients with M, changes in arterial vascular tone, reduced reserves of cerebral blood flow autoregulation, and signs of venous dysgemia have been documented [7–10]. In TTH, increased tone in extracranial arteries, decreased tone in intracranial vessels, reduced cerebral blood flow reserves, and signs of venous discirculation are more commonly observed [11–13]. In patients with CH, phenomena of reduced perfusion in the vertebral and basilar arteries have been reported [14], a finding that was confirmed in our studies [15]. Certain studies of migraine have also identified structural changes in the vessels of the vertebrobasilar basin (hypoplasia), which are considered contributing factors in migraine pathogenesis [16].

However, existing studies have not examined how structural changes in the main arteries of the head vary according to headache type or compared these changes with hemodynamic factors.

Aim. To investigate the structural abnormalities and hemodynamic parameters of the main arteries of the head in young patients with migraine, tension-type headache, and cervicogenic headache.

Materials and Methods. A total of 456 patients (18–44 years old; 201 men, 255 women) with various types of headaches were studied, including: migraine – 124 patients (migraine without aura [MwoA] – 63 patients; migraine with aura [MA] – 61 patients), tension-type headache – 186 patients (infrequent episodic TTH [IETTH] – 68 patients; frequent episodic TTH [FETTH] – 64 patients; chronic TTH [CTTH] – 54 patients), and cervicogenic headache – 146 patients (cervicocranialgia [CCrA] – 82 patients; posterior cervical sympathetic Barré-Liéou syndrome [BLS] – 64 patients). The structure of the MAH was studied in triplex mode using an Ultima-PA ultrasound scanner (RADMIR, Ukraine). Peak systolic blood flow velocity (Vs) and resistance indices (RI) were measured in the common (CCA), external (ECA), internal carotid (ICA), and vertebral arteries (VA, V2 segment). The main hemodynamic indicators were compared across the different clinical groups for each type of headache.

The control group (CG) consisted of 50 clinically healthy volunteers of both sexes, matched for age. Statistical analysis was performed using the «Statistica 6.0» software package. Differences compared with the CG were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion. Intima-media thickness (IMT) was observed in a small proportion of patients (M – 12.9 %, TTH – 7.5 %, CH – 9.6 %), with similar patterns noted for the prevalence of small atherosclerotic plaques (AP) (M – 5.6 %, TTH – 2.7 %, CH – 6.0 %). Extravasal compression of the vertebral arteries was signif-

icantly more prevalent in patients with CH (43.1 %) and M (29.0 %), supporting the influence of vertebral artery changes on the development of migraine attacks. In patients with M and CH, hypoplasia of the vertebral arteries was observed at similar rates (M – 11.2 %, CH – 11.6 %), further corroborating this observation. Hypoplasia of the carotid arteries, as well as tortuosity of the carotid and vertebral arteries, were observed in individual cases (Table 1).

Table 1

Structure of MAH lesions in patients with headache

	M N = 124	TTH N = 186	CH N = 146
Intima-media thickness	16 (12.9 %)	14 (7.5 %)	14 (9.6 %)
Hemodynamically minor APs in the carotid arteries	7 (5.6 %)	5 (2.7 %)	9 (6.0 %)
Extravasal compression of the vertebral arteries	36 (29.0 %)	16 (8.6 %)	63 (43.1 %)
Pathological tortuosity of the carotid arteries	4 (3.2 %)	1 (0.5 %)	5 (3.3 %)
Pathological tortuosity of the vertebral arteries	1 (0.8 %)	1 (0.5 %)	9 (6.2 %)
Hypoplasia of the carotid arteries	3 (2.4 %)	2 (1.1 %)	2 (1.4 %)
Hypoplasia of the vertebral arteries	14 (11.2 %)	5 (2.7 %)	17 (11.6 %)

Vs and RI values in the MAH are presented in Table 2. In patients of all groups, the Vs and RI values in the CCA and ICA did not differ significantly from the reference values. The hemodynamic values in the ECA in patients with TTH and CH generally coincided with the normative values, the flow rate in patients with M was slightly reduced. In all clinical groups, a decrease in the velocity values and an increase in the resistance index values in the VA (M – Vs – 39.8 ± 10 cm/s, RI – 0.73 ± 0.06 ; TTH – Vs – 36.4 ± 7.2 cm/s, RI – 0.74 ± 0.06 ; CH – Vs – 38.1 ± 7.5 cm/s, RI – 0.74 ± 0.07 ; CG – 47.8 ± 10.4 , 0.65 ± 0.06). Changes in hemodynamics in segments V2 may be due to extravasal compression and hypoplasia of the VA.

Table 3 shows MAH structure and function data for migraine patients. A reliable relationship between migraine attacks and changes in the vertebral arteries has been shown – mainly with extravasal, usually vertebral, compression, as well as with hypoplasia in migraine with aura.

In patients of both groups, the Vs and RI values in the CCA and ICA did not differ from normative values, nor did the RI values in the VA in the MwoA group. In the MA group, VA velocity decreased and RI increased, with 25–30 % of patients exhibiting flow asymmetries in the CA. Vs values in patients of the MwoA group were also

Table 2*Vs (cm/s) and RI indicators in MAH in patients with headache*

	CCA		ICA		ECA		VA (V 2)	
	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI
M	77.6±9.4	0.72±0.05	68.7±8.3	0.64±0.06	63.5±9.1	0.76±0.04	39.8±10.1	0.73±0.06
TTH	76.4±6.2	0.71±0.04	68.7±9.3	0.64±0.05	68.6±8.4	0.78±0.06	36.4±7.2	0.74±0.06
CH	76.8±9.2	0.71±0.06	68.6±8.3	0.61±0.04	68.4±8.5	0.80±0.04	38.1±7.5	0.74±0.07
CG	75.6±12.2	0.73±0.05	67.4±14.5	0.6±0.06	69.3±17.6	0.81±0.07	47.8±10.4	0.65±0.06

moderately reduced. These changes in velocity values are likely associated with a higher prevalence of tortuosity and extravasal compression of the VA in patients with migraine compared with the control group. Vs and RI values in the ECA were slightly reduced in both groups, probably due to vessel expansion during the attack and in the post-attack period (Table 4).

Data on the structural state of the MAH in patients with TTH are presented in Table 5.

In patients with TTH, there were no significant changes in MAH. These changes were mainly detected in all groups in isolated cases. It is noteworthy that there were signs of extravasal compression of the CHA in all clinical groups (IETTH group – 5.9 %, FETTH group – 7.8 %, CTTH group – 12.9 %).

This pattern indicates an association between the occurrence of TTH and vertebral pathology, as seen in multiple clinical cases.

Vs and RI indicators in the MAH are presented in Table 6. In patients across all groups, Vs and RI values in the CCA and ICA were generally within normal ranges, with only Vs in the ECA of patients in the CTTH group slightly

Table 3*Structure of MAH lesions in patients with migraine*

	MwoA N=63	MA N=61
Intima-media thickness	9 (14.3 %)	7 (11.5 %)
Hemodynamically minor APs in the carotid arteries	5 (7.9 %)	2 (3.3 %)
Extravasal compression of the vertebral arteries	15 (23.8 %)	21 (34.4 %)
Pathological tortuosity of the carotid arteries	3 (4.8 %)	1 (1.6 %)
Pathological tortuosity of the vertebral arteries	-	1 (1.6 %)
Hypoplasia of the carotid arteries	1 (1.6 %)	2 (3.2 %)
Hypoplasia of the vertebral arteries	4 (6.3 %)	10 (16.3 %)

exceeding that of the control group. In all clinical groups, a decrease in velocity values in the VA was observed (IETTH: 41.3 ± 10.2 cm/s; FETTH: 33.4 ± 8.1 cm/s; CTTH: 32.2 ± 7.6 cm/s; CG: 47.8 ± 10.4 cm/s). These changes in velocity

Table 4*Vs indicators (cm/s) and RI in MAH in patients with migraine*

	CCA		ICA		ECA		VA (V 2)	
	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI
MwoA	78.8±14.7	0.70±0.07	68.3±13.2	0.7±0.07	62.8±11.5	0.75±0.06	40.1±12.6	0.69±0.06
MA	76.9±11.3	0.71±0.04	70.7±11.2	0.6±0.05	64.8±13.2	0.76±0.05	36.4±9.5	0.78±0.05*
CG	75.6±12.2	0.73±0.05	67.4±14.5	0.6±0.06	69.3±17.6	0.81±0.07	47.8±10.4	0.65±0.06

Note: *p<0.05

Table 5*Structure of MAH lesions in patients with TTH*

	IETTH N=68	FETTH N=64	CTTH N=54
Intima-media thickness	4 (5.9 %)	4 (6.25 %)	6 (11.1 %)
Hemodynamically minor APs in the carotid arteries	3 (4.4 %)	1 (1.6 %)	1 (1.9 %)
Extravasal compression of the vertebral arteries	4 (5.9 %)	5 (7.8 %)	7 (12.9 %)
Pathological tortuosity of the carotid arteries	-	-	1 (1.9 %)
Pathological tortuosity of the vertebral arteries	-	-	1 (1.9 %)
Carotid artery hypoplasia	-	1 (1.6 %)	1 (1.9 %)
Hypoplasia of the vertebral arteries	2 (2.9 %)	1 (1.6 %)	2 (3.7 %)

Table 6

Indicators Vs (cm/s) and RI in MAH in patients with TTH

	CCA		ICA		ECA		VA (V2)	
	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI
IETTH	74.3±10.2	0.72±0.04	70.1±9.4	0.67±0.05	66.3±8.9	0.8±0.05	41.3±10.2	0.77±0.08
FETTH	77.2±8.4	0.70±0.03	65.8±10.7	0.58±0.04	67.5±9.1	0.77±0.04	33.4±8.1	0.75±0.04
CTTH	79.7±10.4	0.69±0.06	72.3±7.7	0.72±0.04	70.5±9.3	0.78±0.05	32.2±7.6	0.71±0.06
CG	75.6±12.2	0.73±0.05	67.4±14.5	0.6±0.06	69.3±7.6	0.81±0.07	47.8±10.4	0.65±0.06

Table 7

Structure of MAH lesions in patients with CH

	CCrA N=82	BLS N=64
Intima-media thickness	8 (9.7 %)	6 (9.4 %)
Hemodynamically minor APs in the carotid arteries	6 (7.3 %)	3 (4.7 %)
Extravasal compression of the vertebral arteries	37 (45.1 %)	26 (40.6 %)
Pathological tortuosity of the carotid arteries	2 (2.4 %)	3 (4.7 %)
Pathological tortuosity of the vertebral arteries	4 (4.8 %)	5 (7.8 %)
Hypoplasia of the carotid arteries	2 (2.4 %)	-
Hypoplasia of the vertebral arteries	7 (8.5 %)	10 (15.6 %)

Table 8

Indicators Vs (cm/s) and RI in MAH in patients with CH

	CCA		ICA		ECA		VA (V2)	
	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI	Vs	RI
CCrA	76.4±10.2	0.70±0.07	70.1±9.6	0.61±0.05	70.3±8.1	0.78±0.05	40.1±12.6	0.69±0.06
BLS	77.8±10.3	0.72±0.04	68.3±10.2	0.62±0.05	66.7±10.3	0.79±0.05	36.4±9.5	0.87±0.05*
CG	75.6±12.2	0.73±0.05	67.4±14.5	0.6±0.06	69.3 ±11.5	0.81±0.07	47.8±10.4	0.65±0.06

Note: *p < 0.05

may be associated with extravasal compression of the VA in patients with CTTH.

Table 7 presents data on the structural and functional state of the MAH in patients with CHB.

Manifestations of extravasal compression of the spinal cord were observed in a significant proportion of patients in both clinical groups (CCrA – 37 patients, 45.1 %; BLS – 26 patients, 40.6 %). The similar prevalence of this pathology in both groups suggests that vertebrogenic cephalgic syndrome may be indicative of vertebral artery compression syndrome. Notably, the prevalence of pathological tortuosity of the vertebral arteries was higher in the BLS group compared with the CCrA group (7.8 % vs. 4.8 %), as was the prevalence of vertebral artery hypoplasia (15.6 % vs. 8.5 %). This pattern indicates an association of Barré-Liéou syndrome with structural abnormalities of the vertebral arteries and, consequently, with extravasal effects on the spinal vegetative plexus.

Vs and RI values in the CCA, ICA, and ECA were within normal ranges. Velocity indices in the extracranial segments of the VA were reduced in both CCrA

(40.1 ± 12.6 cm/s; CG – 47.8 ± 10.4 cm/s) and BLS (36.4 ± 9.5 cm/s; CG – 47.8 ± 10.4 cm/s). Both groups also showed increased RI indices: CCrA – 0.69 ± 0.06 (CG – 0.65 ± 0.06); BLS – 0.87 ± 0.05 (CG – 0.65 ± 0.06; p < 0.05). These changes can likely be explained by the high prevalence of extravasal compression, as well as tortuosity and hypoplasia of the extracranial segments of the VA in this patient population (Table 8).

Conclusions

1. Patients with M were characterized by the presence of extravasal compressions and a decrease in Vs in the VA.
2. Hypoplasia of the VA was more common in the group of patients with MA than in M without aura.
3. Patients with TTH had a tendency towards reduced velocity indices in extracranial segments of the VA.
4. Patients with CH manifested extravasal compression of the vertebral arteries.
5. Tortuosity and hypoplasia of the VA in combination with an increase in RI indices were characteristic of patients with BLS.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
2. Messina R, Christensen RH, Cetta I, Ashina M, Filippi M. Imaging the brain and vascular reactions to headache treatments: a systematic review. J Headache Pain. 2023 May 24;24(1):58. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01590-5>
3. Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. J Cereb Blood Flow Metab. 2019 Apr;39(4):595-609. <https://doi.org/10.1177/0271678X17729783>
4. Loehrer E, Vernooij MW, van der Lugt A, Hofman A, Ikram MA. Migraine and cerebral blood flow in the general population. Cephalalgia. 2015 Feb;35(2):190-8. <https://doi.org/10.1177/0333102414552531>
5. Brunelli N, Altamura C, Mallio CA, Lo Vullo G, Marcosano M, Bach-Pages M, et al. Cerebral hemodynamics, right-to-left shunt and white matter hyperintensities in patients with migraine with aura, young stroke patients and controls. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 14;19(14):8575. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148575>
6. Xie QQ, Chen X, Tian Y, Fang L, Zhao H. Compromised cerebrovascular reactivity in migraineurs with right-to-left shunts: a potential mechanism of white matter hyperintensities. Neurol Res. 2022. <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2051133>
7. Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, Sadek MA, Zaki AF. Cerebrovascular function in tension-type headache and migraine with or without aura: Transcranial Doppler study. Sci Rep. 2022 Aug 18;12(1):14098. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18359-6>
8. Kellner-Weldon F, El-Koussy M, Jung S, Jossen M, Klinger-Gratz PP, Wiest R. Cerebellar hypoperfusion in migraine attack: incidence and significance. AJNR Am J Neuroradiol. 2018;39:435-40. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5508>
9. Ornello R, Tiseo C, Pistoia F, Sacco S. Cerebrovascular reactivity in subjects with migraine: age paradox? J Neurol Sci. 2019 Mar 15;398:202-3. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.040>
10. Dzator JS, Howe PR, Wong RH. Profiling cerebrovascular function in migraine: a systematic review and meta-analysis. J Cereb Blood Flow Metab. 2021;41(5):919-44. <https://doi.org/10.1177/0271678X20964344>
11. Karacay Ozkalayci S, Nazliel B, Caglayan HB, Irkec C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. J Pain Res. 2018;11:661-6. <https://doi.org/10.2147/JPR.S144183>
12. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia. 2004 Mar;24(3):161-72. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00644.x>
13. Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, Sadek MA, Zaki AF. Cerebrovascular reactivity after functional activation of the brain using photic stimulation in migraine and tension-type headache: a transcranial Doppler ultrasonography study. BMC Neurol. 2023 Mar 17;23(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03153-2>
14. Al-Obaidi SM, Asbeutah AM, Alsiri NF. Changes in vertebral artery hemodynamics associated with McKenzie therapeutic cervical movements: an exploration using duplex ultrasound imaging. J Manipulative Physiol Ther. 2019 Jan;42(1):66-74. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.09.001>
15. Kalashnikov VI. Cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in patients with vertebrogenic cervicocranialgia. Inter Collegas. 2016;3(4):185-9. <https://doi.org/10.35339/ic.3.4.185-189>
16. Santos P, Pucci G, Akita J. Vertebral artery hypoplasia and chronic migraine: is there an association or just an incidental finding? Headache Med. 2021;12:148-51. <https://doi.org/10.48208/HeadacheMed.2021.27>

Структурно-функціональні патерни уражень магістральних артерій голови у пацієнтів з головним болем

Калашніков В. Й.¹, Стоянов О. М.², Опря Є. В.³, Мельник Ю. В.³

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

³Консультативно-діагностичний медичний центр TOB Neuro-Cardio Lab., м. Одеса, Україна

Резюме

Мета. Вивчення структурних та функціональних особливостей магістральних артерій голови (МАГ) у пацієнтів з мігренню (М), головним болем напруги (ГБН) та цервікогенним головним болем (ЦГБ).

Матеріали та методи. Було досліджено 456 пацієнтів молодого віку (18-44 роки; чоловіків – 203, жінок – 255) з різними видами головного болю: М – 124 пацієнти, ГБН – 186 пацієнтів, ЦГБ – 146 пацієнтів. За допомогою методу дуплексного сканування оцінювалися структура МАГ та показники систолічної лінійної швидкості кровотоку (Vs) і індекси резистентності (RI) у загальних (ЗСА), зовнішніх (ЗоСА), внутрішніх сонних (ВСА) і хребетних артеріях (ХА) у сегментах V2.

Результати. Екстравазальна компресія хребетних артерій була значно поширена у пацієнтів з ЦГБ (43,1 %) та М (29,0 %), при цьому гіпоплазія ХА у цих групах спостерігалася однаково часто. При всіх видах головного болю відзначалося зниження швидкісних показників і підвищення значень RI у ХА. У пацієнтів з мігренню з ауурою (МА) переважали екстравазальна компресія та гіпоплазія ХА, показники Vs у цій групі були значно знижені. Ознаки екстравазальної компресії та пов'язане з цим зниження гемодинаміки ХА спостерігалися при всіх варіантах ГБН. Також ознаки екстравазальної компресії ХА виявлялися у значної

частини пацієнтів з ЦГБ, зокрема при цервікокраніалгії (ЦКА) та синдромі Барре-Л'єу (СБЛ). При СБЛ переважали ознаки патологічної звивистості та гіпоплазії ХА. Швидкісні показники в екстракраніальних сегментах ХА були знижені у пацієнтів з ЦКА та СБЛ, при цьому спостерігалось достовірне підвищення значень RI у групі СБЛ ($0,87 \pm 0,05$; КГ – $0,65 \pm 0,06$; $p < 0,05$).

Висновки

1. Для пацієнтів з М характерна наявність екстравазальних компресій та зниження Vs у ХА.
2. У групі пацієнтів з МА гіпоплазія ХА зустрічалася частіше, ніж при М без аури.
3. У пацієнтів із ГБН спостерігається тенденція до зниження швидкісних показників в екстракраніальних сегментах ХА.
4. У пацієнтів з ЦГБ відзначалася наявність екстравазальних компресій ХА.
5. Звивистість і гіпоплазія ХА в поєднанні з підвищенням показників RI були характерні для пацієнтів із СБЛ.

Ключові слова: магістральні артерії голови, церебральна гемодинаміка, доплерографія, мігрень, головний біль напруги, синдром Барре-Л'єу.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 06.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2025

Dmytro A. Makivchuk, MD, PhD Fellow, Junior Research Associate, Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, <https://orcid.org/0000-0002-5894-6355>

Yurii M. Hupalo, MD, PhD, vascular surgeon, Senior researcher at the department of minimally invasive surgery, <https://orcid.org/0000-0002-4856-1398>

State Institution of Science «Center of Innovative Healthcare Technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Comparative Analysis of the Treatment of Patients with Lower Limb Artery Thrombosis and Outflow Artery Injury Using Recombinant Tissue Plasminogen Activator as a Thrombolytic Agent

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) in the treatment of patients with lower limb arterial thrombosis and outflow artery injury, and to conduct a comparative analysis of treatment following catheter-directed thrombolysis (CDT).

Materials and Methods. The study analyzed the treatment outcomes of 64 patients who underwent CDT using rtPA. During the postoperative period and at the outpatient stage of treatment, patients received anti-coagulant therapy according to the VOYAGER PAD protocol and underwent regular duplex ultrasound (DUS) vascular monitoring.

Results. Most patients demonstrated marked regression of ischemia, reduction of pain syndrome, and absence of critical hemorrhagic complications. Limb preservation was achieved in 93.3 % of patients within 2 months after CDT. The use of CDT allowed achieving a high rate of revascularization and reduced the risk of recurrent thrombosis.

Conclusions. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is an effective thrombolytic agent for CDT in the treatment of patients with acute lower limb arterial thrombosis (ALLAT) and concomitant outflow artery injury. The results of this study suggest that endovascular methods with additional angiographic control of distal blood flow are a recommended treatment option for patients with ALLAT and run-off arterial lesions. These methods demonstrated a high success rate in revascularizing the affected arteries and improving the degree of lower-limb ischemia, as evidenced by regression according to the Rutherford classification. The combination of CDT with secondary angioplasty proved beneficial in certain patients with hemodynamically significant steno-occlusions that may have contributed to run-off arterial thrombosis.

Keywords: limb survival, anticoagulant therapy, myocardial infarction (MI), arterial hypertension, revascularization.

Introduction. Acute lower limb ischemia (ALLI) is a pathological condition that occurs as a result of a sudden disruption of tissue perfusion, commonly caused by thrombosis or arterial embolism. ALLI is characterized by rapid onset and progression to critical ischemia, posing a significant risk of limb loss if timely treatment is not undertaken.

Particular clinical importance is associated with lesions of the outflow arteries, such as thrombotic occlusion of the popliteal and tibioperoneal arterial segments. In such cases, symptoms may be more isolated and pronounced, and collateral compensation is insufficient. Consequently, when restoring proximal blood

flow, incomplete distal revascularization can result in rethrombosis of the reconstructed segment and irreversible necrotic changes in the limb. The threat to limb viability affects overall survival, particularly in patients with comorbidities. Without proper treatment, ALLI can progress within the first two weeks [1,2], with mortality among such patients reaching 15-20 %. High mortality is linked not only to ischemic limb damage, but also to severe concomitant pathologies, in particular cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as reperfusion tissue injury.

Catheter-directed thrombolysis (CDT) is one of the methods for treating patients with ALLI caused by acute lower limb arterial thrombosis (ALLAT). According to the literature [3], CDT is an effective method that reduces both amputation and mortality rates. CDT can be performed using various thrombolytic agents, including

streptokinase, urokinase, and recombinant tissue plasminogen activator (rtPA).

However, in Ukraine, only alteplase (rtPA) is currently available, and its use is subject to certain limitations.

Therefore, the treatment of ALLI should include not only local thrombus removal but also a comprehensive systemic approach aimed at correcting hemodynamic disturbances, preventing thrombotic complications, and reducing the risk of recurrence [4].

Aim. The study aims to compare the efficacy of CDT with rtPA in patients with ALLI caused by ALLAT.

Materials and Methods. Between February 2020 and May 2025, 82 patients with ALLAT and outflow artery disease were examined. All patients reported the onset of symptoms within 0-14 days prior to examination. The cases were accompanied by clinical manifestations of ALLI, including pain at rest and during ambulation, pallor and swelling of the affected lower limb, and cyanosis of the foot and lower leg.

Exclusion criteria were: presence of ankle or knee contractures, a history of intracranial hemorrhage within the previous 2 months, recent open surgery (within the last 30 days), or an active source of bleeding. Patients with aneurysmal arterial lesions, including popliteal artery aneurysm thrombosis, and patients who underwent non-rtPA-based CDT were also excluded from the study.

A total of 64 patients with grades IIA–IIB ALLI, according to the Rutherford classification, were included in the study: grade II-A – 32 patients (50%) and grade II-B – 32 patients (50 %).

Among the patients, there were 20 female patients (31.2 %) and 44 male patients (68.8 %). The average age of the patients was 63 ± 11 years. Comorbidities were as follows: type II diabetes mellitus in 17 patients (26.6 %), arterial hypertension in 37 patients (57.8 %), atrial fibrillation in 16 patients (25 %), and rheumatic disease in 2 patients (3.1 %).

All patients underwent duplex ultrasound (DUS) of the lower limb arteries. According to DUS results, thrombotic occlusion involving the femoropopliteal and below-the-knee (BTK) arterial segments with associated run-off artery injury (absence of blood flow in the tibial and pedal arteries) was detected. Thrombotic occlusion of the BTK arterial segments with run-off arterial lesions was also diagnosed.

During hospitalization and treatment planning for ALLAT, a standard patient examination protocol was followed, which included performing DUS using Mindray M5 and Samsung Medison R3 ultrasound systems. To assess blood flow velocity and type, a linear ultrasound probe with a variable frequency range of 9–15 MHz was used. Diagnostic angiography and endovascular interventions were performed using the Philips Alura F920 angiographic system.

During diagnostic arteriography, the level of thrombotic occlusion, the presence and characteristics of collateral compensation, and the visualization of outflow

arteries were determined. A 6F introducer was inserted according to the Seldinger method during angiography.

All patients underwent CDT after diagnostic arteriography and confirmation of ALLAT with run-off artery lesions.

In this study, recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) was used for thrombolysis according to the following protocol: an initial bolus infusion of 10 mg intraprocedurally over the first 15 minutes, followed by continuous infusion of 10 mg/h for 4 hours. Additionally, heparin infusion was administered intraarterially at a rate of 1000 U/h for 12 hours. During bolus administration, patients' vital signs were monitored and standard anesthesia monitoring parameters were recorded.

During thrombolytic therapy and subsequent heparin infusion, the following procedures were performed: continuous monitoring of vital signs, along with assessment of hemostasis at the puncture site. Ultrasound evaluation was carried out to assess the presence and characteristics of blood flow in the run-off arteries, combined with clinical assessment every 30 minutes.

The study complied with the requirements of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles of medical research involving human subjects, and the current regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine. All patients provided informed voluntary consent to participate in the study. The study protocol was approved by the ethics committee.

Statistical analysis and data visualization were performed using IBM SPSS Statistics v.27.0 (Armonk, NY, USA), MedCalc v.23.3.4 (MedCalc Software Ltd., Belgium), EZR v.1.68, and RStudio v.2025.05.1+513 for R v.4.5.1. The frequency of qualitative nominal variables (absolute and relative [%]) in two independent samples was compared using the Fisher exact test. In more than two independent groups, if a statistically significant difference was observed according to the χ^2 test, pairwise comparisons of qualitative nominal variables were performed using the Fisher exact test with Bonferroni correction. Quantitative assessment of the clinical effect was conducted using the relative risk (RR) indicator, with 95 % confidence intervals (CI) calculated via the combined exact binomial test (melded binomial test). In related (dependent) samples, the frequency of qualitative nominal features was compared using McNemar's test. The severity of ALLI (Rutherford grade [an ordinal qualitative measure]) in related samples was compared using the Wilcoxon T-test. The results of the comparison included the difference in medians, determined by the Hodges-Lehmann method (ΔMeHL) with 95 % CI. For all statistical tests, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$ (with Bonferroni correction).

ALLAT with run-off artery lesions occurring in stenocclusive diseases of the lower-limb arteries was diagnosed in 17 patients (48.6 %). Patients with ALLAT and run-off artery lesions due to thromboangiitis obliterans

numbered 4 (11.4 %). ALLAT with run-off artery lesions caused by thromboembolism was observed in 9 patients (25.7 %). Additionally, this study included 5 patients (14.3 %) with ALLAT and run-off artery lesions occurring during intraprocedural PTA.

Fifty-four patients (84.4 %) were hospitalized for the first time with ALLI, while 10 patients (15.6 %) were re-admitted. The distribution of ischemia severity according to the Rutherford classification was as follows: IIa – 34 patients (53.1 %) and IIb – 30 patients (46.9 %).

Results. Open surgical interventions (without additional intraoperative CT control) were performed in 17 patients (26.6 %), while endovascular interventions were performed in 47 patients (73.4 %).

Treatment outcomes were evaluated within 2 months, before the transition of ischemia to a chronic threatening stage. The analysis of endpoints included rethrombosis, occurrence of amputation, and limb preservation in the two intervention groups (Table 1).

Table 1

Comparative results of endovascular and open interventions

Endpoints	Endovascular interventions N=47	Open interventions N=17	P ₂
Rethrombosis, n (%)	13 (27.7)	10 (58.8)	0.037
Amputation, n (%)	4 (8.5)	6 (35.3)	
Limb preservation, n (%)	43 (91.5)	11 (64.7)	0.017

In patients who underwent open surgical interventions without intraoperative angiographic control, the

risk of rethrombosis was higher – RR of 2.127 (95 % CI 1.007-4.225) (p=0.048).

The risk of amputation in the open surgical intervention group, compared to endovascular, was – RR 4.147 (95 % CI 1.103-17.672) (p=0.034).

Among the endovascular interventions, 43 procedures were CDT or CDT supplemented with using rtPA. The results were analyzed according the subgroup of patients who underwent CDT (Figure 1).

CDT was performed as a monomethod in 17 patients (26.6 %), CDT supplemented with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in 17 patients (26.6 %) and thrombotic mass canalization (balloon predilatation of the thromboocclusive site) combined with CDT in 9 patients (14 %), additionally, in 5 (7.8 %) cases thrombosis with run-off arteries lesion occurred intraprocedural during PTA.

An analysis of the surgical techniques used and the respective combinations of CDT was performed (Figure 2).

When comparing the frequency of rethrombosis, it was found that patients who underwent CDT followed by additional PTA of causal stenoses and occlusions, had a lower level of the following rethrombosis (Table 2).

In patients who underwent thrombotic mass canalization (PTA of thromboocclusive sites) combined with CDT, no significant reduction in the rate of rethrombosis was observed (Table 3).

Analysis of amputations frequency in the CDT group supplemented with PTA showed a statistically non-significant trend towards a reduced risk (Table 4).

However, in the group undergoing thrombotic mass drainage supplemented with CDT, no statistically significant difference was observed compared with the other intervention groups (Table 5).

Data on the dynamics of the ALLI severity in 42 patients who underwent CDT are presented in Figure 3.

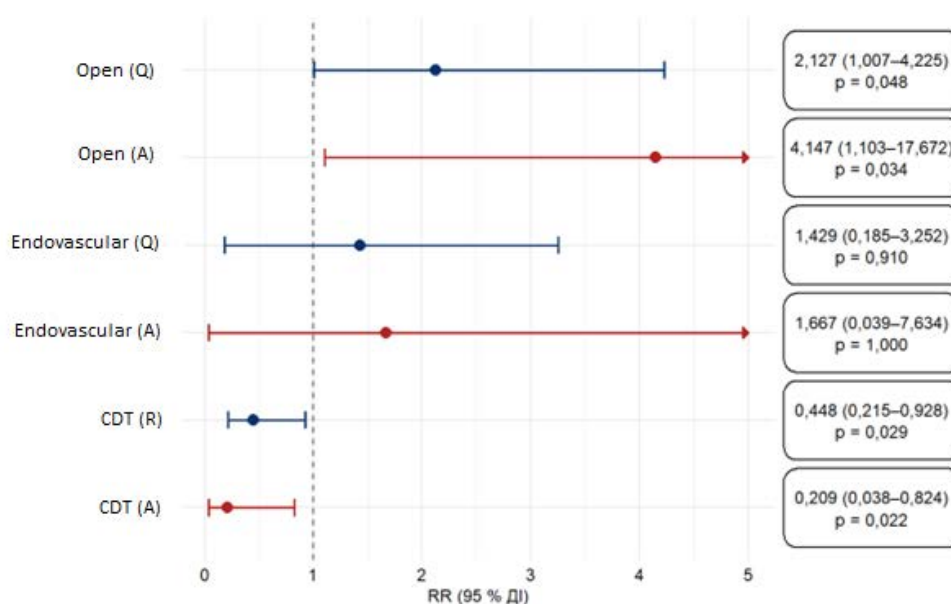


Figure 1. Risk ratio Forest graph of open, endovascular interventions and CDT

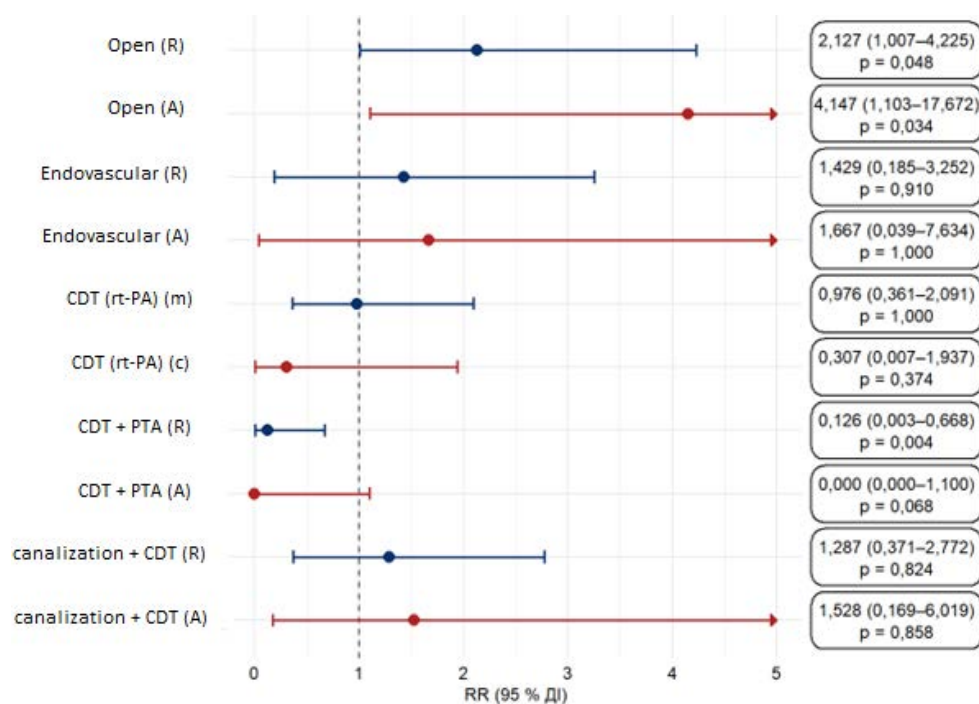


Figure 2. Risk ratio Forest graph of open, endovascular interventions, CDT, CDT combined with PTA, thrombotic mass canalization combined with CDT

Table 2

CDT combined with PTA rethrombosis risk ratio compared other interventions

Indicators	Other interventions N=47	CDT+PTA N=17	p ₂	RR (95 % CI)	p ₃
Rethrombosis N'=23	22	1	0,003	0,126	0,004
Segment functioning N'=41	25	16		(0,003-0,668)	

Table 3

Thrombotic mass canalization combined with CDT rethrombosis risk ratio compared other interventions

Indicators	Other interventions N=55	Canalization + CDT N=9	p ₂	RR (95 % CI)	p ₃
Rethrombosis N'=23	19	4	0,711	1,287	0,824
Segment functioning N'=41	36	5		(0,371-2,772)	

Table 4

CDT combined with PTA amputation risk ratio compared to other interventions

Indicators	Other interventions N=47	CDT+PTA N=17	p ₂	RR (95 % CI)	p ₃
Amputation N'=10	10	0	0,051	0 (0-1,100)	0,068
Limb preservation N'=54	37	17			

Table 5

Thrombotic mass canalization combined with CDT amputation risk ratio compared other interventions

Indicators	Other interventions N=55	Canalization + CDT N=9	p ₂	RR (95 % CI)	p ₃
Amputation N'=10	8	2	0,622	1,528	0,858
Limb preservation N'=54	47	7		(0,169-6,019)	

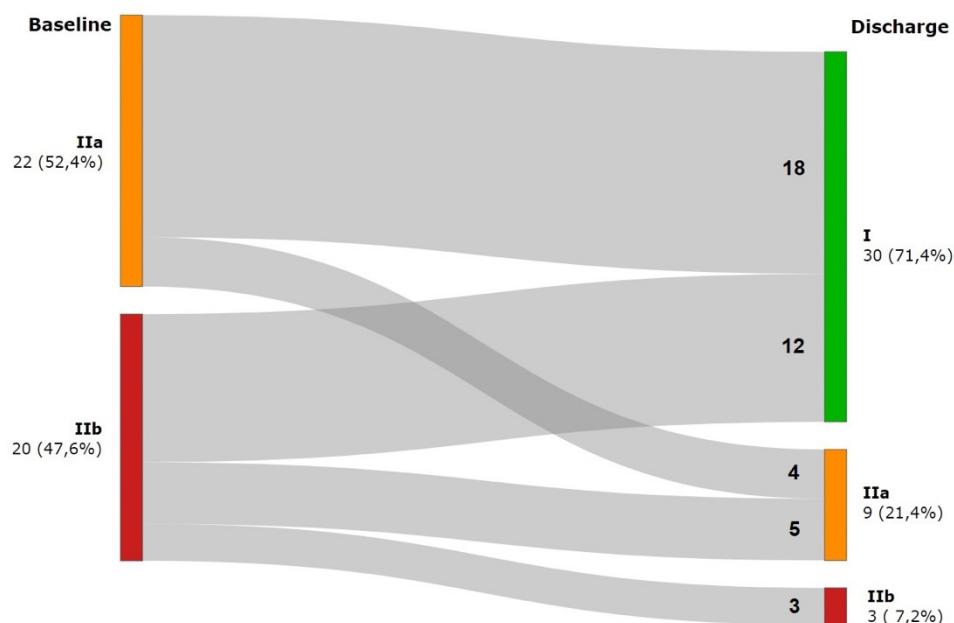


Figure 3. Dynamics of ALLI severity from baseline to discharge (Sankey diagram)

The nodes represent the absolute number (n) and relative proportion (%) of patients with the corresponding Rutherford class at baseline and at discharge. The thickness of the “flows” corresponds to the number of patients transitioning between severity classes during treatment, with annotations indicating the corresponding “flow”.

In the post-procedural period, the frequency of patients in Rutherford class IIa decreased from 52.4 % at baseline to 21.4 % ($p=0.011$), and in class IIb from 47.6 % to 7.2 % ($p<0.001$), with transitions to class I observed in 18 and 12 cases, respectively. Overall, 30 patients (71.4 %) had symptoms corresponding to Rutherford class I at the end of the inpatient period.

In general, treatment was associated with regression of ALLI by, on average, one Rutherford class ($\Delta\text{MeHL: } -1$ [95% CI: $-1.5...-1$]; $p<0.001$), observed in more than half of the cases ($n=23$ [54.8 %]). At the same time, in 12 patients (28.6 %), a more pronounced improvement was noted, with a decrease in the severity of clinical manifestations by two Rutherford classes compared to the initial state (transition from class IIb to I). In 7 cases (16.7 %), no clinically significant transition was observed at discharge, indicating either ineffectiveness of the revascularization performed or the occurrence of rethrombosis.

Discussion. The results demonstrated promising outcomes, with a high rate of successful revascularization and regression of ALI. Most patients experienced an improvement of one to two stages according to the Rutherford classification, indicating a favourable response to the CDT intervention.

The CDT procedure was performed using rtPA as the thrombolytic agent, administered via a volumetric infusion pump. Most patients reported reduced pain, and no major bleeding complications occurred during the pro-

cedure, indicating that CDT is both safe and effective for restoring blood flow in patients with ALI.

Despite the high overall success rate of CDT, this case emphasizes the need for careful patient selection and ongoing monitoring to identify patients who may require alternative treatment approaches.

In some cases, follow-up arteriography and angioplasty were performed to address steno-occlusive lesions, further improving the outcomes of the intervention. This combination of CDT with secondary angioplasty demonstrated superior results compared with intraoperative intraarterial thrombolysis [5,6].

Long-term outcomes in the CDT patient group were relatively favourable, particularly for patients undergoing secondary angioplasty, compared with those receiving CDT alone in the short term [7,8,9].

Due to the catheter-directed scheme of thrombolytic therapy at the indicated severity, no critical haemorrhagic complications were observed. Other studies of CDT similarly report a low risk of major bleeding events [10–15].

Conclusions

1. The results of this study suggest that endovascular methods with additional angiographic control of distal blood flow are a recommended treatment option for patients with ALLAT and run-off arterial lesions. These methods demonstrated a high success rate in revascularizing the affected arteries and improving the degree of lower-limb ischemia, as evidenced by regression according to the Rutherford classification.
2. The combination of CDT with secondary angioplasty proved beneficial in certain patients with hemodynamically significant steno-occlusions that may have contributed to run-off arterial thrombosis.

3. Long-term follow-up and anticoagulant therapy were crucial in maintaining the efficacy of CDT and preventing recurrent thrombosis in most patients.

In summary, CDT is a valuable and effective treatment option for patients with acute lower limb arterial thrombosis and ALI, offering the potential for successful revascularization and improved clinical outcomes.

Список використаної літератури

References

1. Luan TMB, Bang HT, Tan NM, et al. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis in the treatment of acute thrombosis of below-the-knee arteries. *Radiol Case Rep.* 2021;16(8):2086–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.012>
2. Ahmed A, Naeem N, Jain A, Arora S, Elgendy IY. Acute Limb Ischemia Interventions. *Interv Cardiol Clin.* 2025;14(2):273–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2024.11.012>
3. Theodoridis PG, Davos CH, Dodos I, et al. Thrombolysis in acute lower limb ischemia: Review of the current literature. *Ann Vasc Surg.* 2018;52:255–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.02.030>
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(Suppl S):S5–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
5. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: Impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety. *Circulation.* 2020;142(23):2219–30. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465>
6. Dragas M, Zlatanovic P, Koncar I, et al. Effect of intra-operative intra-arterial thrombolysis on long term clinical outcomes in patients with acute popliteal artery aneurysm thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(2):255–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.10.013>
7. Hupalo YM, Makivchuk DA. Catheter directed thrombolysis in acute limb ischemia patients: A single center's experience. *Wiad Lek.* 2023;76(10):2156–60. Available from: <https://doi.org/10.36740/WLek202310104>
8. Cheng SC, Wang Z, Cao XS, Zhang YZ, Wang XC, Han XQ. Clinical efficacy of simultaneous versus staged stent implantation after percutaneous mechanical thrombectomy in IVCS patients with acute IFDVT. *Saudi Med J.* 2025;46(7):836–40. Available from: <https://doi.org/10.15537/smj.2025.46.7.20240859>
9. Makivchuk DA, Hupalo YM, Didenko SM. Analysis of the outcomes of catheter-directed thrombolysis in patients with lower limb arterial thrombosis involving outflow arteries. *Clin Prev Med.* 2025;(3):76–83. Available from: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2025.10>
10. Zatykó DZ, Pomozi E, Pataki Á, Szeberin Z. Akut, kritikus alsó végtagi ischaemia kezelése katéteres thrombolysissal [Catheter-directed thrombolysis in acute critical limb ischemia]. *Orv Hetil.* 2022;163(11):424–30. Available from: <https://doi.org/10.1556/650.2022.32376>
11. Poorthuis MHE, Brand EC, Hazenberg CEVB, et al. Plasma fibrinogen level as a potential predictor of hemorrhagic complications after catheter-directed thrombolysis for peripheral arterial occlusions. *J Vasc Surg.* 2017;65(5):1519–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.11.025>
12. Johnson LD, Cole JC, Erdman MJ, Boppana LKT, Najjar N, Shald EA, et al. Safety and efficacy of thrombolytic interventions in the treatment of intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2025;36(6):253–60. Available from: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001375>
13. Lakhter V, Bichard C, Ouriel K, Firth B, Rali P, Bashir R. Safety and Feasibility of On-the-Table Pharmacomechanical Lysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The RESCUE-II Study. *JACC Adv.* 2025;4(6 Pt 1):101789. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101789>
14. Tao M, Zhang XH, Yan LW, Mo DC, He RX, Wang T, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol.* 2025;272(5):334. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13081-5>
15. Xie G, Jiang G, Huang L, Sun S, Li X, Wu B, et al. Asparagine Endopeptidase Inhibition Attenuates Tissue Plasminogen Activator-Induced Brain Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2025;31(3):e70345. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.70345>

Порівняльний аналіз лікування пацієнтів із тромбозом артерій нижньої кінцівки з ураженням артерій відтоку, із використанням рекомбінантного активатора тканинного плазміногену як тромболітичного агента

Маківчук Д. А., Гупало Ю. М.

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме

Мета. Оцінити ефективність рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rtPA) у лікуванні пацієнтів з тромбозом артерій нижніх кінцівок та ураженням артерій відтоку, а також провести порівняльний аналіз лікування після катетер-спрямованої тромболітичної терапії (КСТТ).

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано результати лікування 64 пацієнтів, яким було проведено КСТТ із застосуванням rtPA. У післяопераційний період та на амбулаторному етапі пацієнти отримували антикоагулянтну терапію згідно з протоколом VOYAGER PAD та проходили регулярний дуплексний ультразвуковий сканування (УЗДС) для судинного моніторингу.

Результати. У більшості пацієнтів спостерігалася значна регресія ішемії, зменшення больового синдрому та відсутність критичних геморагічних ускладнень. Збереження кінцівки було досягнуто у 93,3% пацієнтів протягом 2 місяців після КСТТ. Використання КСТТ дозволило досягти високої частоти реваскуляризації та знизити ризик повторного тромбозу.

Висновки. Рекombінантний тканинний активатор плазміногену (rtPA) є ефективним тромболітичним засобом для КСТТ при лікуванні пацієнтів з гострим тромбозом артерій нижніх кінцівок (ТАНК) та ураженням артерій відтоку. Результати дослідження свідчать, що ендоваскулярні методи з додатковим ангіографічним контролем дистального кровотоку є рекомендованим варіантом лікування пацієнтів із ТАНК та ураженням артерій відтоку. Ці методи продемонстрували високий рівень успішної реваскуляризації уражених артерій та зниження ступеня ішемії нижніх кінцівок, що підтверджується регресією за класифікацією Рутерфорда. Поєднання КСТТ із вторинною ангіопластиком виявилось корисним у деяких пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами або оклюзіями, які могли спричиняти висхідний тромбоз.

Ключові слова: збереження кінцівки, антикоагулянтна терапія, інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія, реваскуляризація.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 01.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 01.09 2025

Прийнято до друку / Accepted: 03.09.2025

Мирона В. С., лікар-анестезіолог, аспірант відділу малоінвазивної хірургії, <https://orcid.org/0009-0000-5941-9344>

Черній В. І., член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії, <https://orcid.org/0000-0001-9885-9148>

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Регіонарні методи знеболення під ультразвуковою навігацією при ендовенозній лазерній абляції та мініфлебектомії

Резюме

Порівняльна ефективність комбінації блокади n. femoralis та n. ischiadicus fossa poplitea із блокадою n. femoralis та n. saphenus під ультразвуковим контролем при ендовенозних лазерних абляціях та мініфлебектоміях.

Мета. Провести комплексне порівняння двох методів регіонарної анестезії щодо їх ефективності, безпеки та клінічної доцільності при малоінвазивному лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок.

Матеріали та методи. У проспективному рандомізованому дослідженні взяли участь 50 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: група А (n. femoralis та n. ischiadicus fossa poplitea, n=25) та група Б (n. femoralis та n. saphenus, n=25). Усі втручання виконувалися під ультразвуковим контролем з використанням 1 % – 15 мл розчину лідокаїну на кожну блокаду (30 мл сумарно). Оцінювалися інтраопераційний біль (за шкалою VAS), гемодинаміка, тривалість моторного блоку, динаміка рівня кортизолу у періопераційному періоді.

Результати. Група А продемонструвала достовірно довшу тривалість моторного блоку – 300,0 хв (180,0) та краще знеболення задньої поверхні гомілки. Однак група Б відзначилася меншою тривалістю моторного блоку – 220,0 хв (200,0–240,0). Рівень інтраопераційного болю (VAS) не мав достовірних відмінностей між групами. Проте з метою досягнення адекватного рівня знеболення знадобилося додаткове введення пацієнтам групи Б фентанілу у більшій кількості порівняно з групою А.

Висновки. Обидва методи є ефективними та безпечними варіантами анестезії при ЕВЛА та мініфлебектомії. Блокада n. femoralis та n. saphenus є оптимальним вибором для рутинних втручань завдяки технічній простоті та швидкості виконання. Блокада n. femoralis та n. ischiadicus fossa poplitea рекомендована при складних випадках, що вимагають тривалої аналгезії. Ультразвуковий контроль забезпечує високий рівень безпеки обох методик.

Ключові слова: регіонарна анестезія, ендовенозна лазерна абляція, мініфлебектомія, блокада стегнового нерва, блокада сідничного нерва, блокада підшкірного нерва, ультразвуковий контроль.

Вступ. Варикозна хвороба нижніх кінцівок є однією з найпоширеніших судинних патологій, яка суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Сучасна флебологія пропонує низку мініінвазивних методів лікування, серед яких ендовенозна лазерна абляція (ЕВЛА) та мініфлебектомія займають провідне місце. Ці методи дозволяють ефективно усунути патологічно змінені вени з мінімальним ризиком ускладнень, коротким періодом реабілітації та високою естетичною результативністю [1]. Дана патологія ефективно оперується в умовах амбулаторної хірургії. Крім того, всю процедуру можна проводити

під місцевою (тумесцентною) анестезією в амбулаторних умовах [2,3].

Однак успішне проведення цих процедур неможливе без ефективного знеболення, яке забезпечує комфорт пацієнта та сприяє якісному виконанню операції. Тумесцентна анестезія при виконанні ЕВЛА та мініфлебектомії є недостатньою. У сучасній хірургії та анестезіології важливе місце займають методи регіонарної анестезії під ультразвуковою навігацією, які дозволяють забезпечити ефективне знеболення під час оперативних втручань на нижніх кінцівках. Особливу увагу привертають блокади стегнового (n. femoralis), сідничного (n. ischiadicus) та підшкірного (n. saphenus) нервів під ультразвуковим контролем, які широко використовуються при таких процедурах, як ЕВЛА та мініфлебектомія [4,5,6].

Ці методи дозволяють мінімізувати використання загальної анестезії, знизити ризик ускладнень, пов'язаних із загальною та спінальною анестезією, та прискорити відновлення пацієнтів. Порівняння ефективності блокади стегнового (n. femoralis) та сідничного нерва в підколінній ямці (n. ischiadicus fossa poplitea) з блокадою стегнового (n. femoralis) та підшкірного (n. saphenus) нервів при ЕВЛА та мініфлебектомії є актуальним питанням у сучасній медичній практиці [7,8]. Дослідження показують, що вибір методики анестезії може суттєво впливати на якість знеболення, тривалість процедури та комфорт пацієнта.

Знеболення під час ЕВЛА та мініфлебектомії є ключовим аспектом, який впливає не лише на перебіг процедури, але й на загальну задоволеність пацієнта. Традиційні методи анестезії, такі як місцева інфільтраційна анестезія, часто виявляються недостатньо ефективними для контролю болю, особливо при великих або тривалих втручаннях. У зв'язку з цим регіонарні методи анестезії під ультразвуковим контролем (УЗ-контроль) [9,10] можуть стати золотим стандартом у флебологічній практиці. Вони забезпечують точне введення анестетика, завдяки ультразвуковій навігації мінімізують ризик ускладнень та забезпечують тривале й глибоке знеболення.

Використання УЗ-контролю дозволяє лікарям візуалізувати нерви, судини та навколишні структури, що значно підвищує точність і безпеку процедури [9,10]. Це особливо важливо при проведенні ЕВЛА та мініфлебектомії, де необхідно забезпечити знеболення в зонах із високою іннервацією та чутливістю. Крім того, регіонарна анестезія дозволяє зменшити кількість системних анестетиків, що особливо важливо для пацієнтів із супутньою патологією, такою як серцево-судинні захворювання або ниркова недостатність [5,6,7,8].

На сьогоднішній день існує кілька регіонарних методів знеболення, які активно використовуються під час ЕВЛА та мініфлебектомії. Серед них найбільш поширеними є блокада стегнового (n. femoralis), сідничного (n. ischiadicus) та підшкірного (n. saphenus) нервів, а також тумесцентна анестезія. Кожен із цих

методів має свої переваги та обмеження, що робить важливим індивідуальний підхід до вибору методу анестезії для кожного пацієнта [5,6,7,8].

Мета. Порівняти комбінацію, ефективність та безпеку блокади стегнового (n. femoralis (рисунк 1)) та сідничного нерва в підколінній ямці (n. ischiadicus fossa poplitea (рисунк 2)) з блокадою стегнового (n. femoralis) та підшкірного (n. saphenus (рисунк 3)) нервів при ЕВЛА та мініфлебектомії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів, які рандомно (методом сліпих конвертів) були розподілені на дві групи: Група А (n=25): блокада n. femoralis та n. ischiadicus fossa poplitea; Група Б (n=25): блокада n. femoralis та n. saphenus.

Критерії включення: пацієнти із хронічною венозною недостатністю, які потребують ЕВЛА та мініфлебектомії однієї кінцівки. Вік: група А – 47,00 (36,0–59,0); група Б – 52 (39,0–66,0). Вага: група А – 85,1±18,06; група Б – 79,4±11,93. Стать: група А – 10/15 (Ч/Ж), група Б – 11/14 (Ч/Ж). Відсутність алергії на місцеві анестетики. Критерії виключення: важка декомпенсована супутня патологія, інфекція в зоні проведення блокади, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Статистичну обробку даних проведено з використанням програмного забезпечення StatPlus (версія 7.0, AnalystSoft Inc., США). Для оцінки відповідності розподілу даних нормальному закону застосовано критерій Шапіро–Уїлка. За умови відповідності варіаційних рядів нормальному розподілу для порівняння середніх значень використовували односторонній дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) із пост-хок тестом за методом Бонферроні. У випадках, коли розподіл даних не відповідав нормальному, для аналізу міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна–Уїтні.

Дані в таблицях і графіках подано у форматі $M \pm SD$ (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення) у разі нормального розподілу або у вигляді Me [Q1–Q3] (медіана та міжквартильний розподіл) при відхиленні від нормального розподілу. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні $p < 0,05$.

Алгоритм проведення регіонарної анестезії під УЗ-контролем при ендовенозній лазерній абляції

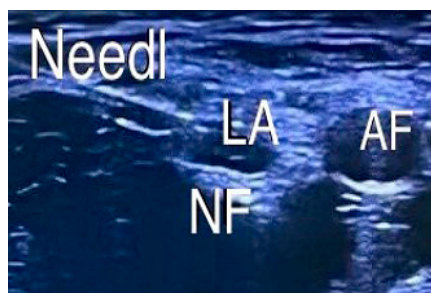


Рисунок 1. LA – місцевий анестетик, NF – стегновий нерв, AF – стегнова артерія, NEEDL – голка

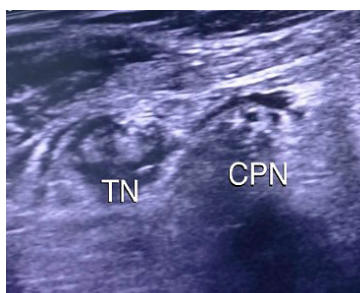


Рисунок 2. TN – великогомілковий нерв, CPN – заг. малогомілковий нерв



Рисунок 3. SN – підшкірний нерв, FA – стегнова артерія

та мініфлебектомії: премедикація – пантопрозол 40 мг в/в, ондасетрон 8 мг в/в, декскетопрофен 50 мг в/в. Група А: блокада стегнового (n. femoralis) та сідничного нерва в підколінній ямці (n. ischiadicus fossa poplitea). Виконувалася під ультразвуковим контролем з використанням 30 мл 1 % розчину лідокаїну (15 мл 1 % лідокаїну для блокади n. femoralis та 15 мл 1 % розчину лідокаїну для блокади n. ischiadicus fossa poplitea). Група Б: блокада стегнового (n. femoralis) та підшкірного нервів (n. saphenus). Виконувалася під ультразвуковим контролем з використанням 30 мл 1 % розчину лідокаїну (15 мл 1 % розчину лідокаїну для блокади n. femoralis та 15 мл 1 % розчину лідокаїну для блокади n. saphenus). Седация – пропофол 1–2 мг/кг/год в/в з метою створення психоемоційного комфорту для пацієнта зі збереженням самостійного дихання та за необхідності вербального контакту із пацієнтом. Інсуфляція зволоженого кисню з коригуванням потоку. Симптоматична корекція показників відносно АТ, ЧСС, SpO₂. Інтраопераційно – інфузія розчину парацетамолу (Інфулган) 1000 мг в/в, фентаніл внутрішньовенно (при рівні болю 5 і вище за ВАШ). Формування подушки, що огортатиме велику підшкірну вену, фізіологічним розчином.

1. Частота серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ). Підвищення ЧСС та АТ може свідчити про недостатню ефективність анестезії та стресову реакцію.
2. Інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Пацієнт оцінює біль за шкалою від 0 (відсутність болю) до 10 (нестерпний біль) – під час процедури та після процедури (через 1, 3, 6, 9 годин) для оцінки потреби у додатковій анальгезії інтраопераційно.
3. Показники стресової реакції: рівень кортизолу в крові імунохемілюмінісцентним методом (венозна кров) – перед початком оперативного втручання, через 1 годину з моменту початку оператив-

ного втручання та через 1 годину по завершенні операції для оцінки стресової реакції організму.

4. Тривалість оперативного втручання та моторного блоку [12].

Результати. Проведене дослідження порівнювало ефективність двох методів блокади нервів для знеболення під час ендовенозної лазерної абляції (ЕВЛА) та мініфлебектомії: блокади n. femoralis та n. ischiadicus fossa poplitea (група А) та блокади n. femoralis та n. saphenus (група Б).

У обох досліджуваних групах гемодинамічні параметри залишалися стабільними протягом усього періоду спостереження, без статистично значущих коливань чи тенденції до змін ($p < 0,05$) (рисунки 4, 5, 6).

Ефективність знеболення (рисунок 7). У групі А спостерігалася більш тривале та стабільне знеболення порівняно з групою Б. Пацієнти групи А повідомляли про меншу інтенсивність болю під час процедури та в ранньому післяопераційному періоді. У групі Б знеболення було менш тривалим і потребувало додаткового введення інтраопераційно анальгетиків у 40 % випадків. Також у групі Б спостерігалися випадки неповного знеболення.

Чотири пацієнти з групи А отримували фентаніл інтраопераційно як додаткове знеболення в сумарній дозі 600 мкг. Відповідно, десять пацієнтів групи Б отримали фентаніл у сумарній дозі 1100 мкг. Пацієнтам групи Б фентаніл вводився у разі поширення варикозних вузлів за межі зони іннервації стегнового (n. femoralis) та підшкірного (n. saphenus) нервів.

Рівень кортизолу (рисунок 8) та глюкози (рисунок 9) статистично між собою не відрізнялися між групами.

Тривалість моторного блоку та оперативного втручання (таблиця 1). У пацієнтів групи А моторний блок у середньому становив 300,0 (180,0) хв, у 2 пацієнтів (8 %) тривалість моторного блоку становила 310 хв. Тривалість моторного блоку є значно вищою (на 40–60 хв) у пацієнтів групи А, оскільки блокують-

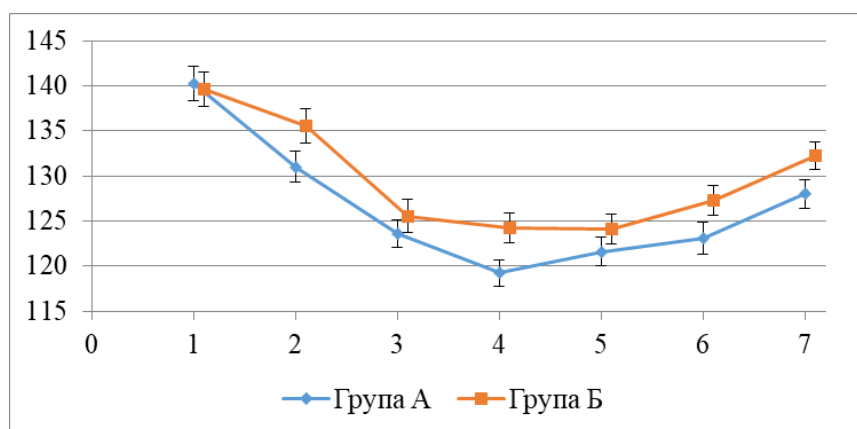


Рисунок 4. Рівень систолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) у хворих групи А і Б

Примітки: 1 – поч. оп.; 2 – 15 хв. оп.; 3 – 45 хв. оп.; 4 – 1 год оп.; 5 – 1 год 30 хв. оп.; 6 – кін. о/п.; 7 – 1 год п/о. * – $p < 0,05$ за критерієм ANOVA.

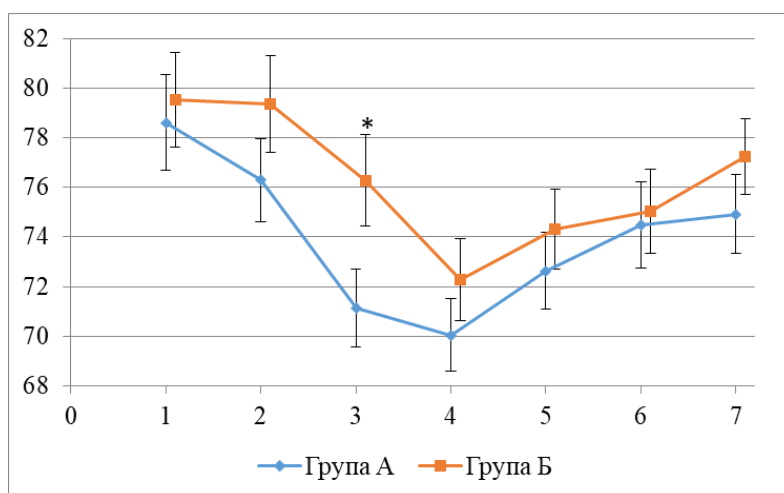


Рисунок 5. Рівень діастолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) у хворих групи А і Б

Примітки: 1 – поч. оп.; 2 – 15 хв. оп.; 3 – 45 хв. оп.; 4 – 1 год оп.; 5 – 1 год 30 хв. оп.; 6 – кін. о/п.; 7 – 1 год п/о. * – $p < 0,05$ за критерієм ANOVA.

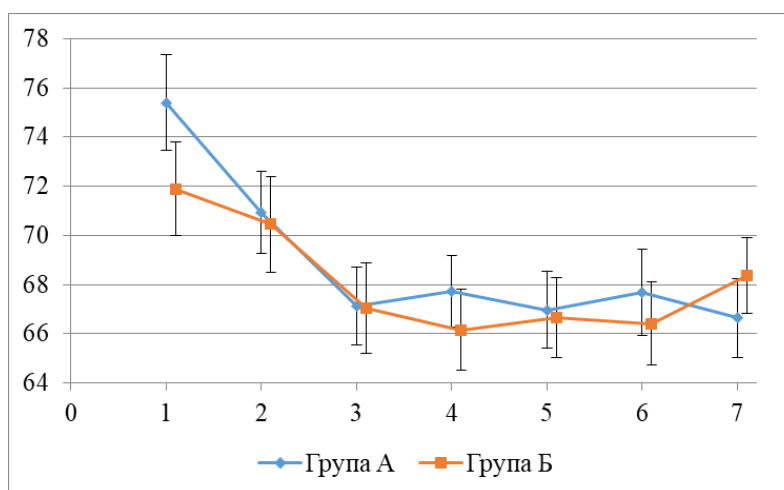


Рисунок 6. Зміни частоти серцевих скорочень (мм рт.ст.) у різні терміни лікування хворих групи А і Б ($M \pm SE$)

Примітки: 1 – поч.; 2 – 15 хв. оп.; 3 – 45 хв. оп.; 4 – 1 год оп.; 5 – 1 год 30 хв. оп.; 6 – кін. о/п.; 7 – 1 год п/о.

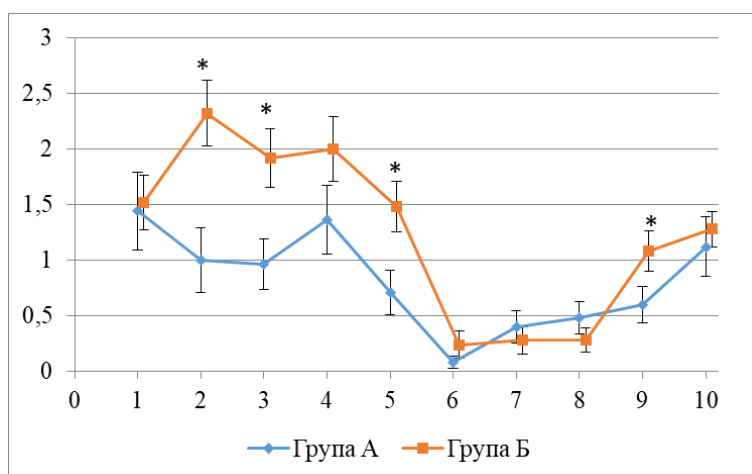


Рисунок 7. Результати оцінки болю хворих групи А і Б за шкалою ВАШ у динаміці дослідження ($M \pm SE$)

Примітки: 1 – розріз; 2 – 15 хв. оп.; 3 – 45 хв. оп.; 4 – 1 год оп.; 5 – 1 год 30 хв. оп.; 6 – кін. оп.; 7 – 1 год п/о; 8 – 3 год п/о; 9 – 6 год п/о; 10 – 9 год п/о. * – $p < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні.

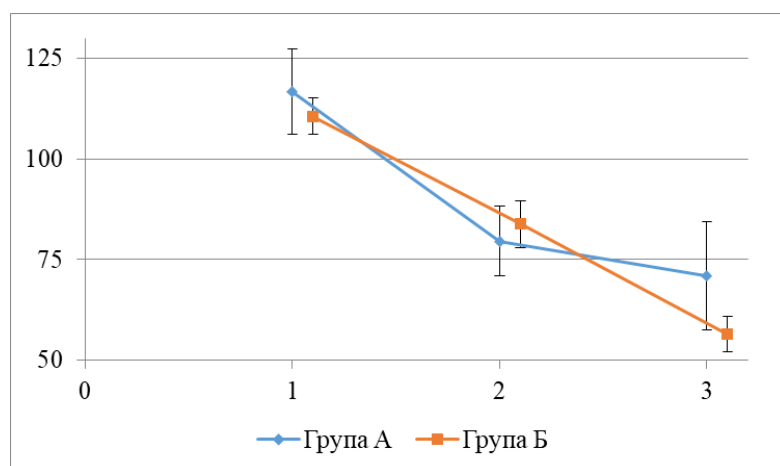


Рисунок 8. Зміни рівня кортизолу у хворих групи А і Б у динаміці дослідження ($M \pm SE$)

Примітки: 1 – опер.; 2 – 1 год оп.; 3 – 1 год п/о.

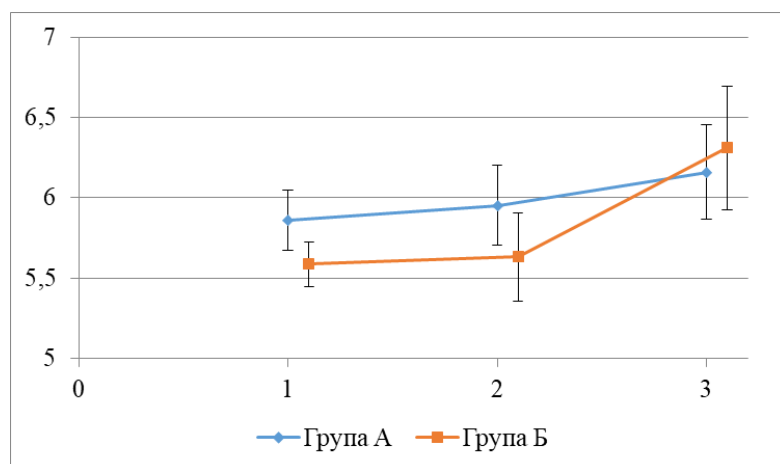


Рисунок 9. Зміни рівня глюкози у хворих групи А і Б у динаміці дослідження ($M \pm SE$)

Примітки: 1 – опер.; 2 – 1 год оп.; 3 – 1 год п/о.

ся моторні нейрони n. femoralis та n. ischiadicus – двох найбільших периферичних нервів людського організму. Відповідно, тривалість моторного блоку у пацієнтів групи Б є коротшою і становить 220,0 (200,0–240,0) хв. Адже блокується лише один нерв, який має у своєму складі моторні нейрони (n. femoralis), тоді як n. saphenus містить тільки чутливі волокна і моторного блоку не викликає.

Дискусія. Ефективність методів. Блокада n. femoralis та n. ischiadicus (fossa poplitea) забезпечує більш глибоке та тривале знеболення, що робить її ідеальним вибором для процедур, які вимагають ви-

сокого рівня анестезії, таких як ЕВЛА, стріпінг, мініфлебектомія. Однак цей метод може бути технічно складнішим і мати більший ризик ускладнень, таких як тимчасова м'язова слабкість та тривалий моторний блок. У нашому дослідженні у 2 пацієнтів (що становило 8 %) спостерігався тривалий моторний блок понад 310 хв [12], оскільки блокуються два нерви, які містять моторні нейрони.

Блокада n. femoralis та n. saphenus є простішою у виконанні, але її ефективність обмежена через неповне знеболення в деяких випадках. Цей метод може бути більш підходящим для менш інвазивних про-

Таблиця 1

Тривалість моторного блоку та оперативного втручання

Показники	Група А (n=25)	Група Б (n=25)	P	Статистичний метод/тест
тривалість операції (хв)	90,0 (85,0–100,0)	100,0 (85,0–100,0)	0,17	Манна-Уїтні
тривалість моторного блоку (хв)	300,0 (180,0)	220,0 (200,0–240,0)	<0,01	Манна-Уїтні

Таблиця 2

Методика оцінки моторного блоку [12]

Назва нерва	Рухи м'язів
n. Femoralis	Розгинання в колінному суглобі m.quadriceps femoris 1 – неможливість розігнути ногу в колінному суглобі 2 – можливість розгинання знижена 3 – пацієнт активно розгинає ногу в колінному суглобі.
n. Isthadicus fossa poplitea	Рухи в гомілково-ступневому суглобі 1 – Неможливість рухів у гомілково-ступневому суглобі. 2 – Рухи в гомілково-ступневому суглобі обмежені. 3 – Активні рухи в гомілково-ступневому суглобі.
n. Tibialis	Розгинання стопи m.Gastrocnemius 1 – неможливість розігнути стопу 2 – розгинання стопи обмежене 3 – розгинання стопи в повному об'ємі
n. Peroneus communis	Згинання стопи m.peroneus longus 1 – неможливість згинання стопи 2 – згинання стопи обмежене 3 – згинання стопи активне

цедур, таких як ЕВЛА, склеротерапія, мініфлебектомія (варикозні вени знаходяться в зоні іннервації n. femoralis та n. saphenus).

Таким чином, блокада нервів залишається важливим інструментом у боротьбі з больовим синдромом та хірургічним стресом, проте не дозволяє повністю відмовитися від наркотичних анагетиків. У цьому контексті (ЕВЛА, мініфлебектомія) ми використовували 1 % лідокаїн, який є оптимальним вибором для анестезії завдяки низці ключових переваг: швидкому початку дії (3–5 хвилин) та відносно короткій тривалості ефекту (4–5 годин) [11], що мінімізує моторний блок. Це особливо важливо, адже пацієнти після ЕВЛА та мініфлебектомії мають бути якнайшвидше активізовані. Ці характеристики роблять його ідеальним для короткочасних втручань, коли важливо забезпечити ефективне знеболення без тривалого обмеження рухової активності пацієнта [11].

Клінічне застосування. Вибір методу блокади залежить від характеру процедури, досвіду лікаря та індивідуальних особливостей пацієнта. Для пацієнтів з високим рівнем тривожності або за необхідності тривалого знеболення рекомендується використовувати блокаду n. femoralis та n. ischiadicus (fossa poplitea). Для коротких процедур або пацієнтів з низьким рівнем болю може бути достатньо блокади n. femoralis та n. saphenus.

Висновки:

1. Блокада (n. femoralis) та (n. ischiadicus fossa poplitea) є більш ефективним методом для забезпечення тривалого та глибокого знеболення під

час ЕВЛА та мініфлебектомії, але вимагає високого рівня майстерності лікаря.

2. Блокада (n. femoralis) та підшкірного (n. saphenus) є простішою альтернативою, але може бути недостатньою для пацієнтів при поширенні варикозних вузлів за межі іннервації n. femoralis та n. saphenus та пацієнтів з високим рівнем болю.
3. блокада нервів – це важливий, але не самодостатній метод, і її застосування не виключає необхідності додаткової інтраопераційної анагезії.
4. Вибір методу анестезії повинен ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, характері процедури та досвіді лікаря.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне подальше проведення досліджень регіональної анестезії під контролем ультразвуку. Перспективним є оптимізація періопераційного знеболення пацієнтів з судинними захворюваннями нижніх кінцівок за рахунок регіонарних методів анестезії під контролем ультразвуку з використання міжфасціальних блоків та блоків нервів.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфліктів інтересів. **Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису**

Інформація про фінансування. Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах науково-дослідної роботи.

Дотримання етичних норм. Автори дотримуються норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, а також Міждисциплінарних норм та регламентуючого положення щодо використання тварин у дослідженнях, тестуваннях та освітніх програмах, які опубліковані відповідним комітетом, який займається дослідженнями на тваринах при Академії наук у м. Нью-Йорк. Надані рукописи роботи стосуються пацієнтів та підготовлені відповідно до етичних норм.

Дане дослідження було проведено відповідно до принципів, викладених у Гельсінській декларації.

Перед початком дослідження всі учасники отримали вичерпну інформацію про мету, методи, можливі ризики та переваги участі. Участь у дослідженні ґрунтувалася на принципі поінформованої згоди, і всі респонденти підписали відповідну форму згоди перед збором даних. Учасники мали право у будь-який момент відмовитися від участі без пояснення причин. У випадку дослідження за участю неповнолітніх або осіб з обмеженою дієздатністю, поінформована згода була отримана від їхніх законних представників.

Відповідно до норм конфіденційності, усі дані були зібрані анонімно та оброблені з дотриманням чинного законодавства щодо захисту персональних даних, включаючи Загальний регламент захисту даних (GDPR), для забезпечення захисту особистої інформації. Уся інформація використовувалася виключно в рамках цього дослідження та була узагальнена для подальшого аналізу результатів

Список використаних джерел

References

1. Reem EM, Ahmed HT, Mohammed AA, Mohamed HA. Comparative study between radiofrequency ablation and endovenous laser ablation in the management of primary great saphenous varicose veins. *J Med Sci Res.* 2013;6(4). Available from: <https://doi.org/10.59199/1537-0918.1011>
2. Shaprynskyi VV, Semenenko NV. Punktsiini miniinvazyvni metody khirurhichnoho likuvannya pervynnoho varykozu poverkhnevyykh ven nyzhnikh kinivok stadii C2–C6s. *Klin Prof Med.* 2023;(23). Available from: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.06)
3. Kakkos SK, Aherne T, Urbanek T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023 Feb;65(2):e1–e54. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.11.014
4. Jogie J, Jogie JA. A comprehensive review on the efficacy of nerve blocks in reducing postoperative anesthetic and analgesic requirements. *Cureus.* 2023 May 4;15(5):e38551. doi: 10.7759/cureus.38552
5. Bellam KPP, Joy B, Sandhyala A, Naiknaware K, Ray B, Vijayakumar. Technique, efficiency and safety of different nerve blocks for analgesia in laser ablation and sclerotherapy for lower limb superficial venous insufficiency – a multicentre experience. *J Clin Diagn Res.* 2016 Nov;10(11):TC13–TC17. doi: 10.7860/JCDR/2016/22897.8874
6. Hurmerinta-Kurkijärvi O, Weselius EM, Halmesmäki K, Vikatmaa P, Vikatmaa L, Venermo M. Femoral nerve blockade during endovenous laser ablation of great saphenous vein decreases pain but does not affect the use of opioids during the procedure. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(5):921–7. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.04.007
7. Sumith SM. Endovenous laser ablation therapy of varicose veins: a comparison between femoral nerve block and local tumescent anaesthesia. *Int J Acad Med Pharm.* 2024;6(2):24–8. doi: 10.47009/jamp.2024.6.2.5
8. Singh N, Banode P, Singh AK. Ultrasound-guided femoral nerve block for pain management in endovenous laser ablation for varicose vein. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ.* 2021;16(2):235–9. doi: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu_418_20
9. Hadzic A. Textbook of regional anesthesia and acute pain management. 1st ed. New York: McGraw-Hill; [Accessed 2025 Jul 17]. Available from: <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2070>
10. Sites BD, et al. Atlas of ultrasound-guided regional anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/atlas-of-ultrasound-guided-regional-anesthesia/gray/978-0-323-50951-0>
11. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012 Summer;59(1):90–101; quiz 101–3. doi: 10.1344/0003-3006-59.1.90
12. Kolomachenko VI. Sensornyi, motornyi i sympatychnyi komponenty blokady poperekovoho splettennia v kombinatsii z blokadoiu sidnychnoho nerva pry operatsiakh na kulshovomu suhlobi. *Travma.* 2013;14(4):33–7. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36819>

Regional Anesthesia Methods Under Ultrasound Guidance for Endovenous Laser Ablation and Miniphlebotomy

Vitalii S. Myrona, Volodymyr I. Cherniy

State Institution of Science «Center for innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Abstract

Comparative effectiveness of the combination of n. femoralis and n. ischiadicus fossa poplitea block with n. femoralis and n. saphenus block under ultrasound control in endovenous laser ablations and mini-phlebotomy.

Aim. To conduct a comprehensive comparison of two regional anesthesia techniques regarding their effectiveness, safety, and clinical feasibility in the minimally invasive treatment of lower extremity varicose veins.

Materials and Methods. A prospective randomized study was conducted involving 50 patients, divided into two groups: Group A (femoral and sciatic nerve block in the popliteal fossa, n = 25) and Group B (femoral and saphenous nerve block, n = 25). All procedures were performed under ultrasound guidance using 300 mg of 1 % lidocaine hydrochloride solution. Intraoperative pain (VAS scale), hemodynamic parameters, duration of motor block, and perioperative cortisol level dynamics were assessed.

Results. Group A demonstrated a significantly longer duration of anesthesia and motor block – 300.0 (180.0) minutes – and provided better analgesia of the posterior lower leg. In contrast, Group B was associated with a shorter duration of motor block – 220.0 (200.0–240.0) minutes. The level of intraoperative pain (VAS) showed no statistically significant differences between the groups. However, to achieve adequate analgesia, patients in Group B required higher doses of fentanyl compared to those in Group A.

Conclusions. Both methods are effective and safe options for anesthesia during EVLA and miniphlebotomy. The combination of femoral and saphenous nerve blocks is optimal for routine procedures due to its technical simplicity and shorter execution time. The combination of femoral and sciatic nerve blocks in the popliteal fossa is recommended for complex cases requiring prolonged analgesia. Ultrasound guidance ensures a high level of safety for both techniques.

Keywords: regional anesthesia, endovenous laser ablation, mini-phlebotomy, femoral nerve blockade, sciatic nerve block, saphenous nerve block, ultrasound control.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 20.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 16.07.2025

Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2025

Доронін О. В.¹, канд. мед. наук, хірург серцево-судинний вищої категорії, старший науковий співробітник, доцент кафедри педіатрії, дитячої кардіології, ревматології та кардіохірургії, <https://orcid.org/0000-0003-3124-7084>

Мешкова М. С.², хірург серцево-судинний вищої категорії, завідувач відділенням електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування порушень ритму серця, <https://orcid.org/0009-0009-6575-7585>

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²ДУ «Науково-практичний медичний центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Перший досвід та середньострокові результати застосування електропорації у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Резюме

Вступ. Електропорація на сьогодні вважається найбільш безпечним методом катетерного лікування фібриляції передсердь. Водночас це найновіший метод. В Україні такі втручання почали виконувати лише минулого року, вперше – у нашому центрі.

Мета. Простежити середньострокові результати катетерного лікування фібриляції передсердь (ФП) методом незворотної електропорації.

Матеріали та методи. У групі було 48 пацієнтів, прооперованих у Науково-практичному медичному центрі кардіології та кардіохірургії МОЗ України в період з 01.03.2024 по 26.02.2025 р. з використанням абляційної системи FARAPULSE™. Із 6 пацієнтами зв'язок було втрачено. Ми представляємо середньострокові результати застосування електропорації у 42 пацієнтів з різними формами ФП. Пароксизмальна форма була у 33 (78,6 %) пацієнтів. Жінок було 11 (26,2 %). При персистуючій формі ФП, додатково до ізоляції легеневих вен за цією самою методикою, виконувалася ізоляція задньої стінки лівого передсердя.

Результати. Час спостереження становив $6,6 \pm 3,4$ місяця (від 2 до 13 місяців). Синусовий ритм зберігся у 26 з 33 (78,7 %) пацієнтів із пароксизмальною формою ФП. Якщо не враховувати перших 10 пацієнтів, то синусовий ритм зберігся у 19 з 23 (82,6 %). Із них 4 пацієнти (21,0 %) продовжують приймати антиаритмічну терапію.

При персистуючій формі ФП синусовий ритм зберігся у 6 з 9 пацієнтів (66,7 %), із них 4 (66,7 %) продовжують приймати антиаритмічні препарати. У 1 пацієнта персистує атипове тріпотіння передсердь, в іншого є часті пароксизми ФП, ще в одного зберігається персистенція ФП. У перших 4 пацієнтів синусовий ритм утримувався у половини, у наступних 5 – у 4 (80 %).

Загалом покращення відзначили 34 (81,0 %) пацієнти.

Висновки. Перші власні результати застосування електропорації в лікуванні ФП є обнадійливими як при лікуванні пароксизмальних, так і непароксизмальних форм ФП. Необхідно і далі проводити подібні дослідження, збільшуючи число пацієнтів і час спостереження.

Ключові слова: катетерна деструкція, ізоляція легеневих вен, крива навчання, абляції імпульсним полем, рецидив аритмії.

Вступ. Катетерна абляція є ефективною у пацієнтів із симптоматичною, рефрактерною до медикаментозної терапії фібриляцією передсердь (ФП) [1]. Тривала та безпечна ізоляція всіх легеневих вен залишається складним завданням [2], незважаючи на технічні вдосконалення, зокрема впровадження кріобалонних катетерів [3], зрошуваних радіочастотних катетерів та катетерів для абляції з датчиками тиску [4].

На відміну від традиційних термічних методів, абляція імпульсним полем створює нетермічне ушкодження тканин серця через механізм незворотної електропорації [5]. Завдяки більш селективному впливу на тканини порівняно з термічними методами, абляція імпульсним полем потенційно має менший ризик пошкодження колатеральних структур, що може призвести до таких ускладнень, як стеноз легеневих вен (ЛВ), атріостравохідна фістула та постійний параліч діафрагмального нерва, при збереженні ефективності втручання [6].

Початкові клінічно контрольовані дослідження, як видається, підтверджують ефективність ізоляції

легеневих вен на основі абляції імпульсним полем, демонструючи відновлення проведення з легеневих вен у 4 % вен (16 % пацієнтів) через 90 днів та відсутність будь-якої передсердної тахікардії у 85 % пацієнтів [7].

Важливою є й відносна простота проведення процедури, що дозволяє електрофізіологу з відповідним досвідом почати отримувати стабільні результати після виконання приблизно 30 процедур (крива наванчання) [8].

В Україні абляцію імпульсним полем уперше почали виконувати в березні 2024 року у Науково-практичному медичному центрі кардіології та кардіохірургії із застосуванням абляційної системи FARAPULSE™.

Мета. Простежити середньострокові результати катетерного лікування фібриляції передсердь (ФП) методом абляції імпульсним електричним полем.

Матеріали та методи. У період з 01.03.2024 по 26.02.2025 р. у Науково-практичному медичному центрі кардіології та кардіохірургії МОЗ України було прооперовано 48 пацієнтів із застосуванням імпульсного електричного поля та абляційного катетера Farawave® PFA. Із 6 пацієнтами зв'язок було втрачено. Представлено середньострокові результати застосування електропорації у 42 пацієнтів із різними формами ФП.

Втручання проводилося в умовах ендотрахеального наркозу. Виконувалась катетеризація обох глибоких стегнових вен: праворуч – 9 F, ліворуч – 7 F. Проводилася одинарна транссептальна пункція за стандартною методикою під контролем черезшлункової ехокардіографії (ЕхоКГ). В інтродюсер вводився гепарин у дозі, що визначалася рівнем АСТ (початкова доза – 100 Од/кг, цільовий показник – понад 300 с). Профілактично внутрішньовенно вводився атропін.

Далі через міжпередсердну перетинку заводився керований інтродюсер FARADRIVE™ (13 F), через який у ліве передсердя вводився абляційний катетер FARAWAVE™. У гирлі кожної легеневої вени наносилися 4 впливи в конфігурації «кошика» та 4 впливи в конфігурації «квітки» (рисунк 1). Після кожних двох впливів здійснювався поворот на 30°.

При персистуючій формі ФП додатково до ізоляції легеневих вен тим самим катетером у конфігурації «квітки» виконувалася ізоляція задньої стінки лівого передсердя. Якщо ритм не відновлювався, проводилася синхронізована кардіоверсія. Після відновлення синусового ритму здійснювалася перевірка наявності реконекції легеневих вен. За необхідності у відповідних ділянках гирла легеневих вен наносилися додаткові впливи.

За наявності супутнього істмус-залежного тріпотіння передсердь, а також у всіх пацієнтів із пароксизмальною формою ФП, виконувалась блокада проведення по каво-трикуспідальному перешийку за допомогою радіочастотного катетера з дистальним електродом 8 мм. Застосовувалися точкові аплікації потужністю 70 Вт із цільовою температурою 55°C та тривалістю 40 с.

У місці доступу керованого інтродюсера FARADRIVE™ з метою гемостазу накладався П-подібний шов.

Результати. Пароксизмальна форма була у 33 (78,6 %) пацієнтів. Жінок – 11 (26,2 %). Середній вік становив $57,9 \pm 6,8$ року.

Середній час перебування у лівому передсерді становив $0,9 \pm 0,2$ години (від 0,5 до 1,5 години). Середній час рентгенекспозиції – 16 ± 4 хв (від 9 до 26 хв).

Ізоляції легеневих вен досягнуто у 100 % випадків. Ускладнень не зафіксовано. Загальні показники наведені у таблиці 1.

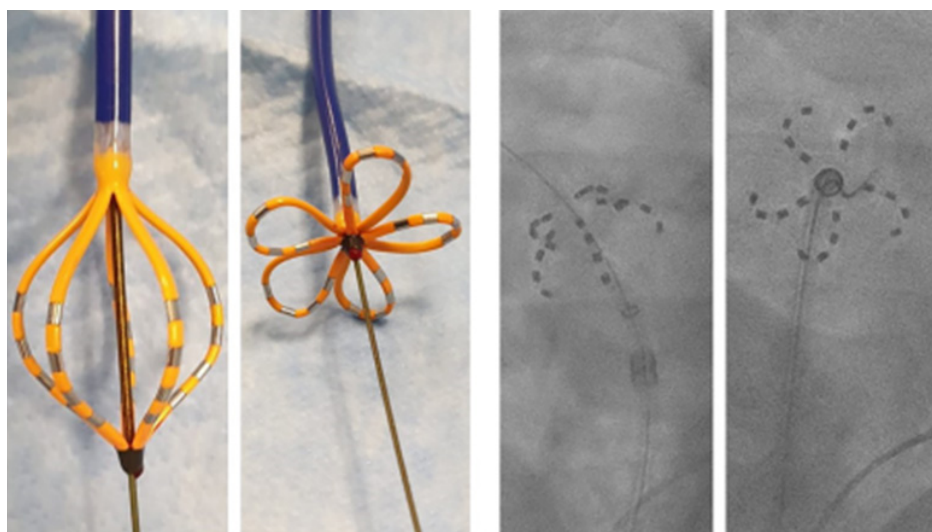


Рисунок 1. Абляційний катетер FARAWAVE™ в положенні «кошик» і «квітка». Ті ж самі положення на рентгенограмі

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів, яким була проведена абляція імпульсним електричним полем, та параметри процедури

Параметр	Значення
Вік, років	57,9 ± 6,8 років
Жінок, n	11 (26,2 %)
ФВЛШ*, %	58,8 ± 2,4
Розмір ЛП*, мм	43,0 ± 4,0
Пароксизмальна форма ФП	33 (78,6 %)
Гіпертонічна хвороба	25 (59,5 %)
Середній час перебування у лівому передсерді	0,9 ± 0,2 години
Середній час рентгенекспозиції	16 ± 4 хв.
Ізоляція легеневих вен	100 %
Ізоляція задньої стінки	9 (21,4 %)
Створення блокади проведення по каво-трикуспідальному перишійку	16 (38,1 %)
Синусовий ритм зберігся:	
при пароксизмальній формі	26 (78,7 %)
при персистуючій формі	6 (66,7 %)

Примітки: ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя.

Середній час спостереження становив 6,6 ± 3,4 місяця (від 2 до 13 місяців). Синусовий ритм зберігся у 26 із 33 (78,7 %) пацієнтів з пароксизмальною ФП. Якщо не враховувати перших 10 пацієнтів, то синусовий ритм зберігся у 19 із 23 (82,6 %). Із них 4 пацієнти (21,0 %) продовжують приймати антиаритмічну терапію.

При персистуючій формі ФП синусовий ритм зберігся у 6 із 9 пацієнтів (66,7 %), 4 із них (66,7 %) продовжують приймати антиаритмічні препарати. У одного пацієнта персистує атипове тріпотіння передсердь, у іншого наявні часті пароксизми ФП. Ще в одного пацієнта зберігається персистенція ФП. У перших 4 пацієнтів синусовий ритм утримується у половини, у наступних 5 – у 4 (80 %).

Загалом покращення відзначають 34 (81,0 %) пацієнти.

Ускладнень не спостерігалось.

Обговорення. Слід зазначити, що представлена група пацієнтів була прооперована хірургом, який мав великий досвід радіочастотних катетерних процедур ФП, але не мав особистого досвіду проведення катетерних процедур із використанням імпульсного електричного поля. Незважаючи на це, результати лікування є досить обнадійливими.

Важливим показником є ефективність процедури. Metzner з колегами отримали загальну ефективність

66,6 %. Невдачею вважалися: рецидив ФП, необхідність використання антиаритмічних препаратів I/III класів, повторна абляція та використання аміодарону [9]. Цей показник подібний до звітів щодо інших пристроїв із використанням імпульсного електричного поля. Наприклад, Verma з колегами [1] повідомили про ефективність 66,2 % у пацієнтів із пароксизмальною ФП у дослідженні PULSED-AF, а Duytschaever з колегами [10] повідомили про відповідний показник 70,9 % у дослідженні INSPIRE. Слід зазначити, що в цих дослідженнях використання антиаритмічних препаратів не вважалося негативним результатом, і тому вони можуть мати очевидну «вищу» ефективність, ніж дослідження, подібні до тих, де використання антиаритмічних препаратів оцінювали як ознаку неефективності процедури.

У нашому дослідженні утримання синусового ритму після проведення процедури, у тому числі і з використанням антиаритмічної терапії, враховувалося як позитивний результат. Слід також зауважити, що у вищезгаданих дослідженнях середній термін спостереження складав 1 рік, тоді як у нашому дослідженні – 6 місяців.

Вищевказані результати приблизно такі ж, як у дослідженнях із використанням п'ятипелюсткових катетерів (як і в нашому дослідженні). Наприклад, реєстри MANIFEST [11] та EUPORIA [12] повідомили про ефективність 73 % та 78 % відповідно, а рандомізоване клінічне дослідження ADVENT повідомило про загальну ефективність 73 % [13].

Важливими є також методи реєстрації ритму після проведеного лікування, багато з яких нам були недоступні. Однак пацієнти обов'язково проходили консультацію в нашій клініці через 3 місяці після процедури, постійно підтримували зв'язок із лікуючим кардіологом та повідомляли про виникнення аритмії. Планово проводилося добове Холтерівське моніторування ЕКГ через 1, 3 та 6 місяців після процедури. Зважаючи на те, що практично всі пацієнти відчували аритмію до процедури, випадки порушення ритму реєструвалися досить адекватно. Хоча, можливо, частина пароксизмів тахікардії залишалася поза нашою увагою.

Обмеження. Дослідження проводилось на невеликій групі пацієнтів, в короткий термін спостереження, з використанням мінімально необхідного набору обладнання для виявлення порушень ритму серця.

Висновки. Перші результати застосування електроабляції в лікуванні ФП є обнадійливими як при лікуванні пароксизмальних, так і непароксизмальних форм ФП. Необхідно і далі проводити подібні дослідження, збільшуючи число пацієнтів і час спостереження.

Список використаних джерел

References

1. Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. Circulation. 2023;147:1422–1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988>

2. Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, Hocini M, Jaïs P. Emerging technologies for pulmonary vein isolation. *Circ Res*. 2020;127(1):170–183. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316402>
3. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):288–292. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001473>
4. Andrade JG, Monir G, Pollak SJ, et al. Pulmonary vein isolation using “contact force” ablation: the effect on dormant conduction and long-term freedom from recurrent atrial fibrillation – a prospective study. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1919–1924. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.033>
5. Stewart MT, Haines DE, Miklavčič D, Kos B, et al. Safety and chronic lesion characterization of pulsed field ablation in a porcine model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:958–969. <https://doi.org/10.1111/jce.14980>
6. Reddy VY, Calkins H, Mansour M, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation: Safety and Effectiveness in the AdmIRE Pivotal Trial. *Circulation*. 2024;150(15):1174–1186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070333>
7. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of impulse, pefcat, and pefcat II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):614–627. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.014>
8. Marc DL, Fink T, Mencke C, Schleberger R, et al. Pulsed-field ablation-based pulmonary vein isolation: acute safety, efficacy and short-term follow-up in a multi-center real world scenario. *Clin Res Cardiol*. 2023;112:795–806. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02091-2>
9. Metzner A, Fiala M, Vijgen J, et al. Long-term outcomes of the pentaspline pulsed-field ablation catheter for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: results of the prospective, multicentre FARA-Freedom Study. *Europace*. 2024;26:1–7. <https://doi.org/10.1093/europace/euae053>
10. Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, Anic A, Vijgen J, Neuzil P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation ablation using a novel variable-loop biphasic pulsed field ablation catheter integrated with a 3-dimensional mapping system: 1-year outcomes of the Multicenter inspIRE Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2023;16:e011780. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011780>
11. Schmidt B, Bordignon S, Neven K, Reichlin T, Blaauw Y, Hansen J, et al. European real-world outcomes with Pulsed field ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation: lessons from the multi-centre EU-PORIA registry. *Europace*. 2023;25:euad185. <https://doi.org/10.1093/europace/euad185>
12. Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, Reichlin T, Neven K, Metzner A, et al. Safety and effectiveness of pulsed field ablation to treat atrial fibrillation: one-year outcomes from the MANIFEST-PF registry. *Circulation*. 2023;148:35–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064959>
13. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al. Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389:1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>

Early and Mid-Term Outcomes of Pulsed Field Ablation in Patients with Atrial Fibrillation

Olexandr V. Doronin¹, Maryna S. Meshkova²

¹ Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Scientific and Practical Medical Center of Cardiology and Cardiac Surgery, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Pulsed field ablation (PFA) is emerging as a safe and effective non-thermal approach for catheter-based treatment of atrial fibrillation (AF). It selectively targets cardiac tissue while reducing the risk of collateral damage. In Ukraine, this technology was introduced in 2024.

Aim. To evaluate the early and mid-term outcomes of PFA in patients with different forms of AF treated at a single Ukrainian center.

Materials and Methods. A total of 48 patients underwent PFA between March 2024 and February 2025 using the FARAPULSE™ catheter. Remote follow-up data were obtained for 42 patients (33 with paroxysmal AF and 9 with persistent AF). All procedures were performed under general anesthesia following a standardized ablation protocol. For persistent AF, additional posterior wall isolation was performed. Key procedural metrics and rhythm outcomes were documented.

Results. The mean follow-up duration was 6.6 ± 3.4 months. Sinus rhythm was maintained in 78.7 % of patients with paroxysmal AF and in 66.7 % of those with persistent AF. Among the latter, 67.1 % continued antiarrhythmic therapy. No procedural complications were reported. Overall symptomatic improvement was noted in 81.0 % of patients. The efficacy rate aligns with international multicenter trials, such as PULSED-AF and INSPIRE.

Conclusions. Initial experience with pulsed field ablation in Ukraine demonstrates promising results for both paroxysmal and persistent AF. The procedure proved to be safe and effective, even during the operator's learning curve. Continued research with extended follow-up and larger cohorts is warranted to validate long-term efficacy.

Keywords: atrial fibrillation, pulsed field ablation, catheter ablation, pulmonary vein isolation, arrhythmia recurrence, learning curve

Стаття надійшла в редакцію / Received: 14.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 02.09.2025

Перепека Є. О., доктор філософії, провідний науковий співробітник відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця, <https://orcid.org/0000-0001-9755-8825>

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

Автономні ефекти катетерної радіочастотної абляції ізоляції легеневих вен за методикою високої потужності та короткої тривалості

Вступ. Катетерна абляція ізоляції легеневих вен (ІЛВ) є золотим стандартом лікування пацієнтів із симптоматичною, рефрактерною до медикаментозної терапії, фібриляцією передсердь (ФП). Вплив катетерної абляції на автономну нервову систему, зокрема парасимпатичну – або так званий «кардіонейроефект», – є важливим побічним аспектом процедури, який може мати значення для більш стійкого результату катетерного втручання.

Мета. Дослідити інтраопераційні автономні ефекти радіочастотної ізоляції легеневих вен за методикою високої потужності короткої тривалості.

Матеріали та методи. Для проведення ретроспективного дослідження було відібрано 49 пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою формами ФП, яким була виконана катетерна радіочастотна ІЛВ та у яких вдалося відслідкувати віддалені результати щодо рецидиву аритмії в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» за період із травня 2022 року по грудень 2024 року.

Результати. Загалом за період спостереження $19,9 \pm 7,5$ (від 8 до 34) місяців рецидив стався у 19 із 49 пацієнтів досліджуваної групи (38 %). У пацієнтів без рецидиву відбувалося виражене зменшення R-R інтервалу під час втручання: $889,33 \pm 157,48$ мс на початку та $762,92 \pm 133,81$ мс наприкінці втручання ($p=0,003$), а також значне збільшення ЧСС протягом втручання: $69 \pm 11,96$ уд/хв на початку vs. $80,67 \pm 15,53$ уд/хв наприкінці ($p=0,003$). У пацієнтів із рецидивом зміни R-R та ЧСС не досягли статистичної значущості ($p=0,09$ та $p=0,117$). Крім того, наприкінці втручання R-R інтервал та ЧСС були значно вищими у групі з рецидивом: $762,92 \pm 133,81$ мс vs. $874,25 \pm 137,06$ мс ($p=0,029$) та $80,67 \pm 15,53$ vs. $69,75 \pm 11,85$ уд/хв ($p=0,022$). Пацієнти з рецидивом мали вищий середній ступінь фіброзу за вольтажною картою ($1,64 \pm 1,21$ vs. $0,84 \pm 0,72$), проте ця різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,11$). Відсутність інтраопераційної реконекції проведення з легеневих вен у ліве передсердя під час втручання спостерігалася у більшості пацієнтів без рецидиву (62,5 %) порівняно з лише 30,8 % у групі з рецидивом. Реконекція по двох венах була зафіксована виключно в групі з рецидивом (у 54 % випадків), чого не спостерігалася у жодного пацієнта без рецидиву. Ця різниця є статистично значущою ($p=0,003$).

Висновки. Під час проведення катетерної радіочастотної ізоляції легеневих вен у пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою фібриляцією передсердь більш виражений ефект кардіонейромодуляції був пов'язаний зі зменшенням рецидивів аритмії в післяопераційному періоді та зберігався впродовж 12 місяців після абляції у вигляді підвищеної середньої ЧСС.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, парасимпатичний тонус, вагусний нерв, тахікардія, кардіостимулятор, навігаційна система.*

Вступ. Катетерна абляція ізоляції легеневих вен (ІЛВ) є золотим стандартом лікування пацієнтів із симптоматичною, рефрактерною до медикаментозної терапії, фібриляцією передсердь (ФП) [1–3]. Вплив катетерної абляції на автономну нервову систему, зокрема парасимпатичну – або так званий «кардіонейроефект», – є важливим по-

бічним аспектом процедури, який може мати значення для більш стійкого результату катетерного втручання [4–7].

Анатомо-фізіологічні передумови автономних ефектів. Легеневі вени та прилегла тканина лівого передсердя щільно іннервуються гангліонарними сплетіннями, які пов'язані з автономною нервовою системою (рисунок 1) [8]. Під час ІЛВ (особливо із застосуванням модальностей температурного пошкодження) відбувається ураження цих сплетінь, що призводить до змін автономної регуляції серця.

Основні автономні ефекти ІЛВ. Катетерна абляція, зокрема ізоляція легеневих вен (в основному

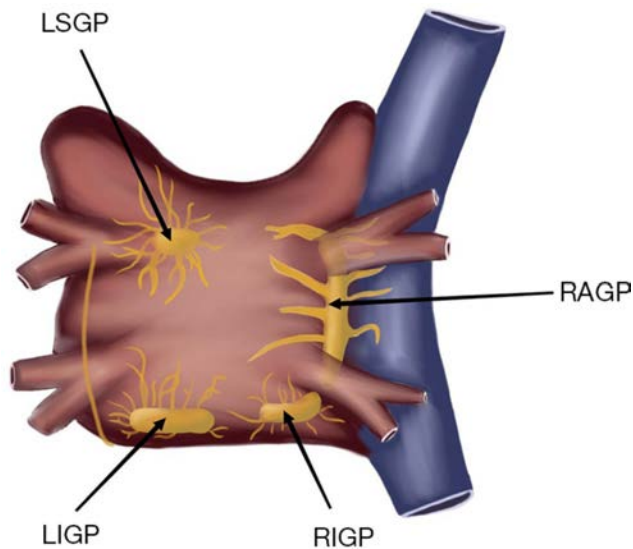


Рисунок 1. Розташування гангліонарних сплетень в лівому передсерді. LSGP – ліве верхнє гангліонарне сплетіння; LIGP – ліве нижнє гангліонарне сплетіння; RSGP – праве верхнє гангліонарне сплетіння; RIGP – праве нижнє гангліонарне сплетіння

температурні методи абляції – радіочастотна точкова та кріобалонна), призводить до зниження парасимпатичного (вагусного) тону, що проявляється підвищенням ЧСС у стані спокою [9,10]; зниженням варіабельності серцевого ритму (HRV), особливо RMSSD, рNN50 та HF-компоненти. Також спостерігаються зміни симпатичного тону: на тлі вагусного пригнічення можливе відносне підвищення симпатичної активності, що в окремих пацієнтів проявляється підвищенням LF/HF, прискоренням ЧСС або збільшенням SDNN [11–13].

Зменшення аритмогенності: модуляція автономної нервової системи внаслідок абляції сприяє зниженню індукованості вагус-опосередкованих аритмій (наприклад, ФП із нічним або постпрандіальним дебютом); редукції посткардіоверсійних брадиаритмій у пацієнтів із ФП; потенційному зниженню частоти рецидивів при успішній денервації [14] (таблиця 1).

Мета. Дослідити інтраопераційні автономні

Таблиця 1

Автономні ефекти ізоляції легеневих вен

Автономний ефект	Прояв
Зменшення вагусного впливу	↑ ЧСС у стані спокою, ↓ варіабельності серцевого ритму.
Зміни симпатичного тону	Можливе зростання симпатичної активності ↓ індукованість вагус-індукованих аритмій (вагус опосередкована ФП, поствідновні брадиаритмії у пацієнтів з ФП)
Зменшення аритмогенності	

ефекти радіочастотної ізоляції легеневих вен за методикою високої потужності короткої тривалості та оцінити прогностичну цінність таких ефектів щодо рецидиву фібриляції передсердь у післяопераційно-му періоді.

Матеріали та методи. Для проведення ретроспективного дослідження було проаналізовано 114 пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою формами ФП, яким виконували катетерну РЧА ЛВ у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» за період із травня 2022 року по грудень 2024 року. У подальшому до дослідження було відібрано 49 пацієнтів, у яких вдалося відслідкувати віддалені результати щодо рецидиву аритмії. Усі втручання пацієнтам досліджуваної вибірки виконувалися одним оператором. Процедура ЛВ проводилася за протоколом «висока потужність – коротка тривалість» (ВПКТ) нанесення радіочастотних аплікацій. Потужність та тривалість аплікацій на передній стінці ЛП становили 70 Вт та 7 секунд відповідно, а на задній – 70 Вт та 5 секунд.

Було виділено 2 групи дослідження: у першу групу увійшли пацієнти, у яких відбувся рецидив аритмії (враховувалися лише ті випадки, що виникли після перших 3 місяців після абляції) – група «Рецидив +». У другу групу увійшли пацієнти, у яких за весь час спостереження не відбулося рецидиву ФП/ТП – група «Рецидив –» (незалежно від прийому антиаритмічних препаратів). У 12 пацієнтів групи «Рецидив +» вдалося зафіксувати інтраопераційні показники R-R інтервалів та ЧСС на початку та наприкінці процедури. Ще у 11 пацієнтів цієї ж групи спостерігалася ФП або ТП на початку втручання, тому вони були виключені з аналізу за цими параметрами. В інших 7 пацієнтів не вдалося ретроспективно відтворити потрібні дані. У групі «Рецидив –» було проаналізовано 8 пацієнтів із зафіксованими інтраопераційними показниками R-R інтервалів та ЧСС; ще 6 пацієнтів було виключено з аналізу через наявність ФП на початку процедури, а дані інших 5 не вдалося відтворити. Дані щодо ступеня фіброзу ЛП за вольтажною картою та інтраопераційної реконекції легеневих вен були доступні лише у 29 пацієнтів (16 – із групи «Рецидив +» та 13 – із групи «Рецидив –»).

Статистичний аналіз. Безперервні змінні подані у вигляді середнього значення ± стандартного відхилення (а також мінімальних і максимальних значень), а категорійні змінні – у відсотках. Для обробки даних застосовували як параметричні, так і непараметричні методи варіаційної статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Вілка. У випадку нормального розподілу для порівняння використовували t-тест Стюдента, а за його відсутності – U-тест Манна–Уїтні. Для аналізу категорійних змінних застосовували точний критерій Фішера або тест χ^2 Пірсона.

Результати. Загалом за період спостереження

Таблиця 2

Загальноклінічні та демографічні параметри пацієнти із досліджуваної вибірки

Параметр	Значення, n = 49
Вік, років	55,15 ± 11,65 [31 – 75]
Стать, чоловіків	69 %
Зріст, см	175,05 ± 8,35 [160 – 192]
Вага, кг	88,64 ± 18,13 [63 – 135]
ППТ, м ²	2,04 ± 0,2 [1,67 – 2,48]
BMI	29,34 ± 5,39 [21,7 – 44,6]
Форма ФП, пароксизмальна	73,4 %
CHA ₂ DS ₂ -VA, балів	1,45 ± 0,96 [0 – 3]
ФВЛШ, %	56,79 ± 9,11 [25 – 70]
КДО, мл	135,92 ± 31,96 [94 – 280]
КДІ, мл/м ²	64,11 ± 9,06 [53,9 – 85]
КСО	59,95 ± 28,42 [25 – 175]
Діаметр ЛП, мм	42,38 ± 4,9 [31 – 53]
тиск в ПШ, мм.рт.ст.	34,73 ± 5,6 [27–55]
Період спостереження, міс.	19,87 ± 7,56 [8 – 34]
Рецидив аритмії, %	38 %

19,87 ± 7,56 (від 8 до 34) місяців рецидив стався у 19 з 49 пацієнтів досліджуваної групи (38 %) пацієнтів (таблиця 2, рисунок 2).

У пацієнтів без рецидиву відбулося виражене зменшення R-R інтервалу під час втручання – 889,33 ± 157,48 vs 762,92 ± 133,81 мс (p=0,003), а також значне збільшення ЧСС протягом втручання: 69 ± 11,96 уд/хв на початку vs 80,67 ± 15,53 уд/хв в кінці втручання (p=0,003). Це свідчить про пригнічення парасимпатичної активності, ймовірно, за рахунок ефективної денервації. У пацієнтів з рецидивом зміни R-R та ЧСС не досягають статистичної значущості (p=0,09 та p=0,117), що вказує на меншу

зміну вегетативного балансу (таблиця 2). Крім того, в кінці втручання R-R інтервал був значно вищим, а ЧСС – значно нижчим у групі пацієнтів з рецидивом аритмії: 762,92 ± 133,81 мс vs 874,25 ± 137,06 (p=0,029) та 80,67 ± 15,53 vs 69,75 ± 11,85 уд/хв (p=0,022), що може свідчити про недостатню парасимпатичну модуляцію у цих пацієнтів (таблиця 3, рисунок 3).

Пацієнти з рецидивом мали вищий середній ступінь фіброзу за вольтажною картою (1,64 ± 1,21 vs 0,84 ± 0,72), проте ця різниця не досягла статистичної значущості (p=0,11). Це свідчить про тенденцію до більш вираженого структурного ремоделювання у групі з рецидивом, що може потребувати подальшої перевірки на більший когорті пацієнтів. Тривалість втручання також була значно довшою у пацієнтів, у яких згодом виникав рецидив (162,5 ± 33,95 vs 115,67 ± 24,12, p<0,001). Це може відображати більшу складність процедури, розширений субстрат або неповну ефективність ізоляції, що вимагало додаткових інтраопераційних маніпуляцій.

Відсутність інтраопераційної реконекції проведення з легеневих вен під час втручання спостерігалася у більшості пацієнтів без рецидиву (62,5 %) порівняно з лише 30,8 % у групі з рецидивом. Реконекція по 2 венам була зафіксована виключно в групі з рецидивом (у 54 % випадків), чого не спостерігалось у жодного пацієнта без рецидиву. Ця різниця є статистично значущою (p=0,003) (таблиця 4).

Обговорення. Серед пацієнтів із пароксизмальною ФП (n=36) відсутність рецидиву за період спостереження 19,87 ± 7,56 міс спостерігалася у 70 % пацієнтів. Такі дані щодо рецидиву аритмії збігаються з даними світової літератури [15]. Серед пацієнтів із персистуючою формою фібриляції передсердь (n=13) цей показник був значно нижчим – близько 40 %, але обсяг втручання не відрізнявся від обсягу втручання

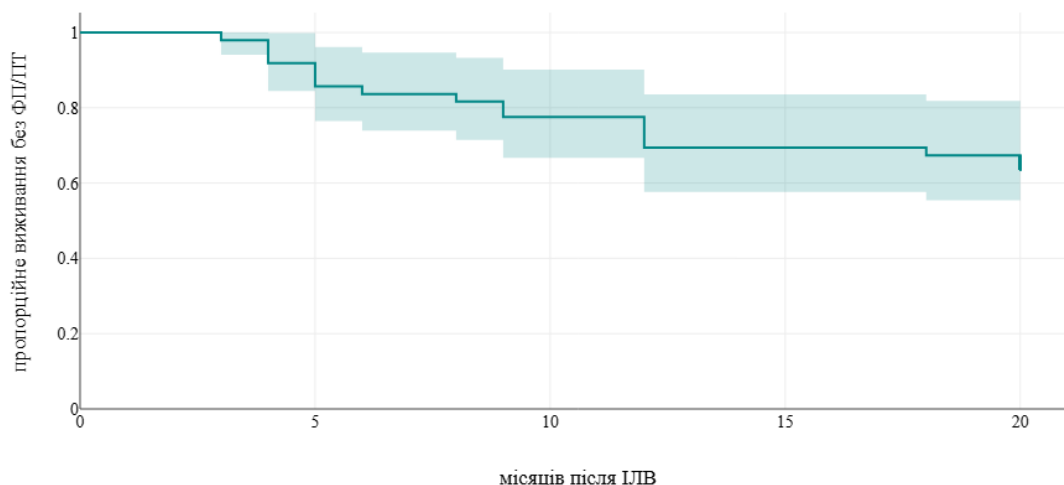


Рисунок 2. Крива Каплана–Майєра у відношенні першого рецидиву фібриляції передсердь або іншої передсердної тахікардії пацієнтів після ізоляції легеневих вен за методикою високої потужності короткої тривалості

Таблиця 3

Інтраопераційні показники та параметри кардіонейроефектів стратифікованих за наявністю або відсутністю рецидиву ФП/ТП в післяопераційному періоді

Параметр	Рецидив -	Рецидив +	P value
R-R інтервал на початку втручання, мс	889,33 ± 157,48	986,5 ± 183,99	0,27
R-R інтервал вкінці втручання, мс	762,92 ± 133,81	874,25 ± 137,06	0,029
P value	0,003	0,09	
ЧСС на початку втручання, уд/хв	69 ± 11,96	63 ± 14,84	0,102
ЧСС вкінці втручання, уд/хв	80,67 ± 15,53	69,75 ± 11,85	0,022
P value	0,003	0,117	
Ступінь фіброзу на вольтажній карті (від 0 до 3)	0,84 ± 0,72	1,64 ± 1,21	0,11
Час втручання, хв	115,67 ± 24,12	162,5 ± 33,95	<0,001

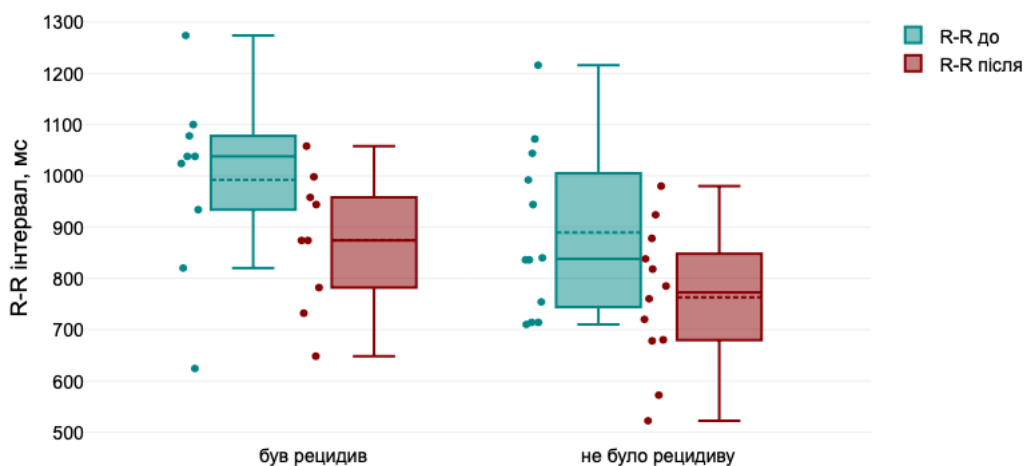


Рисунок 3. Графічне зображення інтраопераційної різниці R-R інтервалів у пацієнтів із рецидивом ФП/ТП в післяопераційному періоді та без нього

у пацієнтів із пароксизмальною ФП (додаткові лінії абляції не проводилися, такі як лінія мітрального перехийку або даху ЛП чи ізоляція задньої стінки ЛП). Більше того, більшість пацієнтів із рецидивом ФП/ТП відзначали покращення навіть незважаючи на наявність аритмії – частота епізодів була значно меншою та легше контролювалася медикаментозно.

У пацієнтів без рецидиву ФП/ТП (незалежно від форми ФП) відзначалися значущі зміни R-R інтервалу та ЧСС упродовж втручання, що може свідчити про ефективну вегетативну модифікацію (кардіонейро-

модуляцію). У пацієнтів із рецидивом автономні зрушення були незначними або відсутні, що можна інтерпретувати як недостатню модифікацію гангліонарних сплетень. Ці зміни мають потенційне прогностичне значення та можуть бути використані як періопераційні біомаркери ефективності втручання (таблиця 5).

Аналіз Холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів після процедури ІЛВ показав стійкі відмінності у середній ЧСС між групами пацієнтів із рецидивом аритмії та без нього. Хоча відмінності у показниках середньої ЧСС спостерігалися впродовж усього періоду спостереження, достовірна різниця та виражена тенденція до більших показників ЧСС спостерігалися лише через 2 та 12 місяців після втручання. Це може бути пов'язано з тим, що кількість пацієнтів, у яких

Таблиця 4

Інтраопераційна реконекція легених вен в залежності від післяопераційного рецидиву аритмії

Параметр	Рецидив - (n=16)	Рецидив + (n=13)	P value
Не було реконекції проведення в/з ЛВ під час ІЛВ	10	4	0,003
Реконекція по 1 вені	6	2	
Реконекція по 2 венам	0	7	

Таблиця 5

Відсоткові зміни показників R-R інтервалу та ЧСС

Показник	Зміна, % (без рецидиву)	Зміна, % (з рецидивом)
R-R інтервал	-14,21 %	-11,38 %
ЧСС	16,91 %	10,71 %

Таблиця 6

Дані Холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів після процедури ІЛВ стратифікованих за наявністю або відсутністю рецидиву аритмії (ФП/ПТ)

Показники варіабельності серцевого ритму	Рецидив –	Рецидив +	P value
Середня ЧСС через 1 місяць, уд'	70,94 ± 10,32	66,09 ± 10,9	0,103
Середня ЧСС через 2 місяці, уд'	73,44 ± 9,93	62,5 ± 10,45	0,013
Середня ЧСС через 3 місяці, уд'	71,61 ± 8,27	66,33 ± 2,054	0,916
Середня ЧСС через 6 місяців, уд'	75,25 ± 9,37	66,5 ± 7,69	0,12
Середня ЧСС через 12 місяців, уд'	74,1 ± 11,67	69 ± 9,5	0,075

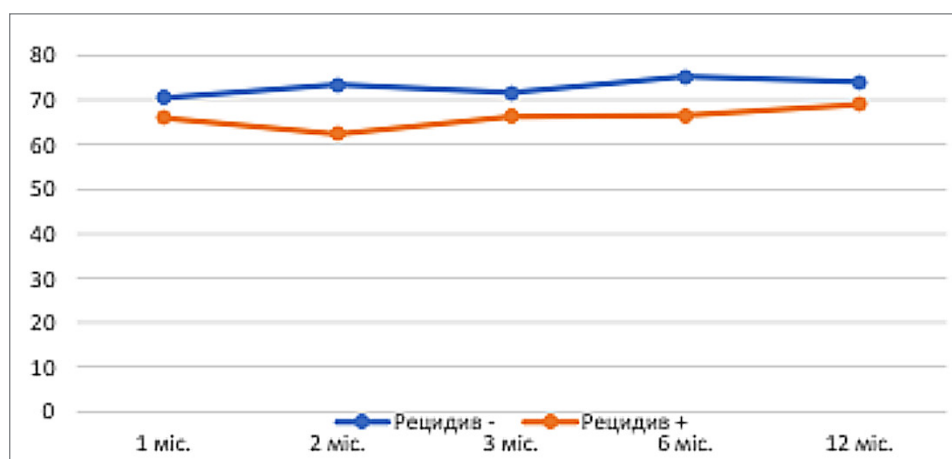


Рисунок 4. Графічне зображення показників ЧСС у пацієнтів після процедури ІЛВ стратифікованих за наявністю або відсутністю рецидиву аритмії (ФП/ПТ)

можна було зафіксувати післяопераційні дані моніторингу ЕКГ, була обмеженою – не всі пацієнти досліджуваної групи проходили дане обстеження (таблиця 6, рисунок 4).

Значуща різниця в інтраопераційній реконекції електричного проведення з легеневих вен у ЛП вказує на чіткий зв'язок між наявністю самої реконекції та подальшим рецидивом ФП/ТП, що може мати прогностичне значення при оцінці ефективності втручання. Тривалість втручання (як і ступінь фіброзування ЛП) також була значно більшою у пацієнтів, у яких згодом виникав рецидив. Це може відображати більшу складність процедури, розширений субстрат або неповну ефективність ізоляції, що вимагало додаткових радіочастотних аплікацій та повторного картування.

Вищевказані фактори (зміни R-R, ЧСС, більш виражений ступінь фіброзування ЛП, інтраопераційні реконекції та час втручання) можуть мати відношення до трансмуральності радіочастотних аплікацій при ІЛВ та, відповідно, впливати на подальше виникнен-

ня рецидиву у післяопераційному віддаленому періоді. Чи є ефективна кардіонейроабляція самостійним чинником та прогностичним фактором успішної абляції, чи вона лише відображає трансмуральність аплікації (і, відповідно, якісність лінії абляції) – підлягає подальшим дослідженням [16].

Отримані нами дані піднімають питання важливості більш детального дослідження статусу вегетативної нервової системи як під час, так і після катетерного втручання.

Обмеження. Вибірка пацієнтів, які увійшли в дослідження, була досить невеликою – при її кількісному збільшенні статистична достовірність могла б виглядати інакше за тими параметрами, за якими вона не була продемонстрована. Кардіонейроефекти після ІЛВ у подальшому мають бути досліджені також у віддаленому періоді за такими параметрами, як

показники варіабельності серцевого ритму, а також у порівнянні груп із використанням абляційних технологій різних модальностей (кріобалонна абляція, абляція імпульсним полем). Також автономні ефекти ІЛВ є одним із багатьох «предикторів» успіху, і при збільшенні пулу пацієнтів із наявною інформацією щодо віддалених результатів слід буде аналізувати та виводити чинники успіху катетерної абляції у пацієнтів із ФП – як допроцедурні, так і інтра- та післяопераційні, що дасть змогу прогнозувати та більш селективно підходити до вибору пацієнтів і модальності абляції.

Висновки. Під час проведення катетерної радіочастотної ізоляції легеневих вен у пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою фібриляцією передсердь більш виражений ефект кардіонейромодуляції був пов'язаний із зменшенням рецидивів у післяопераційному періоді та зберігався впродовж 12 місяців після абляції у вигляді підвищеної середньої ЧСС.

Конфлікту інтересів немає

Список використаних джерел

References

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJG, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2024 Sep 21;45(36):3314-3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepehri Shamloo A, Andrade JG, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2024 Apr;26(4):euae043. <https://doi.org/10.1093/europace/euae043>
3. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>
4. von Olshausen G, Saluveer O, Schwieler J, Drca N, Bastani H, Tapanainen J, Bourke T, Paul-Nordin A, Kenneback G, Insulander P, Jensen-Urstad M, Braunschweig F. Sinus heart rate post pulmonary vein ablation and long-term risk of recurrences. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jun;110(6):851-860. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01765-z>
5. Vassallo F, Cunha C, Corsino L, Serpa E, Simões A Jr, Hespagnol D, Lovatto CV, Gasparini D, Barbosa LF, Schmidt A. High Power Short Duration Atrial Fibrillation Ablation: Long-Term Predictors of Success and Recurrence - A Multivariate Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2024 Nov;121(12):e20230837. Portuguese, English. <https://doi.org/10.36660/abc.20230837>
6. Vassallo F, Corcino L, Cunha C, Serpa E, Lovatto C, Simoes A Jr, Carloni H, Hespagnol D, Gasparini D, Barbosa LF, Schmidt A. Incidental parasympathetic cardiac denervation during atrial fibrillation ablation using high power short duration: a marker of long-term success. *J Interv Card Electrophysiol*. 2025 Mar;68(2):371-377. <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01653-2>
7. Vassallo F, Meigre LL, Cunha C, Serpa E, Simoes A Jr, Lovatto C, Gasparini D, Corcino L, Schmidt A. Comparison of outcomes with low-power long duration versus high-power short duration of ablation: the role of the acute change in sinus rhythm after the ablation as a predictor of long-term success. *Heart Vessels*. 2022 Oct;37(10):1749-1756. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02066-3>
8. Yang N, Zou Y, Wen B, Wang Y, Mei J, Jiang Z. Development of neuromodulation for atrial fibrillation: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2024 May 31;16(5):3472-3483. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1981>
9. Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Prognosis of high sinus heart rate after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Jul 1;19(7):1132-1139. <https://doi.org/10.1093/europace/euw142>
10. Goff ZD, Lacza B, Yenokyan G, Sivasambu B, Sinha SK, Marine JE, Ashikaga H, Berger RD, Akhtar T, Spragg DD, Calkins H. Heart rate increase after pulmonary vein isolation predicts freedom from atrial fibrillation at 1 year. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Dec;30(12):2818-2822. <https://doi.org/10.1111/jce.14257>
11. Wang K, Chang D, Chu Z, Yang Y, Gao L, Zhang S, Xia Y, Dong Y, Yin X, Cong P, Jia J. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *ScientificWorldJournal*. 2013 Aug 24;2013:569564. <https://doi.org/10.1155/2013/569564>
12. Zhang E, Liang S, Sun T, Xu J, Lu F, Wu D, Zhang J, He L, Zhang F, Fan S, Ma W. Prognostic value of heart rate variability in atrial fibrillation recurrence following catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 2;9:1048398. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1048398>
13. Drexler M, Blum T, Heinroth KM, Hartkopf T, Plehn A, Schirdewahn P, Sedding DG. Heart rate variability as a predictor of successful catheter-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Herz*. 2024 Mar;49(2):147-154. <https://doi.org/10.1007/s00059-023-05201-6>
14. Musikantow DR, Neuzil P, Petru J, Koruth JS, Kralovec S, Miller MA, Funasako M, Chovanec M, Turagam MK, Whang W, Sediva L, Dukkipati SR, Reddy VY. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: Autonomic Nervous System Effects. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 Apr;9(4):481-493. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.10.028>
15. Kottmaier M, Popa M, Bourrier F, Reents T, Cifuentes J, Semmler V, Telishevska M, Otgonbayar U, Koch-Büttner K, Lennerz C, Bartkowiak M, Kornmayer M, Rousseva E, Brkic A, Grebmer C, Kolb C, Hessling G, Deisenhofer I. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2020 Mar 1;22(3):388-393. <https://doi.org/10.1093/europace/euz342>
16. O'Brien B, Reilly J, Coffey K, González-Suárez A, Buchta P, Buszman PP, Lukasik K, Tri J, van Zyl M, Asirvatham S. Epicardial Pulsed Field Ablation of Ganglionated Plexi: Computational and Pre-Clinical Evaluation of a Bipolar Sub-Xiphoid Catheter for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Dec 24;11(1):18. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11010018>

Autonomous Effects of Catheter Radiofrequency Pulmonary Vein Isolation Ablation Using a High-Power and Short-Duration Technique

Eugene O. Perepeka

National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Catheter-based pulmonary vein isolation (PVI) is the gold standard for the treatment of symptomatic, drug-refractory atrial fibrillation (AF). The effect of catheter ablation on the autonomic nervous system, particularly the parasympathetic system—referred to as the “cardioneuroeffect” – represents an important side effect that may contribute to more stable outcomes of the procedure.

Aim. To investigate the intraoperative autonomic effects of high-power, short-duration pulmonary vein isolation.

Materials and Methods. For this retrospective study, 49 patients with paroxysmal and persistent forms of AF were selected, in whom long-term outcomes regarding arrhythmia recurrence could be tracked. All patients underwent catheter-based radiofrequency ablation at the State Institution “National Institute of Cardiovascular Surgery named after M. M. Amosov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” between May 2022 and December 2024.

Results. Over a mean observation period of 19.87 ± 7.56 months (range 8-34), recurrences occurred in 19 out of 49 patients (38 %). In patients without recurrence, there was a pronounced decrease in the R-R interval during the intervention (889.33 ± 157.48 vs. 762.92 ± 133.81 ms, $p=0.003$) and a significant increase in heart rate (69 ± 11.96 vs. 80.67 ± 15.53 bpm, $p=0.003$). In patients with recurrence, changes in the R-R interval and heart rate were not statistically significant ($p=0.09$ and $p=0.117$), indicating smaller autonomic modulation. At the end of the procedure, the R-R interval and heart rate were significantly higher and lower, respectively, in the recurrence group (874.25 ± 137.06 ms vs. 762.92 ± 133.81 ms, $p=0.029$; 69.75 ± 11.85 vs. 80.67 ± 15.53 bpm, $p=0.022$). Patients with recurrence had a higher mean degree of left atrial fibrosis according to voltage mapping (1.64 ± 1.21 vs. 0.84 ± 0.72), but this difference did not reach statistical significance ($p=0.11$). Absence of reconnection during the intervention was observed in 62.5 % of patients without recurrence, compared to only 30.8 % in the recurrence group. Reconnection in two veins occurred exclusively in the recurrence group (54 % of cases), which was not observed in any patient without recurrence. This difference was statistically significant ($p=0.003$).

Conclusions. A more pronounced effect of cardioneuromodulation during catheter radiofrequency pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation was associated with a decrease in arrhythmia recurrences in the postoperative period and persisted for 12 months after ablation in the form of an increased average heart rate.

Keywords: heart rate variability, parasympathetic tone, vagus nerve, tachycardia, pacemaker, navigation system.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 27.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 22.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 31.08.2025

Тимошенко Д. А.¹, лікар-хірург серцево-судинний відділення лікування аритмій з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0003-1598-4471>;

Деркач М. В.¹, лікар фізичної та реабілітаційної медицини, виконувач обов'язків завідувача відділення реабілітації, <https://orcid.org/0009-0008-8866-1466>;

Топчий А. В.², лікар-кардіолог, <https://orcid.org/0000-0002-5102-3902>;

¹Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

²МЦ Докос Медікал, м. Київ, Україна

ТІЛТ-тест, як основний неінвазивний метод тестування автономної нервової системи серця у пацієнтів з вазовагальним синкопе

Резюме

Вступ. Синкопе (непритомність) – це раптова короткочасна втрата свідомості з швидким спонтанним відновленням, що зумовлена транзиторною глобальною гіперперфузією головного мозку. Серед різних причин синкопе найпоширенішими є рефлекторні механізми, зокрема вазовагальні синкопе (ВВС) [1]. На сьогоднішній день ТІЛТ-тест є найрозповсюдженішим та неінвазивним методом для тестування автономної нервової системи серця. Результати ТІЛТ-тесту верифікуються за допомогою сучасної класифікації VASIS, яка включає три типи вазовагального синкопе.

Мета. Визначити роль ТІЛТ-тесту під час дослідження автономної нервової системи серця та його вплив на вибір тактики лікування пацієнтів із вазовагальним синкопе.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних 40 пацієнтів, які звернулися до ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» з приводу рецидивуючих синкопе та мали позитивний результат ТІЛТ-тесту. Серед обстежених – 30 чоловіків і 10 жінок, середній вік склав $37,8 \pm 11,6$ років (від 15 до 69 років). ТІЛТ-тест проводився за класичним італійським протоколом. Після проведення тесту та встановлення діагнозу вазовагальне синкопе всім пацієнтам було обрано подальшу тактику лікування – від консервативного ведення до інвазивних втручань.

Результати. У всіх 40 обстежених пацієнтів ТІЛТ-тест дав позитивний результат, підтвердивши вазовагальний генез непритомності. Велика кількість позитивних відповідей частково пов'язана з ретельним відбором пацієнтів саме на інвазивні методи лікування. Під час проведення ТІЛТ-тесту синкопе у 36 (90 %) пацієнтів виникло під час фази провокації нітрогліцерином, у 4 (10 %) – під час фази пасивної вертикалізації. Середній час до синкопе під час фази пасивної вертикалізації склав $10,8 \pm 2,1$ хвилин (від 8 до 15 хвилин), а у 36 пацієнтів після провокації нітрогліцерином – $4,2 \pm 2,3$ хвилин (від 1 до 13 хвилин). У 24 пацієнтів (60 %) діагностовано кардіоінгібіторний тип реакції, у 11 (28 %) – змішаний тип, у 5 (12 %) – вазодепресорний тип. Рішення щодо подальшої тактики лікування приймалося спільно з пацієнтом. Чотирнадцять пацієнтів із рецидивуючими синкопе та вираженим вагусним компонентом виконали катетерну абляцію парасимпатичних гангліонарних сплетень (без ускладнень, з подальшим усуненням вагус-опосередкованої дисфункції синусового вузла). Ще 10 пацієнтів відмовилися від інвазивних втручань і розпочали консервативну терапію. У групі зі змішаним типом ВВС кардіонейроабляція була застосована у 6 пацієнтів, інші 5 пацієнтів перебувають на консервативній терапії. Інвазивне лікування у пацієнтів із вазодепресорним типом вазовагального синкопе на сьогодні має обмежене застосування [10,12], тому ці пацієнти також отримують консервативне лікування.

Висновки. ТІЛТ-тест відіграє провідну роль у діагностиці вазовагального синкопе під час тестування автономної нервової системи серця. Чітке визначення типу вазовагального синкопе за класифікацією VASIS прямо впливає на подальший вибір тактики лікування. За даними численних сучасних досліджень, інвазивні методи лікування мають найбільшу ефективність у пацієнтів із кардіоінгібіторним типом вазовагального синкопе.

Ключові слова: втрата свідомості, діагностика рефлекторних синкопе, консервативна терапія, імплантація ШВРС, кардіонейроабляція.

Вступ. Синкопе (непритомність) – це раптова короткочасна втрата свідомості з швидким спонтанним відновленням, що зумовлена транзиторною глобальною гіперперфузією головного мозку. Серед різних причин синкопе найпоширенішими є рефлекторні механізми, зокрема вазовагальні синкопе (ВВС) [1]. ВВС переважно має прогностично сприятливий перебіг і не збільшує ризик раптової серцевої смерті (РСС), проте рецидивуючі втрати свідомості можуть суттєво погіршувати якість життя та спричинити різноманітні фізичні травми й психосоціальні наслідки. Діагностика ВВС базується насамперед на ретельному зборі анамнезу та виключенні істинних серцево-судинних чи неврологічних патологій. Однак остаточне підтвердження рефлекторної природи синкопе часто потребує провокаційних тестів.

ТІЛТ-тест (з англ. Head-up tilt test, HUTT) уже понад 40 років використовується в клінічній практиці як ключовий інструмент для виявлення вазовагального механізму синкопе [3]. ТІЛТ-тест дозволяє відтворити симптоми пацієнта в контрольованих умовах і підтвердити діагноз, що є важливим кроком у веденні хворих із синкопе нез'ясованого генезу. За даними літератури, чутливість ТІЛТ-тесту для діагностики вазовагального синкопе становить близько 59 %, специфічність – близько 91 %, а застосування фармакологічної провокації (нітроглицерин в аерозолі) підвищує чутливість майже до 66 % при специфічності до 98 % [7]. Хоча негативний результат тесту не виключає діагноз ВВС, позитивний ТІЛТ-тест має високу діагностичну цінність. Відтворення типового синкопе під час тесту також має навчальний аспект для пацієнта – демонструє доброякісний перебіг і важливість своєчасного застосування контрманеврів для уникнення серйозних травм у побутових умовах.

У свою чергу, застосування контрманеврів можливе лише у тих пацієнтів, які мають продромальні стани (пресинкопе), що супроводжуються запамороченням, різкою слабкістю, іноді нудотою тощо.

В сучасній клінічній практиці для верифікації результатів ТІЛТ-тесту використовують класифікацію VASIS (від англ. Vasovagal Syncope International Study). Ця класифікація вже була висвітлена в науковій праці D.A. Tymoshenko et al. [9] і є прямим професійним перекладом з оригінальної роботи Schroeder C. et al. [8]. VASIS-класифікація виділяє три основні типи вазовагального синкопе (таблиця 1): змішаний, кардіоінгібіторний та вазодепресорний.

Верифікація типу вазовагального синкопе – основний аспект під час вибору стратегії лікування. Найбільш поширеним є змішаний тип (VASIS I) – за даними різних досліджень він становить близько 50-60 % випадків ВВС [8,13]. Кардіоінгібіторний тип зустрічається рідше, але має важливе клінічне значення. Ефективність сучасних інвазивних методів лікування вазовагального синкопе вища саме при кардіоінгібіторному типі [1,2,7,9–11]. Водночас оптимальний варіант лікування для вазодепресорного типу не ви-

Таблиця 1

Модифікована класифікація вазовагальних синкопе (VASIS) [8,9]

Клас	Тип	Визначення
I	Змішаний	Зниження ЧСС > 10 %, мінімальна ЧСС > 40 за 1 хв АБО < 40 за 1 хв < 10 с з/без асистолії < 3 с АТ знижується до падіння ЧСС
IIa	Кардіо-інгібіторний без асистолії	Мінімальна ЧСС < 40 за 1 хв протягом 10 с, але асистолії > 3 с не реєструється АТ знижується до падіння ЧСС
IIb	Кардіо-інгібіторний з асистолією	Асистолія > 3 с ЧСС знижується одночасно з АТ АБО зниження ЧСС передують падінню АТ
III	Вазодепресорний	Зниження ЧСС < 10 % від максимальної ЧСС

явлений, тому на сьогоднішній день ці пацієнти обмежені в консервативному лікуванні [4,6,10]. Однак варто засвідчити, що існують поодинокі наукові праці з приводу дослідження ефективності кардіонейроабляції у пацієнтів з вазодепресорним типом ВВС [12]. Згідно з клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [1], ТІЛТ-тест варто розглядати як один з основних неінвазивних методів для диференційної діагностики у пацієнтів з підозрою на рефлекторне синкопе, ортостатичну гіпотензію, постуральну ортостатичну тахікардію або психогенне синкопе. У цій науковій праці представлено сучасні дані щодо діагностичної ролі ТІЛТ-тесту при вазовагальному синкопе, значення класифікації VASIS, а також результати власних клінічних спостережень, що ілюструють практичну цінність цього діагностичного підходу для вибору подальшої тактики лікування залежно від типу ВВС.

Мета. Визначити роль ТІЛТ-тесту під час дослідження автономної нервової системи серця та його вплив на вибір тактики лікування пацієнтів із вазовагальним синкопе.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз даних 40 відібраних пацієнтів, які звернулися до ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», з приводу рецидивуючих синкопе та мали позитивний результат ТІЛТ-тесту. Серед обстежених – 30 чоловіків та 10 жінок, середній вік пацієнтів склав $37,8 \pm 11,6$ років (від 15 до 69 років). Критеріями включення були: відсутність структурної патології серця за даними ехокардіографії, виключення ортостатичної гіпотензії та значущих аритмій як причин синкопе, мінімум два епізоди непритомності протягом останнього року, а також позитивна відповідь за результатами ТІЛТ-тесту. Усі пацієнти пройшли стандартний ортостатичний тест на нахильному столі (ТІЛТ-тест) для індукції синкопе. Тест проводився за класичним італійським протоколом: після 5-хвилинного від-

починку в положенні лежачи пацієнта підіймали на нахильному столі під кутом 60-70°. Фаза пасивної вертикалізації тривала 20 хвилин. При відсутності симптомів протягом пасивної фази проводили фармакологічну провокацію – сублінгвальне введення 200-400 мкг нітрогліцерину з подальшим перебуванням у вертикальному положенні додаткові 15 хвилин або до виникнення синкопального епізоду.

Під час тесту здійснювався безперервний моніторинг серцевого ритму (ЕКГ) та неінвазивне вимірювання артеріального тиску, що дозволяло детально зафіксувати гемодинамічні зміни.

Критеріями позитивного ТІЛТ-тесту вважалися: розвиток пресинкопе або синкопе, відтворення симптомів пацієнта у поєднанні з об'єктивними ознаками гіпотензії (зниження систолічного АТ < 80 мм рт. ст.) та/або брадикардії (ЧСС < 40 уд./хв або пауза > 3 с) у вертикальному положенні. Після проведення ТІЛТ-тесту і встановлення діагнозу ВВС усім пацієнтам надавали рекомендації щодо немедикаментозних заходів (уникнення тригерів, збільшення споживання солі та рідини, навчання контрманеврам тощо). Додатково тактика подальшого лікування визначалася індивідуально на основі типу реакції та тяжкості перебігу (частота рецидивів, травматизація під час синкопального стану тощо). Пацієнтам із домінантним кардіоінгібіторним компонентом та частими рецидивуючими синкопе пропонували інвазивні методи лікування: імплантацію двокамерного кардіостимулятора (ШВРС) або катетерну абляцію парасимпатичних гангліонарних сплетень [4,5].

Рішення щодо імплантації ШВРС приймалося у разі задокументованої асистолії під час тесту або при наявності травматичних синкопе без продромальних станів, переважно у пацієнтів старше 40 років, відповідно до сучасних рекомендацій [1,14]. Кардіо-нейроабляцію розглядали як альтернативу для відносно молодих пацієнтів. Остаточне рішення з приводу вибору інвазивного лікування приймалося разом із пацієнтом після обговорення всіх негативних та позитивних аспектів того чи іншого методу. Пацієнтам зі змішаним та вазодепресорним типами ВВС обирали переважно консервативну терапію (уникання тригерів, навчання контрманеврам тощо), за потребою призначали медикаментозну терапію (мідодрин, флудрокортизон); частині пацієнтів, які мали змішаний тип ВВС та виражений кардіоінгібіторний компонент, пропонували виконання інвазивних методів лікування. У ході дослідження проаналізовано результати ТІЛТ-тестів, розподіл типів вазовагальних синкопе, а також обрані методи лікування для кожного типу ВВС. Дані узагальнені з використанням описової статистики. Для оцінки відмінностей між групами застосовували якісні порівняння без проведення складного статистичного аналізу з огляду на експлораторно-описовий характер роботи.

Результати. У всіх 40 обстежених пацієнтів ТІЛТ-тест дав позитивний результат, підтвердивши вазо-

вагальний генез непритомності. Розподіл типів ВВС за класифікацією VASIS був таким (таблиця 2): у 24 пацієнтів (60 %) діагностовано кардіоінгібіторний тип реакції, у 11 (28 %) – змішаний тип, у 5 (12 %) – вазодепресорний тип. Серед кардіоінгібіторних реакцій у 16 пацієнтів спостерігалася транзиторна асистолія понад 3 с (VASIS IIb), тоді як у решти пацієнтів (8) мала місце виражена брадикардія без асистолії (VASIS IIa). У пацієнтів зі змішаним типом синкопе значне падіння артеріального тиску поєднувалося з помірною брадикардією (падіння ЧСС >10 %, але без асистолії). У випадках вазодепресорного типу синкопе відзначалося різке зниження системного судинного тону з гіпотензією, при цьому рефлекторна брадикардія була мінімальною (ЧСС знижувалася не більше ніж на 10 % від вихідної), більш того, у деяких пацієнтів гіпотензія супроводжувалася тахікардією.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за типами вазовагального синкопе згідно класифікації VASIS

Загальна кількість пацієнтів, n	40
Розподіл за типом ВВС	
Змішаний тип, n (%)	11 (28 %)
Кардіоінгібіторний тип, n (%)	24 (60 %)
Вазодепресорний тип, n (%)	5 (12 %)

Перебіг ТІЛТ-тесту. Під час проведення ТІЛТ-тесту синкопе у 36 (90 %) пацієнтів виникло під час фази провокації нітрогліцерином; у 4 (10 %) – під час фази пасивної вертикалізації. Середній час до синкопе під час фази пасивної вертикалізації склав $10,8 \pm 2,1$ хв (від 8 до 15 хв), при цьому не враховано фазу 5-хвилинного відпочинку. У пацієнтів, у яких синкопе виникало після провокації нітрогліцерином (n = 36), час до синкопе становив $4,2 \pm 2,3$ хв (від 1 до 13 хв); у цей час не включено фазу 5-хвилинного відпочинку та фазу пасивної вертикалізації. Серйозних ускладнень під час тестування не зафіксовано. В 8 випадках у зв'язку з асистолією понад 6 с виникла необхідність термінового припинення тесту та переведення пацієнта у горизонтальне положення, після чого свідомість відновилася. Жодних реанімаційних заходів не застосовували.

Рішення щодо подальшої тактики лікування приймалося спільно з пацієнтом після визначення типу вазовагального синкопе та подано схематично в таблиці 3. Пацієнтам із кардіоінгібіторним типом (n = 24) обрали такі стратегії лікування: 14 із них із рецидивуючими синкопе виконали катетерну абляцію парасимпатичних гангліонарних сплетень (без ускладнень, із подальшим усуненням вагус-опосередкованої дисфункції синусового вузла); інші 10 відмовилися від інвазивних втручань і розпочали консервативну терапію (фізичні контрманеври, збільшене споживання рідини тощо). У групі зі змішаним типом

Таблиця 3

Розподіл методів лікування в залежності від типу вазовагального синкопе

Загальна кількість пацієнтів, n	40
Змішаний тип:	11
• Інвазивне лікування	6 (55 %)
• Консервативна терапія	5 (45 %)
Кардіоінгібіторний тип:	24
• Інвазивне лікування	14 (58,3 %)
• Консервативна терапія	10 (41,7 %)
Вазодепресорний тип:	5
• Інвазивне лікування	0
• Консервативна терапія	5 (100 %)

BBC (n = 11) кардіонейроабляція була застосована у 6 пацієнтів, решта 5 перебувають на консервативній терапії. Інвазивне лікування у пацієнтів із вазодепресорним типом (n = 5) вазовагального синкопе наразі має обмежене застосування [10,12], тому вони також перебувають на консервативному лікуванні.

Загалом 20 пацієнтів пройшли втручання з абляції парасимпатичних гангліонарних сплетень. Ще 20 перебувають на консервативній терапії. На сьогодні найбільша ефективність кардіонейроабляції доведена у пацієнтів із кардіоінгібіторним типом (VASIS II) вазовагального синкопе, тоді як ефективність цієї методики у пацієнтів із вазодепресорним типом залишається дискусійною [10].

Обговорення. Отримані результати підтверджують високу діагностичну цінність ТІЛТ-тесту у верифікації вазовагального синкопе. На сьогодні саме ТІЛТ-тест є найбільш розповсюдженим неінвазивним методом тестування автономної нервової системи серця пацієнта. Незважаючи на можливі порушення ритму (виражену синусову брадикардію, синус-арест або АВ-блокаду), що можуть бути спровоковані під час дослідження, особливо у пацієнтів з кардіоінгібіторним типом BBC, ТІЛТ-тест залишається безпечним методом діагностики. У нашому дослідженні у 40 пацієнтів із підозрою на BBC позитивна відповідь була отримана у 100% випадків. Такий високий відсоток позитивних результатів частково зумовлений відбором пацієнтів (до аналізу включено лише осіб із клінічно верифікованим BBC та позитивним ТІЛТ-тестом). Відомо, що в реальній практиці частка позитивних ТІЛТ-тестів коливається від 60 до 80% залежно від вихідної імовірності діагнозу та застосованого протоколу [3,8,13]. Використання нітрогліцеринової провокації сприяє підвищенню чутливості тесту без значної втрати специфічності, що підтверджується й нашими даними (90 % усіх синкопальних станів настали після введення нітрогліцерину). Наш аналіз підтверджує релевантність класифікації VASIS у клінічній практиці. Було виявлено всі три основні типи вазовагальних реакцій, однак розподіл пацієнтів за типом BBC має нетиповий патерн. У більшості сучасних наукових досліджень найбільшу частку ва-

зовагальних синкопе становлять пацієнти зі змішаним типом (VASIS I) [3,8,13]. Наша когорта пацієнтів мала нетиповий патерн розподілу. Більшість пацієнтів (24) мали кардіоінгібіторний тип вазовагального синкопе, яким у подальшому було рекомендовано інвазивне лікування у вигляді кардіонейроабляції. Це пов'язано з більш ретельним відбором пацієнтів для подальшого лікування за допомогою інвазивних методик. Чотирнадцять пацієнтів з кардіоінгібіторним типом пройшли абляцію гангліонарних сплетень через BBC; шестеро пацієнтів зі змішаним типом також пройшли кардіонейроабляцію через виражений кардіоінгібіторний компонент. Всі інші 20 пацієнтів (серед яких 10 пацієнтів з кардіоінгібіторним типом, які відмовились від будь-яких втручань; 5 пацієнтів зі змішаним типом, у яких не було вираженого кардіоінгібіторного компоненту; та 5 пацієнтів з вазодепресорним типом BBC) перебувають під динамічним спостереженням та отримують консервативне лікування. Важливо підкреслити, що негативний результат ТІЛТ-тесту не виключає рефлекторної природи синкопе. Окрім того, проведення тесту під наглядом дозволяє лікарю навчити пацієнта розпізнавати продромальні стани й вчасно застосовувати контрманиври для профілактики синкопе. Це є одним із додаткових варіантів консервативного ведення таких пацієнтів.

Важливо, що класифікація VASIS має не лише академічне значення, але й практичну корисність. Вона дозволяє визначити провідний патофізіологічний механізм синкопе у конкретного пацієнта та відповідно адаптувати стратегію подальшого лікування. Зокрема, виявлення кардіоінгібіторного компоненту (VASIS IIa/IIb) є підставою для розгляду кардіостимуляції або кардіонейроабляції, тоді як при вазодепресорному типі (VASIS III) основний акцент робиться на консервативних заходах для профілактики синкопальних станів.

Отже, досвід нашого дослідження підтверджує, що вибір терапії при BBC повинен базуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням типу вазовагальної реакції (VASIS) та тяжкості клінічного перебігу. Класифікація VASIS виявилася корисною для стратифікації пацієнтів, оскільки вона допомагає чітко виділити групу з кардіоінгібіторним типом, яким на сьогоднішній день надається перевага в проведенні інвазивних втручань (кардіостимуляція або кардіонейроабляція). У той же час, пацієнтам з вазодепресорними реакціями було успішно підібрано індивідуальні немедикаментозні та медикаментозні стратегії без застосування зайвих інвазивних втручань. Варто окремо виділити пацієнтів зі змішаним типом BBC, які на сьогоднішній день представляють значний клінічний інтерес. Саме у цієї категорії пацієнтів можна розглядати поєднання інвазивних та консервативних методів лікування для досягнення найбільшого клінічного ефекту та максимального зменшення кількості рецидивів синкопе, особливо

за наявності значно вираженого кардіоінгібіторного компоненту [10]. Варто підкреслити, що ефективність втручань необхідно регулярно переоцінювати. Наприклад, навіть після імплантації ШВРС чи виконання кардіонейроабляції пацієнти повинні продовжувати дотримуватися загальних аспектів профілактики і перебувати під постійним медичним наглядом. Також залишається відкритим питання довготривалої ефективності абляції гангліонарних сплетень та доцільності її застосування у ширшій когорті пацієнтів (змішаний та вазодепресорний типи ВВС) – це напрямок для майбутніх досліджень.

Висновки

1. ТІЛТ-тест відіграє провідну роль у діагностиці вазовагального синкопе під час оцінки автономної нервової системи серця. Це безпечний, інформативний та найбільш поширений метод, який доцільно застосовувати у всіх пацієнтів із підозрою

на рефлекторне синкопе, ортостатичну гіпотензію тощо.

2. Верифікація результатів ТІЛТ-тесту проводиться з використанням класифікації VASIS, яка є зручним інструментом для визначення типу вазовагального синкопе. Чітка ідентифікація типу ВВС дає змогу сформулювати оптимальну тактику подальшого лікування.
3. Імплантація штучного водія ритму серця та кардіонейроабляція показали найбільшу ефективність у пацієнтів з кардіоінгібіторним типом.
4. Пацієнти зі змішаним типом ВВС можуть мати позитивний ефект від комбінованих стратегій лікування.
5. Пацієнтам з вазодепресорним типом рекомендовано застосування консервативних заходів (збільшення споживання рідини, солі, навчання контрманеврам тощо).

Список використаних джерел

References

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
2. Glikson M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
3. Udyavar A, Shenthathar J, Naik AM, Khanra D, Ramalingam V, Singhal R, Choudhary D, Gupta PN, Rao BH, Mehrotra S, Arora V, Kathuria S, Suri P, Benditt D, Sutton R. A contemporary review of the head-up tilt test: Utility and limitations. *Indian Heart J*. 2025 Apr 2;S0019-4832(25)00060-4. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.03.014>
4. Li L, Po S, Yao Y. Cardioneuroablation for Treating Vasovagal Syncope: Current Status and Future Directions. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023 Jun 9;12:e18. <https://doi.org/10.15420/aer.2023.02>
5. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. Cardioneuroablation – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005 Jan;7(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.10.003>
6. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, Talajic M, Kus T, Seifer CM, Lelonek M, Klingenhoben T, Parkash R, Ritchie D, McRae M; POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 5;68(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.030>
7. Gampa A, Upadhyay GA. Treatment of Neurocardiogenic Syncope: From Conservative to Cutting-edge. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018 Jul 15;9(7):3221-3231. <https://doi.org/10.19102/icrm.2018.090702>
8. Schroeder C, Tank J, Heusser K, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Physiological phenomenology of neurally-mediated syncope with management implications. *PLoS One*. 2011;6(10):e26489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026489>
9. Tymoshenko DA, et al. Cardioneuroablation for the treatment of vasovagal syncope. *UJC*. 2025 Apr 28;32(2):67-74. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.2.6774>
10. Tu B, Lai ZH, Chen AY, Weng ZY, Cai SM, Zhang ZX, Zhou LK, Zheng LH, Yao Y. Effectiveness of cardioneuroablation in different subtypes of vasovagal syncope. *J Geriatr Cardiol*. 2024 Jun 28;21(6):651-657. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2024.06.004>
11. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation-A Prospective Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 Jan;9(1):85-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.08.011>
12. Chen Z, Li Y, Liu Y, Shen G, Xiong G, Wu B, Liu Y, Huang X, Li H, Zhou H, Xu Z, Zhang G, Tao Y, Zhang F, Lai H. Efficacy of cardioneuroablation for vasodepressor vasovagal syncope. *Front Neurosci*. 2025 Apr 4;19:1514513. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1514513>
13. Groppelli A, Russo V, Parente E, Comune A, de Lange FJ, Rivasi G, Rafanelli M, Deharo JC, Francisco-Pascual J, Maggi R, Fedorowski A, Ungar A, Parati G, Brignole M. Mechanism of syncope: role of ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular autonomic function assessment. *Eur Heart J*. 2025 Mar 1;46(9):827–835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae907>
14. Aksu T, et al. Cardioneuroablation for the treatment of reflex syncope and functional bradyarrhythmias: A Scientific Statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2024 Aug 3;26(8):euae206. <https://doi.org/10.1093/europace/euae206>

Tilt Test as a Primary Non-Invasive Method for Testing Cardiac Autonomic Nervous System Function in Patients with Vasovagal Syncope

Dmytro A. Tymoshenko¹, Mykola V. Derkach¹, Alina V. Topchii²

¹Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine

²MC Docos Medical, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Syncope is a sudden, brief loss of consciousness with rapid spontaneous recovery, caused by transient global cerebral hypoperfusion. Among various causes of syncope, the most common are reflex mechanisms, particularly vasovagal syncope (VVS) [1]. At present, the tilt test is the most widely used non-invasive method for testing the cardiac autonomic nervous system. Tilt test results are verified using the modern VASIS classification, which distinguishes three types of vasovagal syncope.

Aim. The aim of this study was to determine the role of the tilt test in assessing the cardiac autonomic nervous system and its influence on the selection of treatment strategies for patients with vasovagal syncope.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted on data from 40 patients who presented to the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery with recurrent syncope and had a positive tilt test result. Among those examined were 30 men and 10 women, with a mean age of 37.8 ± 11.6 years (with an age range of 15-69 years). The tilt test was performed according to the classical Italian protocol. Following the test and confirmation of vasovagal syncope, each patient was assigned an appropriate treatment strategy – ranging from conservative management to invasive interventions.

Results. All 40 patients had a positive tilt test result, confirming the vasovagal origin of syncope. This high rate of positive responses likely reflects careful preselection of candidates for potential invasive treatment. Syncope occurred in 36 patients (90 %) during the nitroglycerin provocation phase and in 4 patients (10 %) during the passive tilt phase. The mean time to syncope in the passive tilt phase was 10.8 ± 2.1 minutes (range: 8-15 minutes), while in the nitroglycerin phase it was 4.2 ± 2.3 minutes (range: 1-13 minutes). A cardioinhibitory type was identified in 24 patients (60 %), a mixed type in 11 (28 %), and a vasodepressor type in 5 (12 %).

Treatment strategies were determined jointly with the patients. Fourteen individuals with recurrent syncope and a pronounced vagal component underwent catheter ablation of parasympathetic ganglionated plexi, with no procedural complications and complete resolution of vagally mediated sinus node dysfunction. Another 10 with the cardioinhibitory type opted for conservative therapy. Among those with the mixed type, six underwent cardioneuroablation, while the remaining five were managed conservatively. Invasive interventions for the vasodepressor type remain uncommon [10,12], and these patients were treated conservatively.

Conclusions. The tilt test plays a crucial role in diagnosing vasovagal syncope by assessing the cardiac autonomic nervous system. Accurate classification of the vasovagal syncope type using the VASIS classification directly influences subsequent treatment decisions. According to numerous contemporary studies, invasive treatments demonstrate the greatest effectiveness in patients with the cardioinhibitory type of vasovagal syncope.

Keywords: *loss of consciousness, diagnosis of reflex syncope, conservative therapy, pacemaker implantation, cardioneuroablation.*

Conflict of Interest: none declared.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 17.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 05.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 12.08.2025

Вітовський Р. М.^{1,2}, д-р мед. наук, професор, завідувач відділу хірургічного лікування поліорганної патології та кардіохірургії професор кафедри хірургії серця та магістральних судин
<https://orcid.org/0000-0001-5318-6708>.

Гуменюк К. В.³, канд. мед. наук, полковник медичної служби, головний хірург Збройних Сил України Командування Медичних сил, доцент кафедри військової хірургії, <https://orcid.org/0000-0001-8892-4061>

Ісаєнко В. В.^{1,2}, д-р мед. наук, доцент, кардіохірург відділення хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, доцент кафедри, <https://orcid.org/0000-0002-7209-358X>

Вітовський А. Р.¹, лікар анестезіолог відділення анестезіології, <https://orcid.org/0000-0003-3282-6539>

Уніцька О. М.¹, медичний директор, <https://orcid.org/0000-0003-4588-3073>

Лазоришинець В. В.¹, д-р мед. наук, професор, академік НАН і НАМН України, директор, <https://orcid.org/0000-0002-1748-561X>

¹ДУ «Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Українська військово-медична академія

Особливості діагностики та хірургічного лікування уламкової емболії правого шлуночка при мінно-вибухових пораненнях

Резюме

На окреме місце серед уламкових поранень виходить уламкова емболія серця та судин, що є рідкісним наслідком балістичних ушкоджень і полягає в травматичному проникненні в кровоносну судину стороннього тіла (зазвичай кулі або уламка), яке потім продовжує мігрувати вздовж траєкторії судини в іншу частину тіла. Рідкісність такого ураження і значна варіабельність клінічних проявів призвели до відсутності напрацьованих стратегій лікування або ведення такого стану.

Мета. На основі досвіду лікування мінно-вибухових поранень представити особливості перебігу, діагностики та тактики лікування уламкової емболії правих відділів серця.

Матеріали та методи. Наш досвід лікування мінно-вибухових поранень складає 72 випадки. Поранення безпосередньо серця спостерігалось у 33 поранених. Локалізація уламків у порожнині правого шлуночка діагностована у 14 пацієнтів. Уламкова емболія порожнини правого шлуночка серця спостерігалась в 4 випадках, що склало 5,8% від загальної кількості хворих з мінно-вибуховими пораненнями. Провідним діагностичним методом, що дозволив виявити уламок, була КТ з контрастним підсиленням та синхронізацією.

Результати. Внаслідок мінно-вибухового уламкового ураження всі 4 представлені пацієнти були поранені у верхні або нижні кінцівки. При цьому порушення цілісності грудної клітки або діафрагми не спостерігалось. У всіх поранених виявлені уламки в порожнині правого шлуночка. Діагностика наявності уламка в серці відбулася у різний термін після поранення – від 1 дня до 4 місяців. Усі хворі були прооперовані зі штучним кровообігом, доступом через тристулковий клапан. В усіх випадках ознак порушення цілісності стінок серця не виявлено. Неодимовий магніт застосовувався під час кожної операції.

Висновки. Попадання уламків у венозні судини верхніх та нижніх кінцівок може супроводжуватися міграцією снаряда до правих відділів серця з подальшою фіксацією до трабекул правого шлуночка та можливістю попадання в басейн легеневої артерії. На наш погляд, для запобігання міграції уламків у судини басейну легеневої артерії тактика видалення уламків, що знаходяться в порожнині ПШ, має бути пріоритетною.

Ключові слова: вибухова травма, уламкові поранення, емболія правого шлуночка, КТ-діагностика уламкових уражень, видалення уламків, тактика лікування, ознаки уламкової емболії.

Російсько-українська війна, розв'язана російськими окупантами у 2014 році, перетворилася на жорстоке й кровопролитне протистояння, у якому укра-

їнський народ відстоює незалежність своєї держави та право жити у вільній країні. Ця війна не лише змінила геополітичну ситуацію в Європі, а й поставила перед медичною спільнотою нові виклики, зокрема в галузі військової медицини. Використання сучасного озброєння спричиняє значно складніші, комбіновані поранення, що вражають різні частини тіла, органи й системи. Епідемія вогнепальних поранень (ВП) і

травм внаслідок війни з росією продовжує зростати, а знання про ВП стають все актуальнішими [1].

Наслідки мінно-вибухової травми, вогнепальні поранення не бувають однаковими двічі. Вид снаряда, розрив, швидкість проникнення чи тип ушкоджених м'яких тканин – аспекти, які впливають на подальшу симптоматику та стан пацієнта, діагностику та методи лікування [1,5].

Серед багатьох типів бойових травм особливу увагу привертає уламкова травма серця та судин. Поранення серця в переважній більшості супроводжуються високою летальністю. Однак є випадки поранення серця, що потребують хірургічного втручання у відносно віддалений термін після поранення. При цьому уражальний агент може локалізуватись в різних ділянках серця, включаючи як його порожнини, так і стінки, що може створювати додаткову потенційну небезпеку в разі імовірної міграції в рухомому об'єкті, яким є серце [4,5].

На окреме місце серед уламкових поранень виходить уламкова емболія (УЕ) серця та судин. УЕ є рідкісним наслідком балістичних ушкоджень, таких як вогнепальні поранення, що полягає в травматичному проникненні в кровоносну судину стороннього тіла (зазвичай кулі або уламка), яке потім продовжує мігрувати вздовж траєкторії судини в іншу частину тіла. Потенційні ускладнення уламкової емболії включають ішемію кінцевих органів, сепсис і аномалії клапанів серця залежно від уражених судин, супутніх запальних процесів і кінцевого пункту призначення, куди уламок емболізує [1,15].

Частоту кульової емболії важко визначити, але в літературі повідомлялося, що 0,3 % із приблизно 7500 жертв війни у В'єтнамі та 1,1 % із 346 жертв у війнах в Афганістані та Іраку продемонстрували ознаки кульової або уламкової емболії [4]. Низький рівень частоти таких станів у бойових сценаріях пояснюється негайними смертельними ускладненнями, пов'язаними з високошвидкісними снарядами, оскільки високошвидкісні снаряди з більшою ймовірністю створюють вихідні рани та побічні пошкодження тканин через високу кінетичну енергію, збільшуючи ризик смерті [5].

У більшості випадків УЕ виникає внаслідок ушкоджень, спричинених кулями малого калібру або уламками з відносно низькою кінетичною енергією [5,6]. Оскільки снаряд втрачає швидкість під час проходження крізь м'які тканини, його кінетична енергія прогресивно зменшується [10]. До моменту, коли снаряд проникає в кровоносну судину, кінетична енергія кровотоку здатна подолати кінетичну енергію снаряду, яка потім здатна пробити лише одну стінку кровоносної судини, залишаючись у її просвіті, звідки він потім рухається кровообігом до різних сегментів цієї судини, інших кровоносних судин або до камер серця. УЕ може виникнути в артеріальних або венозних кровоносних судинах, причому артеріальна емболізація снаряда зазвичай викликає більш

негайні симптоми, вторинні після артеріальної обструкції та ішемії відповідних тканин [3,8]. Тому артеріальну емболію слід ліквідувати шляхом термінового ендovasкулярного лікування або відкритої хірургії [3,8].

Венозні кровоносні судини частіше уражаються УЕ, причому нижня порожниста вена (25 %), стегнові вени (15 %) і підключичні вени (10 %) є найбільш поширеними місцями входу снаряда. При цьому спостерігається наступний розподіл місць локалізації уламків: праве передсердя (9,7 %), правий шлуночок (54,8 %), легенева артеріальне дерево (32,3 %) та нижня порожниста вена (3,2 %) [8,16]. У більшості випадків венозної УЕ снаряд зрештою мігрує до серця, особливо до правої камери.

Рідкісність такого ураження і значна варіабельність клінічних проявів призвели до відсутності напрацьованих стратегій лікування або ведення цього стану [8]. Сучасна література з аналізом досвіду численних авторів свідчить про те, що кульові емболи, які присутні в артеріальному кровообігу, найкраще лікувати шляхом своєчасного хірургічного або ендovasкулярного видалення через високу ймовірність майбутньої ішемії. Рекомендується видалення всіх артеріальних уламкових емболів та тих, що знаходяться в легеневій венозній системі [3]. Пропоноване лікування венозної емболії варіюється та залежить від клінічних симптомів [9]. Такі методи візуалізації, як комп'ютерна томографія (КТ), є найкращим діагностичним засобом. Зрештою, поєднання багатьох факторів визначатиме прогноз і лікування пацієнта.

Через відсутність великого досвіду в будь-якому окремому закладі існують певні суперечки щодо відповідних діагностичних і терапевтичних підходів до лікування таких випадків.

Мета. Визначити особливості перебігу, діагностики та лікування уламкової емболії правих відділів серця у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями та надати рекомендації щодо хірургічного ведення таких станів.

Матеріали та методи. Наш досвід лікування мінно-вибухових поранень становить 72 випадки. Практично всі вони були пов'язані з ураженням органів грудної клітки (ГК), а саме – легень, серця або органів середостіння. Наявність уламка в грудній порожнині передбачала ураження грудної стінки або діафрагми, що стало місцем входження уражального агента. Поранення безпосередньо серця спостерігалось у 33 (45,8 %) пацієнтів. Локалізацію уламків у порожнині правого шлуночка діагностовано у 14 пацієнтів.

Водночас в окремих випадках наявність металевого уламка в порожнині правого шлуночка було неможливо пояснити проникаючим пораненням через відсутність пошкодження грудної клітки або діафрагми. Окрім того, проникаюче поранення правого шлуночка серця зазвичай супроводжується гемоперикардом та ознаками пошкодження самого перикарда. У цій статті ми представляємо наш досвід діа-

гностики та лікування пацієнтів з мінно-вибуховими уламковими травмами, наслідком яких стала уламкова емболія порожнини правого шлуночка серця.

Наш досвід діагностики та хірургічного лікування уламкових емболій серця становить 4 випадки, що склало 5,5 % від загальної кількості хворих (72) з мінно-вибуховими пораненнями, які проходили лікування в нашому центрі. Усі пацієнти – чоловіки віком 24, 29, 43 та 44 роки. Провідним діагностичним методом, що дозволив виявити уламок, була КТ з контрастним підсиленням та синхронізацією.

Усім пацієнтам проводили послідовне КТ-дослідження грудної клітки та серця за наступним алгоритмом:

1. Нативна (безконтрастна) КТ грудної клітки – для виявлення уламків та сторонніх тіл, гемотораксу, пневмотораксу та оцінки паренхіми легень.
2. КТ серця з контрастуванням та ЕКГ-синхронізацією – для детальної оцінки уламків та сторонніх тіл, міокарда, перикарду, порожнини серця та коронарної анатомії.
3. КТ грудної клітки з контрастом – в артеріальну фазу для оцінки магістральних судин грудної клітки, включаючи аорту з її гілками та легеневі артерії.

Технічні параметри дослідження:

КТ-дослідження виконували на комп'ютерному томографі «Canon Aquilion One Genesis Edition» (Canon Medical Systems®, Японія) із застосуванням ЕКГ-синхронізації (640×0,5 мм, час обертання ген-трі – 275 мс). Для контрастування використовували йодовмісну речовину йогексол у дозі 1 мл/кг маси тіла зі швидкістю введення 5–6 мл/с, з подальшою болюсною інфузією 60–90 мл фізіологічного розчину.

Модуляцію дози опромінення забезпечували відповідно до фаз інтервалу R–R (максимальне опромінення на 30–80 % циклу).

Постпроцесингову обробку зображень здійснювали лікарі-рентгенологи за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення для тривимірної реконструкції на робочій станції «Vitrea Advanced»

(Canon Medical Systems®, Японія). Цей метод дозволив із належною точністю визначити локалізацію уламка, ступінь проникнення в тканини серця, розмір та щільність за одиницями Хаунсфілда (HU), що надає додаткову інформацію про характер проникаючого снаряда.

Результати. Слід зазначити, що у всіх поранених виявлені уламки в порожнині правого шлуночка.

Дані таблиці 1 свідчать, що в результаті мінно-вибухового уламкового ураження всі представлені пацієнти були поранені у верхні або нижні кінцівки, а також у пахову ділянку. При цьому порушення цілісності грудної клітки або діафрагми не спостерігалося. У чотирьох пацієнтів діагностика наявності уламка в серці відбулася в різний термін після поранення (таблиця 1).

Так, у першого пацієнта, 24 роки, із пораненням правого плеча та обох стегон перше КТ грудної клітки було виконано в день поранення (20.09.22) у зв'язку з підозрою на проникаюче поранення грудної клітки, якого не було діагностовано. Дані щодо гемопневмотораксу та ознак ураження легень були відсутні. При цьому було виявлено уламок у серці, що вимагало направлення пацієнта до кардіохірургічного відділення. Пацієнта скерували до Інституту серцево-судинної хірургії (ІССХ). КТ із контрастуванням, виконане в інституті 22.09.22, деталізувало локалізацію уламка в порожнині правого шлуночка біля стулок тристулкового клапана (рисунок 1). Таким чином, пацієнт потрапив до спеціалізованого центру серцево-судинної хірургії вже за дві доби після поранення.

Другий пацієнт мав іншу історію виявлення уламка серця. Поранення відбулося 12.05.24 р. В результаті вибуху міни сталося множинне уламкове ураження правої нижньої кінцівки в стегнову ділянку ззаду зі значною кровотечею. Хірургічне втручання в день поранення дозволило відновити функцію судин. Пацієнт перебував у задовільному стані на реабілітації. За 5 місяців після поранення діагностичне КТ черевної порожнини 03.10.24 р., спрямоване на діагностику гострого панкреатиту, випадково виявило уламок

Таблиця 1

Дані про дату, місце уламкового ураження, маніпуляції на етапах лікування та дату виявлення уламка в серці

№ п/п	Дата поранення	Місце поранення	Маніпуляції на етапах	Дата виявлення уламка в серці
1.	20.09.22 р.	Непроникаюче поранення грудної клітини, праве плече, обидва стегна.	ПХО ран. КТ – 20.09.22 р. КТ з контр. – 22.09.22 р.	20.09.22 р. при виконанні КТ
2.	12.05.24 р.	Поранення правої нижньої кінцівки, кровотеча.	ПХО рани. КТ 03.10.24 р. виявила уламок	03.10.24 р. при виконанні КТ черевної порожнини
3.	28.05.24 р.	Поранення лівого стегна та лівої гомілки	ПХО ран, КВГ – 80 % атеросклер. ураження ПМШГ.	28.05.24 р. при виконанні КТ
4	20.10.24 р.	Поранення лівої нижньої кінцівки, лівої пахової ділянки, обличчя.	ПХО ран, 23.10.24 р. – видалення уламків очей	24.01.25 р. при виконанні рентгенографії

Примітки: ПХО – первинна хірургічна обробка; КВГ – коронаровентрикулографія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка (артерія).

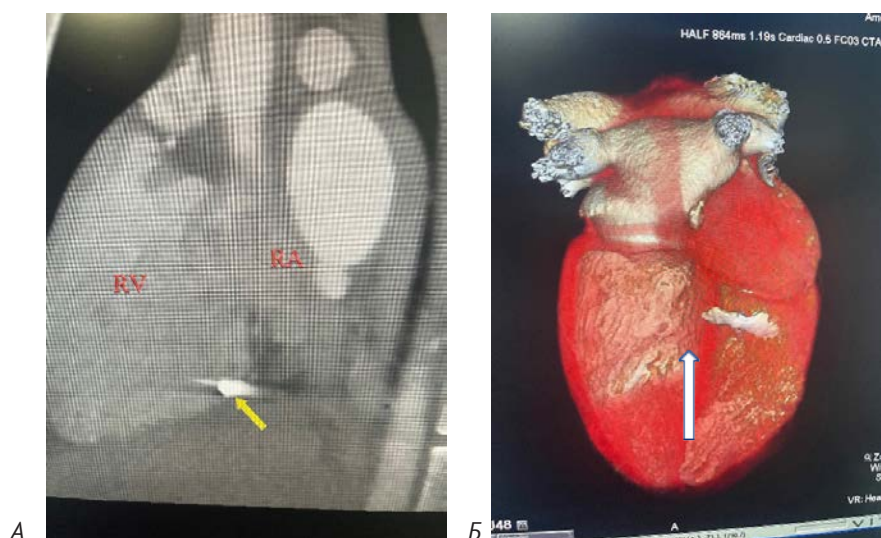


Рисунок 1. КТ з контрастуванням (А) демонструє наявність металевого уламка в порожнині правого шлуночка близько фіброзного кільця тристулкового клапана. 3D-реконструкція (Б) підтверджує локалізацію уламка на діафрагмальній стінці правого шлуночка поряд із тристулковим клапаном.

у ділянці серця, що вимагало скерування пацієнта до Інституту серцево-судинної хірургії. КТ з контрастуванням показало наявність уламка в порожнині правого шлуночка між трабекулами, на діафрагмальній його поверхні (рисунок 2). Ознайомлення з особливостями поранення, що сталося 5 місяців тому і не супроводжувалося травмою грудної клітки, та наявність металевого уламка, який вільно розташовувався в порожнині правого шлуночка (ПШ), дозволило припустити можливість емболічного характеру потрапляння уламка в ПШ, не діагностованого одразу після поранення.

Третій пацієнт, 44 років, 28.05.24 р. отримав уламкове поранення лівого стегна та лівої гомілки. Пройшов первинну хірургічну обробку (ПХО) ран та КТ грудної клітки. У проекції серця виявили уламок металевої щільності. 03.06.24 р. пацієнт у задовільному стані поступив до ІССХ. КТ з контрастуванням підтвердило наявність уламка в порожнині правого шлуночка (ПШ), на діафрагмальній його поверхні, фіксованого між трабекулами (рисунок 3).

Четвертий пацієнт, 20.10.24 р., в результаті вибуху міни отримав множинні уламкові поранення правої нижньої кінцівки, пахової ділянки та обличчя



Рисунок 2. КТ серця з контрастуванням (Б) з 3D-проекцією (А) демонструє наявність металевого уламка в порожнині правого шлуночка, на його діафрагмальній поверхні між трабекулами.



Рисунок 3. КТ з контрастуванням (Б, В) та 3D-реконструкцією (А) демонструє наявність металевого уламка в порожнині правого шлуночка на діафрагмальній поверхні, ближче до його верхівки між трабекулами.

(рисунок 4). 21.10.24 р. проведено первинну хірургічну обробку (ПХО) множинних ран із частковим видаленням уламків за допомогою магнітів. 23.10.24 р. здійснено видалення уламків з очей. Через 3 місяці після поранення, після рентгенівського дослідження грудної клітки, непередбачувано виявлено стороннє тіло металевої щільності в ділянці серця. 27.01.25 р. пацієнт у задовільному стані, без суттєвих скарг, поступив до ІССХ, де за допомогою КТ із контрастуванням діагностовано наявність металевого уламка в порожнині правого шлуночка в ділянці його верхівки (рисунок 5).

Таким чином, представлені дані, які свідчать про відсутність у всіх випадках проникаючого поранення грудної клітки та наявність сторонніх тіл металевої щільності в порожнині правого шлуночка, у поєднанні з ураженням уламками нижніх кінцівок, да-

ють змогу зробити висновок про наявність міграції уламків із током крові басейном нижньої порожнистої вени після їх потрапляння в просвіт крупних венозних судин із подальшим емболічним ураженням порожнини серця. Усі представлені пацієнти перенесли хірургічне втручання, що полягало у видаленні уламка з порожнини ПШ. Дані про дату поступлення, дату та особливості хірургічного втручання подані в таблиці 2.

Як видно з представлених у Таблиці 2 даних про хід хірургічного лікування, в усіх випадках ознак пошкодження перикарда не спостерігалось. Наявності запального процесу або ознак гемоперикарда також не виявлено. Ознак порушення цілісності стінок серця також не виявлено.

Усі операції виконувалися на зупиненому серці із застосуванням фармакохолодової кардіоплегії,

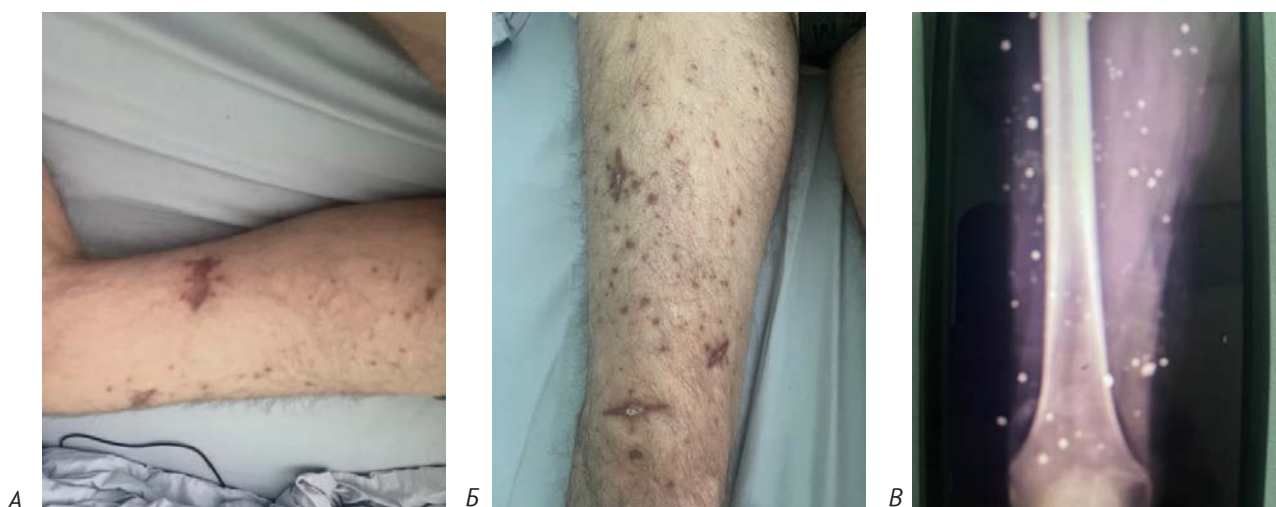


Рисунок 4. Наслідки уламкового поранення правої нижньої кінцівки (А – стегно, Б – гомілка), місця проникнення у м'які тканини гомілки та стегна. При рентгенівському обстеженні множинні уламки м'яких тканин (В).



Рисунок 5. КТ з контрастуванням (Б) демонструє металевий уламок в порожнині правого шлуночка в ділянці його верхівки. А – 3D-реконструкція: уламок в порожнині ПШ.

Таблиця 2

Дані про дату лікування та особливості хірургічного втручання пацієнтів з уламковою емболією

№	Дата надходження	Дата операції	Локалізація уламка та розмір	Особливості операції
1.	22.09.24 р.	23.09.24 р.	Під ТК, на межі септальної та задньої стулок. 8x5x3 мм	Порожнина перикарда чиста. Видалено магнітом через ТК без пошкодження стулок.
2.	13.11.24 р.	15.11.24 р.	В трабекулах діафрагмальної стінки ПШ. 9x4x5 мм	Порожнина перикарда чиста. Видалено магнітом через ТК
3.	03.06.24 р.	05.06.24 р.	В трабекулах діафрагмальної стінки ПШ. 10x9x7 мм	Порожнина перикарда чиста. Видалено комбінованими маніпуляціями з магнітом через ТК
4.	27.01.25 р.	29.01.25 р.	Порожнина ПШ. Верхівка ПШ. 6x4x4 мм.	Порожнина перикарда чиста. Розріз ПШ на верхівці з визначенням локалізації магнітом.

Примітки: ТК – тристулковий клапан.

доступом через праве передсердя та тристулковий клапан. КТ з контрастуванням із можливістю 3D-реконструкції дозволила точно локалізувати місце знаходження уламка в порожнині ПШ. Тому всі маніпуляції проводилися саме у визначених його ділянках, що значно полегшувало виявлення металевої структури. У разі відсутності візуального виявлення уламка застосовувалися неодимові магніти для уточнення його локалізації та полегшення видалення. Інтракардіальні маніпуляції в усіх чотирьох випадках відрізнялися.

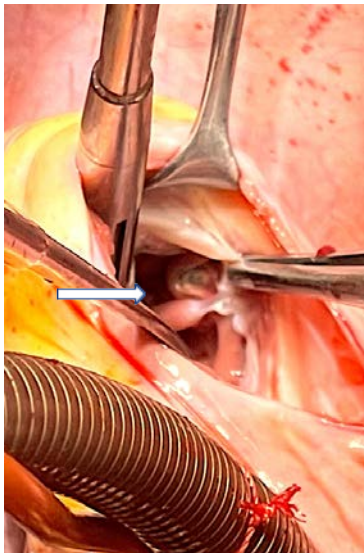
У першому випадку уламок розміром 8x5x3 мм розташовувався в ПШ під стулками ТК – між передньою та задньою, фіксований тканинами ПШ (рисунок 6А). Магніт, піднесений до тристулкового клапана, дозволив досить легко вилучити уламок, не пошкодивши стулки клапана (рисунок 6Б).

В другого та третього хворих ревізія порожнини ПШ через просвіт ТК показала наявність уламків розміром до 1 см з гострими краями, що розташовувались між трабекулами на діафрагмальній стінці ПШ (рисунок 7). В одному випадку уламок легко вийшов при застосу-

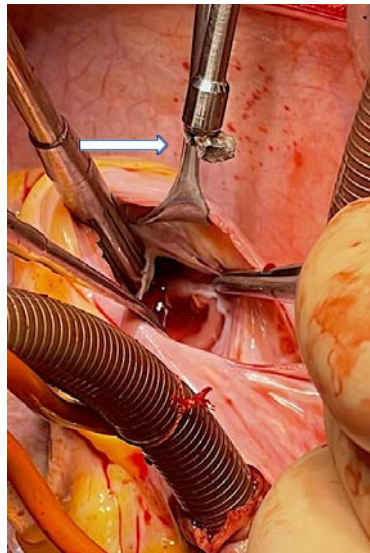
ванні магніту, в другому знадобилися додаткові маніпуляції за допомогою ножиць та пінцета для звільнення уламка з трабекулярної поверхні порожнини ПШ.

У четвертого пацієнта для видалення уламка з верхівкової частини порожнини правого шлуночка знадобився невеликий розріз стінки правого шлуночка в проекції уламка, точну локалізацію якого визначено неодимовим магнітом, що викликав реакцію примагнічування чужорідного тіла. Після вилучення уламка розріз шлуночка ушито безперервним дворядним швом поліпропіленовою ниткою 5.0.

Таким чином, порівняльний аналіз хірургічних маніпуляцій, які використовувалися при видаленні уламкових емболів порожнини ПШ у наших пацієнтів, дозволив виявити різні варіанти їхнього розташування та методів видалення. Так, із чотирьох випадків візуальне виявлення уламка після огляду порожнини правого шлуночка спостерігалось тільки у двох хворих. При цьому застосування неодимових магнітів, піднесених до металевих структур, дозволило легко вилучити уламки без застосування додаткових маніпуляцій і травматизації міокарда.



А



Б

Рисунок 6. А – металевий уламок розташований під стулками ТК. Доступ через праве передсердя. Пінцетом відведена задня стулка клапана. Б – застосування магніту для видалення уламка.

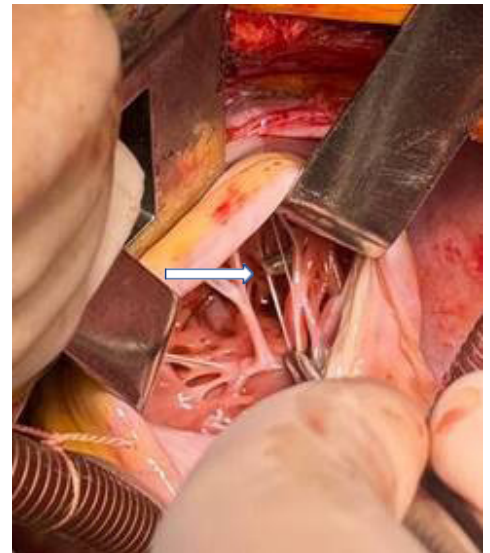


Рисунок 7. Металевий уламок в порожнині ПШ, між трабекулами на діафрагмальній поверхні. Проекція через тристулковий клапан

У інших двох пацієнтів уламки локалізувалися між трабекулами, глибоко в стінці правого шлуночка, що вимагало додаткових хірургічних маніпуляцій за допомогою ножиць, скальпеля та пінцета для їхнього видалення. При цьому один уламок на діафрагмальній стінці ПШ було видалено доступом через тристулковий клапан, а другий, з локалізацією на верхівці ПШ, вдалося видалити тільки за допомогою зовнішнього розтину стінки шлуночка з подальшим вилученням за допомогою магніту.

Слід зазначити, що застосування магнітної навігації у цих випадках допомогло локалізувати уламки та безпечно їх видалити з мінімальною травмою міокарда.

Відновлення серцевої діяльності в усіх хворих відбулося без ускладнень. Післяопераційний період лише в одному випадку був ускладнений неспроможністю швів на шкірі, що подовжило перебування пацієнта в стаціонарі. Всі хворі у задовільному стані були переведені до військового шпиталю для проходження реабілітації.

Таким чином, представлені дані свідчать про досить часте виникнення такого ускладнення мінно-вибухового уламкового поранення, як уламкова емболія серця. У наших чотирьох спостереженнях місцем потрапляння уламків у судинну систему виявилися переважно судини нижніх кінцівок. Потрапляння уламків у просвіт крупних венозних судин зі створенням умов, що сприяють їх переміщенню до правих відділів серця, зумовлює виникнення такого ураження серця, як уламкова емболія.

Обговорення. Уламкова емболія є потенційним ускладненням мінно-вибухового поранення, особливо при польоті низькошвидкісного снаряда. По-

трапивши в судинну систему, уламок може мігрувати до різних частин тіла, потенційно спричиняючи такі ускладнення, як ішемія, стаючи джерелом тромбоемболії або функціонуючи як осередок інфекції [6].

Артеріальна уламкова емболія, як правило, призводить до болю, пов'язаного з ішемією периферичних і кінцевих органів, і її слід оперувати [8]. Залишається значна суперечка щодо оптимальної тактики лікування венозної уламкової емболії в серці, особливо тому, що більшість венозних емболій протікає безсимптомно [12]. Два найбільш поширені місця розташування венозних емболів є праві відділи серця та судинна система легеневої артерії до 82 % [11,12]. Немає чіткої думки щодо тактики лікування: деякі виступають за спостереження, тоді як інші також віддають перевагу видаленню з огляду на ризик тромбоемболії легеневої артерії, бактеріального ендокардиту, дисфункції клапанів або ерозії серцевої тканини [5].

Парадоксальні емболи є ще більш рідкісними. Це випадки парадоксальної уламкової емболії з венозної системи до артеріальної через відкритий овальний отвір [14].

Враховуючи потенційний ризик, пов'язаний з операцією на відкритому серці, поява ендоваскулярних методів відкрила унікальну можливість у таких випадках. Перший успішний випадок ендоваскулярного видалення кулі датується 1980 роком і включав вилучення кульового емболу з правого шлуночка. Оскільки технології продовжують розвиватися, це, ймовірно, стане переважачим терапевтичним підходом. Звичайно, за відсутності досвіду використання цих методів хірургічне втручання залишається життєздатним варіантом залежно від досвіду установи [4].

Дуже важливо якомога точніше локалізувати уламки, коли прийнято рішення про втручання в умовах безсимптомної венозної емболії. Початкове рентгенографічне дослідження грудної клітки повинно бути виконане для попереднього визначення локалізації та можливих ознак інших наслідків наявності уламка. У гемодинамічно стабільного та безсимптомного пацієнта наступним методом візуалізації має бути комп'ютерна томографія грудної клітки з контрастним підсиленням [7], якої зазвичай достатньо для визначення тактики лікування. Снаряд може створювати занадто багато артефактів для точної локалізації, тому може знадобитися додаткова візуалізація [5]. Додаткові методи візуалізації (трансторакальна та транsezофагеальна ехокардіографія, коронарографія) можуть допомогти в ухваленні рішення щодо консервативного підходу з регулярним спостереженням, черезшкірним або хірургічним видаленням [5,10].

Кілька нещодавно опублікованих рекомендацій пропонують суперечливі стратегії лікування. Одне з таких досліджень показує, що уламкову емболію в лівих відділах серця слід оперувати, якщо у пацієнта є симптоми, ембол розташований внутрішньопорожнинно або частково виступає в просвіт серцевої порожнини. Водночас, якщо пацієнт не має симптомів, а ембол повністю занурений у стінку серця, або у разі наявності правостороннього кульового ембола розміром <5 мм – слід проводити динамічне спостереження із серійною візуалізацією [2,5,8]. Інше дослідження вказує, що безсимптомні венозні емболи слід видаляти, за винятком тих, що локалізовані в легеневій артерії. При цьому наголошується, що видаленню підлягають лише ті емболи легеневої артерії, які доступні для ендovasкулярного втручання [9].

На відміну від попередніх, ще одна публікація рекомендує хірургічне видалення уламкового ембола з правого шлуночка навіть у безсимптомного пацієнта, оскільки у 42 % випадків виникають летальні ускладнення, якщо куля або інший снаряд емболізує легеневу артерію [13].

Справді, занепокоєння щодо наслідків емболії легеневої артерії було головною причиною нашого рішення видалити уламки, враховуючи, що близько 26 % венозних емболів зрештою осідають у басейні легеневої артерії, що створює ризик ерозії стінки судини та фатальної кровотечі.

У наших спостереженнях місцем проникнення уламка в судинну систему організму став басейн нижньої порожнистої вени – це судини нижніх кінцівок. При цьому слід зазначити, що ознаки вираженої кровотечі можуть не спостерігатися. Тільки в одному випадку серед наших пацієнтів спостерігалася виражена кровотеча. Уламок пробив одну стінку судини та залишився в її просвіті, але не затримався на рівні проникнення в судину.

Швидке переміщення уламків по венозній системі басейну нижньої порожнистої вени до правих

відділів серця можливе лише у випадках створення сприятливих умов для міграції. І такі умови, як правило, створюються одразу після поранення. Набуття горизонтального положення, що найчастіше відбувається після поранення нижніх кінцівок, дає змогу уламкам, які знаходяться в просвіті великої венозної судини, легко переміщатися з током крові до правих відділів серця. З правого передсердя через тристулковий клапан металевий фрагмент потрапляє в порожнину правого шлуночка. Затримці гострих уламків у порожнині правого шлуночка сприяє виражена трабекулярність його внутрішньої поверхні, що дає змогу фіксуватися снарядам між трабекулами. І не завжди ця фіксація є надійною.

У серії наших випадків уламкової емболії всі пацієнти були прооперовані з огляду на імовірність подальшої міграції уламків у басейн легеневої артерії. Хочеться звернути увагу на різний часовий проміжок між пораненням і виявленням уламка в порожнині правого шлуночка. Діагностика ураження серця через кілька місяців після поранення – і частіше випадкова, після рентгендіагностики захворювань органів грудної клітки – зумовлена відсутністю настороженості щодо можливості міграції уламків при пораненнях кінцівок. У двох наших пацієнтів виявлення уламків у серці відбулося несподівано – у терміни 3 та 5 місяців після поранення. Неодимові магніти значно полегшили виявлення та видалення уражальних агентів.

У наших спостереженнях клінічних симптомів, які б були пов'язані з наявністю стороннього тіла в правому шлуночку, не спостерігалось. Локалізація уламків у порожнині правого шлуночка загрожує подальшою їх міграцією в судини басейну легеневої артерії, що може супроводжуватися ускладненнями, які призводять до легеневих кровотеч. Тому ми вважаємо, що тактика видалення уламків, які знаходяться в порожнині правого шлуночка, має бути пріоритетною.

Підводячи підсумок нашого дослідження, слід зазначити, що враховуючи відсутність чітких і загальноприйнятих рекомендацій щодо лікування венозної уламкової емболії, дебати, ймовірно, триватимуть, коли кожна установа надасть перевагу власному клінічному та інституційному досвіду.

Висновки

1. Завжди потрібно пам'ятати про можливість міграції уламків судинною системою. Уламкова емболія правого шлуночка при мінно-вибухових пораненнях зустрічається нечасто, проте має суттєве клінічне значення. У нашому спостереженні вона виявлена у 5,5 % випадків бойових поранень.
2. Потрапляння уламків у порожнину правого шлуночка можливе без пошкодження грудної клітки через венозну систему нижніх кінцівок. Це підтверджує механізм ретроградної емболії.
3. Контрастна комп'ютерна томографія є високоефективним методом виявлення металевих уламків у камерах серця, що дозволяє точно визначити їх локалізацію перед хірургічним втручанням.

4. Видалення уламків із порожнини правого шлуночка має розглядатись як пріоритетна тактика через ризик їх міграції у легеневу артерію з розвитком потенційно фатальних ускладнень.
5. Застосування магнітної навігації (неодимові магніти) підвищує безпечність та ефективність хірургічного втручання, особливо в умовах відсутності візуальних ознак міокардіального ураження.

Список використаних джерел

References

1. Siromaha SO, Danchenko PA. Principles of providing medical care for combat cardiac trauma in drawings and algorithms. *Ukr J Cardiovasc Surg.* 2022;1(30):99–107. Available from: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/476>
2. Gandhi SK, Marts BC, Mistry BM, Brown JW, Durham RM, Mazuski JE. Selective management of embolized intracardiac missiles. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):290–292. doi:10.1016/0003-4975(96)00097-5
3. Castater C, Noorbakhsh S, Harousseau W, et al. Missing bullets: bullet embolization case series and review of the literature. *Vasc Endovascular Surg.* 2023 Apr;57(3):281–4. doi:10.1177/15385744221141295
4. Sharony R, Statlender L, Shapira Y, et al. A shrapnel migration from a peripheral vein to the right ventricle: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2024 Sep;8(9):ytac491. doi:10.1093/ehjcr/ytac491
5. Kuo AH, Gregorat AE, Restrepo CS, Vinu-Nair S. Systematic review of civilian intravascular ballistic embolism reports during the last 30 years. *J Vasc Surg.* 2019 Jul;70(1):298–306. doi:10.1016/j.jvs.2019.02.004
6. Shihadeh S, Khan A, Walker K, et al. Penetrating cardiac injury resulting in a bullet embolus: a case report. *J Trauma Inj.* 2024;37(3):233–7. doi:10.20408/jti.2024.0018
7. Pelosi RB, Scarpelini S, Godinho M, et al. Right hepatic vein bullet embolism: a case report. *Trauma Case Rep.* 2023;49:100975. doi:10.1016/j.tcr.2023.100975
8. Reese MW, Rendel RE, Collins JN. Management of venous and arterial bullet emboli. *Am Surg.* 2023;89:3614–5. doi:10.1177/00031348231167413
9. Donahue C, Al-Natour O, Gupta S, Scalea TM. Pulmonary artery bullet embolization. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;91:e150–1. doi:10.1097/TA.0000000000002314
10. Nguyen P, Sirinit J, Milia D, Davis CS. Management of intracardiac bullet embolisation and review of literature. *BMJ Case Rep.* 2022;15:e247252. doi:10.1136/bcr-2021-247252
11. Henderson L, Wachsmann A, Chikwe J, Esmailian F. Venous bullet embolism to the right ventricle: case report and review of management. *Clin Case Rep.* 2020;9:917–21. doi:10.1002/ccr3.3284
12. Bakir DA, Othman YN, Taha AY. Pulmonary bullet embolism following cardiac gunshot wound: case report of a bullet that traversed the heart twice. *Cardiothorac Surg.* 2020;28:5. doi:10.1186/s43057-020-0017-5
13. Baum GR, Baum JT, Hayward D, MacKay BJ. Gunshot wounds: ballistics, pathology, and treatment recommendations, with a focus on retained bullets. *Orthop Res Rev.* 2022;14:293–317. doi:10.2147/ORR.S378278
14. Schurr M, McCord M, Croce M. Paradoxical bullet embolism: case report and literature review. *J Trauma.* 1996;40(6):1034–6. doi:10.1097/00005373-199606000-00034
15. Miller KR, Bennis MV, Sciarretta JD, et al. The evolving management of venous bullet emboli: a case series and literature review. *Injury.* 2011;42:441–6. doi:10.1016/j.injury.2010.08.006
16. Yoon B, Grasso S, Hofmann LJ. Management of bullet emboli to the heart and great vessels. *Mil Med.* 2018 Sep–Oct;183(9–10):e307–13. doi:10.1093/milmed/usx191

Features of Diagnosis and Surgical Treatment of Fragment Embolism of the Right Ventricle in Mine-Blast Injuries

Rostyslav M. Vitovskyi^{1,2}, Kostiantyn V. Gumeniuk³, Volodymyr V. Isayenko^{1,2}, Andii R. Vitovskyi¹, Olga M. Unitska¹, Vasyl V. Lazoryshynets¹

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Ukrainian Military Medical Academy

Abstract

Among the many types of combat injuries, particular attention is drawn to fragmentary injuries of the heart and blood vessels. In such cases, the damaging agent can be located in various parts of the heart, including both its chambers and walls. A separate category of such injuries is fragment embolism of the heart and vessels, a rare consequence of ballistic trauma. This condition involves the traumatic penetration of a foreign body (usually a bullet or fragment) into a blood vessel, which then continues to migrate along the vessel to another part of the body. The rarity and high variability of clinical manifestations of such injuries have led to a lack of established treatment or management strategies.

Aim. To determine the features of the course, diagnosis and treatment of right heart fragment embolism in patients with mine-explosive injuries and to provide recommendations for surgery in such conditions.

Materials and Methods. Our experience includes 72 cases of mine-blast injuries. Almost all cases involved injuries to the organs of the thoracic cavity, namely the lungs, heart, or mediastinal organs. Direct heart injuries were observed in 33 patients. Localization of fragments in the right ventricular cavity was diagnosed in 14 patients. Fragment embolism of the right ventricular cavity was observed in 4 cases, accounting for 5.8 % of the total number of patients with mine-blast injuries. All were men aged 24, 29, 43, and 44 years. The leading diagnostic method that enabled detection of the fragment was contrast-enhanced CT with synchronization.

Results. As a result of mine-blast fragment injuries, all 4 patients were wounded in the upper or lower limbs and inguinal region. No breaches of the chest cavity or diaphragm were observed. In all cases, fragments were found in the right ventricular cavity. Diagnosis of cardiac fragment presence was made at different times after injury, ranging from 1 day to 4 months. All patients underwent surgery using cardiopulmonary bypass via a trans-tricuspid approach. In all cases, there were no signs of pericardial injury, inflammation, hemopericardium, or damage to the cardiac walls. A neodymium magnet was used during each operation.

Conclusions. The entry of fragments into the venous vessels of the upper and lower limbs may be accompanied by migration to the right heart chambers, with potential fixation to the trabeculae of the right ventricle and risk of entry into the pulmonary artery basin. Contrast-enhanced CT allows for precise localization of the fragment and aids in planning the treatment strategy. In our opinion, to prevent fragment migration into the pulmonary artery system, priority should be given to the removal of fragments located in the RV cavity.

Keywords: *blast injury, shrapnel injuries, right ventricular embolism, CT diagnostics of shrapnel lesions, removal of shrapnel, treatment tactics, signs of shrapnel embolism.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2025

Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2025

Dmytro M. Kosovan, PhD Student, Cardiac Surgeon, <https://orcid.org/0009-0009-4623-9846>

Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine

Surgical Outcomes in the Era of COVID-19: A Stratified Analysis Based on Infection Chronology

Abstract

Aim. To investigate the impact of COVID-19 infection timing on postoperative outcomes in patients undergoing surgical treatment for acquired valvular heart disease.

Materials and Methods. This single-center retrospective study included 96 patients with confirmed COVID-19 who underwent valvular heart surgery. Patients were stratified into two groups based on the timing of SARS-CoV-2 infection: those infected prior to hospital admission (preoperative COVID-19; n=69) and those infected during hospitalization after surgery (postoperative/hospital-acquired COVID-19; n=27). Clinical, laboratory, and perioperative data were analyzed, including length of hospitalization and ICU stay, duration of mechanical ventilation, use of inotropes/vasopressors, and mortality. Statistical analyses included t-tests, Mann-Whitney U tests, Pearson's correlation, and chi-square tests.

Results. Postoperative COVID-19 infection was associated with significantly worse outcomes, including longer hospital and ICU stays, prolonged mechanical ventilation (169.7 ± 140.8 h vs. 18.1 ± 35.3 h; $p < 0.001$), increased need for inotropic and vasopressor support (dobutamine use: $r = 0.84$; norepinephrine use: $r = 0.76$), and higher mortality. Laboratory findings revealed more profound thrombocytopenia, hyperglycemia, and renal dysfunction in the postoperative group. In contrast, patients with preoperative COVID-19 demonstrated more favorable outcomes, provided that a sufficient interval (≥ 6 –7 weeks) had elapsed between infection and surgery. Strong correlations were observed between mortality and indicators of multiorgan dysfunction, particularly respiratory failure, cardiac decompensation, and pneumonia.

Conclusions. The timing of COVID-19 infection is a critical determinant of postoperative prognosis in patients undergoing valvular surgery. Hospital-acquired infection is an independent predictor of adverse outcomes. Elective surgery should be deferred for at least 6–7 weeks after COVID-19 recovery, with individualized risk assessment. Preventing early nosocomial infection in the postoperative period is essential to reduce mortality in cardiac surgery patients.

Keywords: COVID-19, valvular heart disease, cardiac surgery, infection timing, postoperative outcomes, mortality, inotropes, respiratory failure.

Introduction. The COVID-19 pandemic has profoundly transformed patient management strategies in surgical specialties, particularly in cardiac surgery, where perioperative risks of complications and mortality have increased against the backdrop of systemic inflammation, endothelial dysfunction, and immunosuppression induced by SARS-CoV-2 [1,9,10]. The presence of active or recently resolved coronavirus infection affects all stages of the therapeutic process – from surgical planning to postoperative monitoring. Of particular concern are cases in which infection coincides with the timing of surgery or develops in the early postoperative period, both scenarios being associated with a high incidence of severe complications and mortality [1,6,7].

Early meta-analyses, notably the COVIDSurg Collaborative, reported that 30-day postoperative mortality

among patients with perioperative COVID-19 reached 23 % [1,3]. These findings substantiated recommendations to postpone elective surgeries for at least 6–7 weeks after infection, even in asymptomatic cases [3,4]. However, excessive delays in patients with severe valvular heart disease may lead to decompensation, sudden death, or irreversible damage to target organs [2]. This has created a clinical dilemma – how to balance safe surgical timing after COVID-19 with the necessity for timely operative intervention.

Hospital-acquired (nosocomial) COVID-19 in patients after cardiac surgery poses an additional threat. Multi-center studies have shown that SARS-CoV-2 infection within the first 5–7 days postoperatively is associated with a mortality rate exceeding 15 % and a requirement for mechanical ventilation in over 20 % of cases, whereas later infections tend to follow a less aggressive course [7]. This heightened vulnerability is explained by the superimposition of the virus-induced systemic inflammatory response on an already activated postoperative SIRS,

coupled with postoperative immunosuppression, which increases the risk of pneumonia, sepsis, and multiple organ failure [1,10].

In patients who had COVID-19 prior to hospital admission, clinical risk varies considerably depending on the interval before surgery, the severity of infection, and the degree of recovery of target organs. Current guidelines emphasize an individualized approach to determining surgical timing, taking into account residual symptoms, oxygen saturation, CT findings, coagulation markers, respiratory function, and immune status [4]. Real-world cohort data indicate that when a sufficient interval has elapsed after COVID-19 –particularly in cases of mild or asymptomatic disease, surgical outcomes may not differ from those in COVID-negative patients [2,5].

In this context, comparing postoperative outcomes between patients who had COVID-19 before hospitalization and those who acquired the infection postoperatively is of particular scientific and practical relevance. Evaluating the dynamics of laboratory and clinical parameters, duration of intensive care, complication rates, and mortality in these groups provides insights into the pathophysiological mechanisms of SARS-CoV-2's impact on postoperative recovery and facilitates the development of practical algorithms for risk stratification and surgical planning.

Aim. The aim of this clinical and analytical study was to investigate the impact of COVID-19 infection timing on the outcomes of surgical treatment for acquired valvular heart disease. In particular, the analysis focused on postoperative outcomes in patients who underwent valvular surgery, stratified according to whether SARS-CoV-2 infection occurred prior to hospital admission (preoperative COVID-19) or during the postoperative period (hospital-acquired COVID-19).

The study objectives include:

- Comparing clinical and laboratory parameters, postoperative course, and mortality between the two stratified groups.
- Identifying the most significant prognostic markers of an unfavorable clinical course.
- Determining the potential relationship between the timing of COVID-19 infection and the length of hospitalization, duration of ventilatory support, need for vasopressors, severity of organ dysfunction, and mortality.
- Formulating clinical recommendations on the optimal timing for performing valvular interventions in the context of prior or concurrent COVID-19 infection.

Materials and Methods. This single-center retrospective study included 96 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 who underwent valvular surgery for acquired heart valve disease. Participants were stratified into two groups according to the timing of SARS-CoV-2 infection:

- **Group 1 (n=69):** Patients who contracted COVID-19 prior to hospital admission, with an interval of 1 to 24 months before surgery.

- **Group 2 (n=27):** Patients who developed COVID-19 postoperatively during inpatient care, within a time frame of 3 to 21 days after surgery.

Inclusion criteria:

- Confirmed diagnosis of COVID-19 based on PCR, ELISA, or a combination of both methods.
- Surgical treatment for valvular pathology.
- Complete clinical, laboratory, and anesthesiological records.
- Documented final treatment outcome.

Clinical parameters. The analysis included both descriptive characteristics (age, sex, anthropometric data, length of hospital stay, duration of ICU stay, mechanical ventilation time, and dependence on dobutamine/norepinephrine) and dynamic biochemical, hematological, and blood gas parameters (preoperative and on postoperative days 1 and 2). Additional variables analyzed were infusion therapy volume, blood product transfusions, cardiopulmonary bypass duration, and aortic cross-clamp time.

Statistical analysis

1. Intergroup comparisons were performed using:
 - Independent samples *t*-test for normally distributed data.
 - Mann-Whitney U test for non-normally distributed data.
2. Correlation analysis was conducted using Pearson's method to assess associations between key clinical parameters and mortality.
3. Associations between categorical variables and treatment outcomes (survival/mortality) were evaluated using the Chi-square (χ^2) test.
4. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.
5. Data processing and visualization were performed using MS Excel, JASP, and SPSS software.

Results. The study included 96 patients with confirmed COVID-19 who underwent valvular surgery for acquired heart valve disease. The mean age of the cohort was 56.8 ± 14.2 years (median: 60 years, interquartile range [IQR]: 48.5–67.5), indicating a predominance of older patients without extreme age outliers. Anthropometric characteristics were as follows: mean body weight, 80.7 ± 15.3 kg; mean height, 170.8 ± 9.2 cm. Based on these data, the mean body surface area, calculated using the DuBois formula, was 1.92 ± 0.19 m². Patients were stratified into two groups according to the timing of SARS-CoV-2 infection: preoperative COVID-19 (n=69) and postoperative COVID-19 (n=27). In the preoperative group, the mean age was 54.4 ± 14.8 years (median: 57 years), with a predominance of males (71.0 %). In contrast, patients in the postoperative COVID-19 group were significantly older, 62.3 ± 11.8 years (median: 64 years; $p < 0.05$), and the proportion of females was higher (70.4 %), demonstrating the opposite gender distribution compared with the preoperative group.

Comparison of clinical parameters revealed substantial differences between the groups. The mean length

of hospital stay was significantly longer in the postoperative COVID-19 group, 28.07 ± 18.4 days, versus 17.90 ± 10.8 days in the preoperative group ($p < 0.001$). A similar trend was observed for ICU length of stay: 17.11 ± 13.8 days versus 5.14 ± 4.9 days, respectively ($p < 0.001$). Mechanical ventilation duration was markedly prolonged in the postoperative group (169.7 ± 140.8 h vs. 18.1 ± 35.3 h; $p < 0.001$), indicating severe respiratory compromise in this cohort.

A comparison of in-hospital mortality between the groups revealed a highly significant difference. Among patients who had recovered from COVID-19 prior to hospital admission ($n=69$), mortality was 4.4 % (3 cases), whereas in the group with hospital-acquired (postoperative) infection ($n=27$), this rate reached 59.3 % (16 cases). Statistical analysis confirmed the robustness of these differences ($\chi^2=33.48$; $p < 0.000001$; Fisher's exact $p=1.25 \times 10^{-8}$), and the calculated odds ratio ($OR=0.031$) indicated an approximately 32-fold increase in the risk of death in the latter group. These findings strongly suggest that the development of COVID-19 in the postoperative period is a critical predictor of poor outcomes.

In our study, among patients who had recovered from COVID-19 prior to hospitalization ($n=69$), the distribution by severity of infection was as follows: mild course in 41 patients (59.4 %), with a postoperative mortality rate of 4.9 % (2 cases); moderate course in 25 patients (36.2 %), with no deaths recorded; and severe course in 3 patients (4.3 %), with a mortality rate of 33.3 % (1 case). Among the three deceased patients in this group, two had active infective endocarditis and died due to sepsis with multiorgan failure, while one patient died from acute myocardial infarction in the postoperative period.

In the group of patients who acquired COVID-19 postoperatively ($n=27$), a mild course was observed in 4 patients (14.8 %), all of whom survived, and a moderate course in 7 patients (25.9 %), also without fatal outcomes. Importantly, all cases of mild and moderate COVID-19 occurred within the first postoperative week. Severe disease was diagnosed in 16 patients (59.3 %), with a mortality rate of 100 %. Among these, 12 patients became infected after the 10th postoperative day, while 4 developed the infection between postoperative days 1 and 10.

Additional analysis showed that COVID-19 severity was significantly associated with mortality both in the preoperative infection group ($p=0.027$) and, even more strongly, in the postoperative infection group ($p < 0.001$).

No statistically significant differences were found between groups regarding cardiopulmonary bypass duration, aortic cross-clamp time, or transfusion volumes. Although cardiopulmonary bypass duration was longer in the postoperative COVID-19 group (201.6 ± 14.6 min) compared to the preoperative group (177.0 ± 7.26 min; $p=0.099$), this difference did not reach statistical significance. Similarly, mean aortic cross-clamp time was comparable between groups (127.0 ± 8.44 min vs. 122.9 ± 5.22 min; $p=0.677$). The volumes of transfused

red blood cells, plasma, and platelets also showed no significant differences ($p > 0.05$ for all), although the postoperative COVID-19 group tended to receive larger platelet transfusions (277.3 ± 56.6 mL vs. 225.0 ± 29.8 mL). These findings suggest that cardiopulmonary bypass duration, aortic cross-clamp time, and transfusion volumes are unlikely to be the primary determinants of outcome differences between the two subgroups. Among patients with preoperative COVID-19, 11 underwent emergency surgery, including 7 with active infective endocarditis and the remainder with decompensated non-infective acquired valvular disease. In the postoperative COVID-19 group, 6 emergency procedures were performed, of which 2 patients had active infective endocarditis. Statistical analysis revealed no significant differences in the proportion of emergency cases between groups, and this factor did not influence overall treatment outcomes.

Patients with hospital-acquired COVID-19 demonstrated a substantially greater need for inotropic and vasopressor support. The duration of dobutamine infusion was markedly prolonged, 125.19 ± 88.4 hours, compared with 21.74 ± 37.2 hours in patients with preoperative COVID-19 ($p < 0.001$), while norepinephrine administration lasted an average of 73.67 ± 65.2 hours versus 7.19 ± 15.6 hours, respectively ($p < 0.001$). These differences indicate more profound hemodynamic instability and a more severe postoperative course in patients with postoperative infection.

Laboratory analysis revealed a statistically significant decrease in platelet count in the postoperative COVID-19 group both preoperatively ($205.5 \pm 83.4 \times 10^9/L$ vs. $254.2 \pm 98.6 \times 10^9/L$, $p < 0.01$) and at 24 hours post-surgery ($125.9 \pm 72.1 \times 10^9/L$ vs. $178.4 \pm 80.7 \times 10^9/L$, $p < 0.001$). This group also exhibited lower hematocrit levels during cardiopulmonary bypass (0.303 ± 0.05 vs. 0.340 ± 0.06 , $p < 0.01$) and on postoperative day 1 (0.305 ± 0.07 vs. 0.335 ± 0.06 , $p < 0.001$). Acid-base imbalance was noted, with an elevated venous pH (7.44 ± 0.07 vs. 7.42 ± 0.05 , $p < 0.05$), suggesting activation of compensatory metabolic processes or the presence of respiratory alkalosis.

Patients who developed postoperative (hospital-acquired) COVID-19 were also found to have significantly higher blood glucose levels both at 24 hours (10.40 ± 3.5 mmol/L vs. 8.75 ± 2.6 mmol/L, $p < 0.01$) and on postoperative day 2 (8.42 ± 3.2 mmol/L vs. 6.96 ± 2.4 mmol/L, $p < 0.01$). Indicators of renal dysfunction in this group included increased urea levels (14.74 ± 6.3 mmol/L vs. 11.47 ± 5.1 mmol/L, $p < 0.05$) and reduced urine output on day 1 (1312 ± 901 mL vs. 2028 ± 1078 mL, $p < 0.001$). Elevated central venous pressure on postoperative day 2 (96 ± 20 mmH₂O vs. 76 ± 18 mmH₂O, $p < 0.001$) further confirmed the presence of more severe hemodynamic compromise.

The volume of transfused red blood cells in the ICU was nearly threefold higher in the postoperative COVID-19 group (1168 ± 545 mL vs. 449 ± 384 mL, $p < 0.05$), indicating more frequent hemorrhagic complications or anemia related to coagulopathy. Collectively, these findings

reflect more profound disturbances in homeostasis during the postoperative period in the setting of COVID-19.

An association analysis between clinical and historical variables and treatment outcomes (survival vs. death) revealed statistically significant links between several factors and adverse outcomes. The strongest association was observed between respiratory failure and mortality ($p<0.001$), followed by the need for dobutamine ($p<0.01$) and norepinephrine ($p<0.01$) support. Acute heart failure was also identified as a predictor of mortality ($p<0.05$). In contrast, arterial hypertension, heart rhythm, sex, and microbiological findings had no statistically significant effect on final outcomes.

Within the study, a correlation analysis was performed between key clinical variables and treatment outcomes (death or survival) in the cohort of patients who developed COVID-19 during hospitalization after undergoing cardiac surgery. The dependent variable was the binary outcome "Survival", coded as 1 for death and 0 for survival. Pearson's correlation coefficients were used to assess the direction and strength of associations between individual parameters and the risk of death (Figure 1).

The strongest positive correlation with mortality was observed for dobutamine administration, with a correlation coefficient of $r=0.84$. This finding reflects the critical degree of hemodynamic destabilization in patients requiring inotropic support. Clinically, this implies that patients with profound impairment of cardiac pump function, regardless of etiology, had the poorest prognosis, underscoring the importance of early recognition of heart failure and timely initiation of medical support.

A slightly lower but still strong positive correlation was found between mortality and norepinephrine use ($r=0.76$), indicating the frequent need for vasopressor support in severe patients with septic and/or cardiogenic shock. The strong intercorrelation between dobutamine and norepinephrine ($r=0.81$) points to a shared pathophysiological basis and concurrent need for vasoactive therapy in the setting of multiple organ failure.

Acute heart failure showed a correlation with mortality of $r=0.53$, reaffirming the prognostic relevance of cardiovascular status. In the context of COVID-19, the myocardium is vulnerable to infectious, hypoxic, and thrombotic injury, as well as the excessive postoperative stress

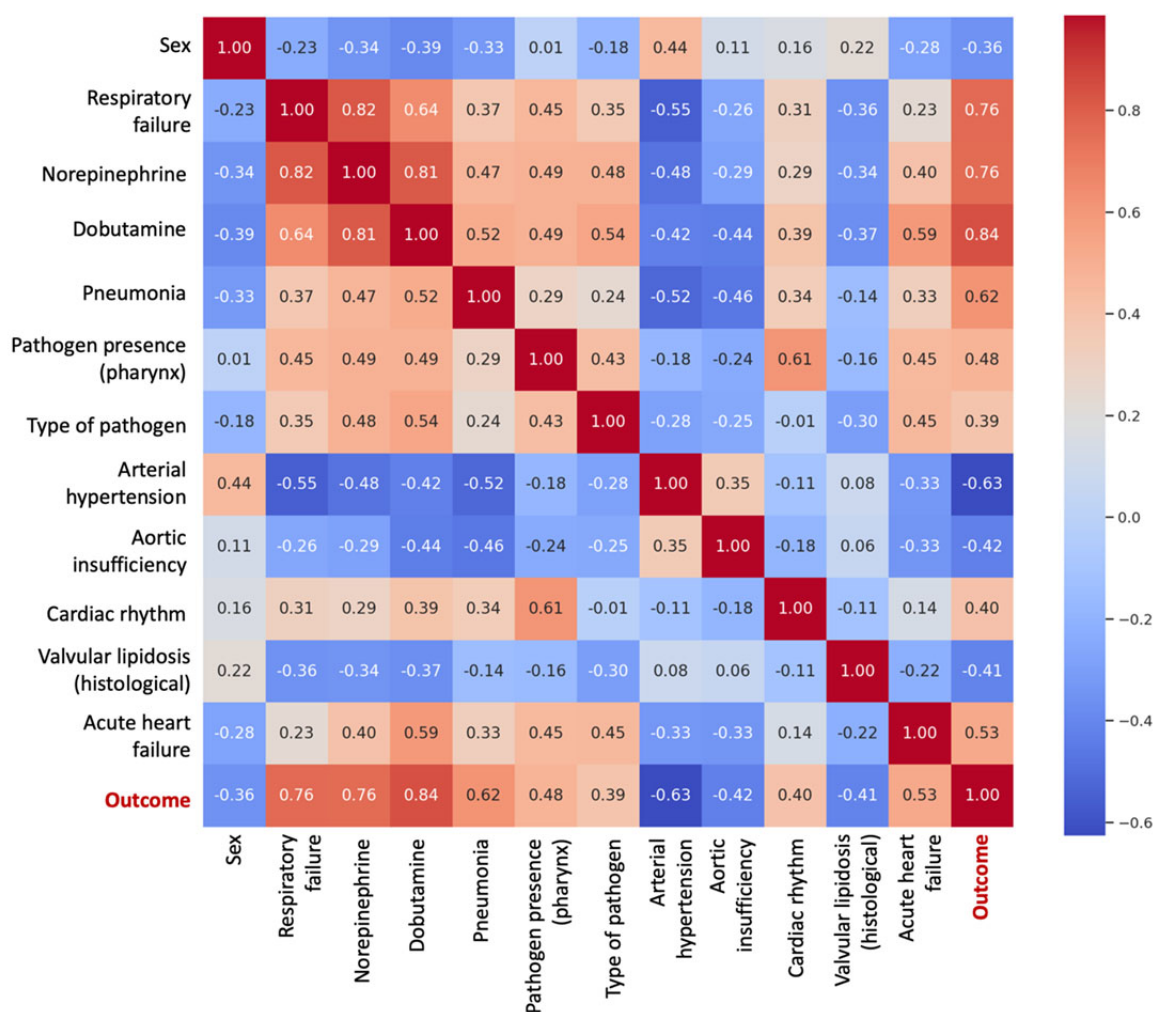


Figure 1. Correlation matrix of clinical variables and mortality

response, all of which can cause both direct cardiac dysfunction and the need for vasoactive/inotropic support.

Postoperative respiratory failure, most often manifesting as pneumonia with progression to acute respiratory distress syndrome (ARDS), was also strongly correlated with mortality ($r=0.76$). The presence of ventilator-dependent respiratory dysfunction was a hallmark of severe COVID-19 in post-surgical patients. This factor is pathophysiologically justified, as respiratory failure is a key component of ARDS development, hypoxemia, hypercapnia, and, in severe cases, multiple organ failure.

A history of pneumonia in either group showed a notable positive correlation with mortality ($r=0.62$). This suggests that both pre-existing pneumonia and nosocomial lung infections significantly impair prognosis. Lung injury reduces respiratory reserve, promotes systemic hypoxia, and contributes to secondary organ dysfunction. Pneumonia also correlated with dobutamine use ($r=0.52$), further supporting its systemic impact through hypoxic-ischemic myocardial dysfunction. Other variables had clinically relevant, although less pronounced, associations with mortality. Heart rhythm demonstrated a weak positive correlation ($r=0.40$), which may reflect the detrimental effect of arrhythmias—particularly atrial fibrillation—on adaptive capacity. Right ventricular hypertrophy showed a negative correlation ($r=-0.42$), which may indicate a compensatory, rather than decompensatory, adaptation in some patients with pulmonary hypertension. Histological changes in the valvular apparatus, specifically lipoidosis, also correlated negatively ($r=-0.41$), though this was likely of limited clinical significance in the acute setting.

Of particular note, the presence of arterial hypertension exhibited a strong negative correlation with mortality ($r=-0.63$), an unexpected finding. A possible explanation is that patients with chronic hypertension were more likely to be on regular medication (including ACE inhibitors or beta-blockers), which may have provided cardio- or vaso-protective effects during acute decompensation. Moreover, these patients may have been under closer outpatient surveillance and received earlier interventions. Nonetheless, this negative correlation should be interpreted with caution due to potential confounding factors.

Microbiological parameters – specifically, the presence of a pathogen in the oropharyngeal swab and its identification – demonstrated moderate positive correlations with mortality ($r=0.48$ and $r=0.39$, respectively). This suggests a potential contribution of bacterial colonization to the development of complications; however, these variables did not emerge as leading risk factors within the analyzed cohort.

Patient sex exhibited a weak negative correlation with mortality ($r=-0.36$), which may indicate a slightly more favorable prognosis in women; nevertheless, the strength of this association is insufficient to draw definitive clinical conclusions without multifactorial confirmation.

Overall, the results of the correlation analysis indicate the presence of several key variables associated with the

risk of death in postoperative patients with COVID-19. The strongest associations were observed for parameters reflecting respiratory and hemodynamic decompensation, pneumonia, and acute heart failure. The variable showing an inverse relationship requires further analysis, taking into account potential multifactorial dependencies.

Discussion. The obtained results confirm the substantial impact of SARS-CoV-2 infection timing on the postoperative course in patients who underwent valvular surgery for infective endocarditis.

Specifically, patients who contracted COVID-19 during the postoperative period experienced a significantly higher rate of critical complications, longer ICU stays, markedly prolonged respiratory and hemodynamic support, worse laboratory indices of pulmonary, renal, and coagulation function, and a higher mortality rate 59.3 % vs. 4.4 %. These findings are consistent with reports from multicenter studies demonstrating that early postoperative COVID-19 infection is an extremely unfavorable prognostic factor [6,7].

In our cohort, the mortality rate among patients with postoperative COVID-19 reached 59.3 % (16/27), which was statistically higher compared to 4.4 % (3/69) in the preoperative group ($\chi^2=33.48$; $p<0.001$). These findings are in line with results by Spadaccio et al. (2024), who reported a 30-day mortality of up to 16.7 % in patients infected within the first postoperative week compared with 3.5 % in those infected later [7].

In our analysis, mechanical ventilation duration, as well as dobutamine and norepinephrine requirements, were significantly greater in the postoperative COVID-19 group, supporting the role of severe respiratory failure and septic or cardiogenic shock as the primary pathophysiological mechanisms of death, as described in earlier studies [1,6].

In contrast, patients who had recovered from COVID-19 prior to admission experienced a significantly milder postoperative course. This aligns with the findings of the large prospective *COVIDSurg Collaborative* study, which demonstrated that postoperative mortality decreases in proportion to the interval between infection and surgery, reaching background population levels only after the 7th week [3]. In our sample, this group had a significantly younger mean age, shorter hospital and ICU stays, and fewer critical complications. Such results reinforce prior recommendations to postpone elective cardiac surgery for at least 6-7 weeks after COVID-19, even in cases with mild or asymptomatic disease [3,4].

Laboratory comparisons between groups provide further insight into the pathophysiological basis of these clinical differences. Postoperative COVID-19 was associated with more severe thrombocytopenia, reduced hematocrit, hyperglycemia, acid-base disturbances (acidosis or alkalosis), hypoalbuminemia, and elevated urea levels – findings consistent with systemic inflammation, coagulation disorders, renal impairment, and metabolic dysregulation. These changes align with literature de-

scribing post-COVID endothelial dysfunction, systemic proinflammatory state, immunosuppression, and residual multi-organ dysfunction [1,9,10]. The combination of cardiac surgical inflammatory stress with residual COVID-19 manifestations appears to produce a synergistic detrimental effect on the lungs, myocardium, kidneys, and coagulation system [1].

It is important to note that even in the literature, predicting individual risk after severe COVID-19 remains challenging, as residual pathophysiological changes may persist for more than 2-3 months [4]. In our study, patients with a mild course of preoperative COVID-19 (59.4 % of this subgroup) demonstrated a low postoperative mortality rate of 4.9 %, while those with moderate disease had no fatal outcomes, suggesting that, in the absence of severe pulmonary or systemic complications, cardiac surgery may be performed with acceptable risk following adequate recovery. Conversely, severe preoperative COVID-19 was associated with a markedly higher mortality (33.3 %), underscoring the need for a cautious, individualized risk-benefit assessment in such cases. These findings are consistent with previously published data, which recommend postponing elective surgery for at least 6-7 weeks after SARS-CoV-2 infection to minimize perioperative complications and mortality [3,4].

However, our results also highlight the particularly unfavorable prognosis of postoperative COVID-19, where severe infection was observed in 59.3 % of patients and was universally associated with mortality (100 %). Importantly, even patients with mild or moderate forms of COVID-19 contracted during the early postoperative period required prolonged intensive care, though they ultimately survived. This contrast between pre- and postoperative infection emphasizes the decisive impact of infection timing: while optimized timing of surgery after recovery may mitigate risks in preoperative cases, postoperative COVID-19 represents a critical determinant of adverse outcomes, likely driven by additive effects of surgical stress, cardiopulmonary bypass, and immune dysregulation.

Postoperative infection, however, represents a fundamentally different scenario. As shown in our study, patients with hospital-acquired COVID-19 had markedly higher mortality (59.3 % vs. 4.4 %), longer mechanical ventilation times (169.7 ± 140.8 h vs. 18.1 ± 35.3 h), greater inotropic requirements (dobutamine: 125.2 ± 88.4 h vs. 21.7 ± 37.2 h; norepinephrine: 73.7 ± 65.2 h vs. 7.2 ± 15.6 h), and significantly prolonged ICU stays (17.1 ± 13.8 days vs. 5.1 ± 4.9 days). These findings are consistent with European observational data, where infection within the first 1-5 days after surgery was associated with mortality rates exceeding 15-20 % [7].

A particularly unfavorable scenario was infection occurring within the first postoperative week, with subsequent clinical manifestation of COVID-19 after day 10. In such cases, the disease course was characterized by progressive respiratory failure, the development of septic or cardiogenic shock, prolonged vasopressor and ventila-

tory support, and a substantially increased risk of death. Thus, the most critical situation remains early hospital-acquired COVID-19 after cardiac surgery, emphasizing the necessity for strict in-hospital infection control and early detection of even minimal symptoms in postoperative patients [6].

In summary, our study supports the key conclusions of current literature regarding the impact of COVID-19 infection timing on postoperative outcomes. Postoperative infection is associated with higher rates of multi-organ failure, prolonged mechanical ventilation, extended vasoactive therapy, and increased mortality. For patients with preoperative COVID-19 and an adequate recovery interval, surgery is potentially safe if clinical recovery and stability are achieved. The identified clinical and analytical associations underscore the importance of considering not only prior COVID-19 history but also the timing of infection relative to surgery when assessing risk, planning procedures, and stratifying prognosis.

Conclusions. The results of this clinical and analytical study indicate that the timing of COVID-19 infection plays a decisive role in determining the postoperative prognosis of patients undergoing valvular surgery for infective endocarditis. Hospital-acquired (postoperative) COVID-19 is associated with a significantly higher incidence of critical complications, including respiratory failure, acute cardiac and renal dysfunction, prolonged inotropic and ventilatory support, elevated glucose and urea levels, and thrombocytopenia. These complications were accompanied by markedly longer durations of mechanical ventilation, ICU stay, and total hospitalization.

Postoperative mortality in this cohort was substantially higher compared with patients who had COVID-19 prior to admission. Conversely, the preoperative COVID-19 group demonstrated more favorable outcomes, provided that there was an adequate interval between recovery from infection and surgery. This finding aligns with global literature identifying a safe interval of approximately 6-7 weeks post-recovery for most patients.

Correlation analysis revealed a strong association between mortality and indicators of multi-organ failure, including prolonged use of dobutamine and norepinephrine, development of respiratory failure, hypovolemia, hypoxia, and metabolic disturbances. Contingency analysis confirmed the statistically significant impact of these variables on treatment outcomes.

Thus, the study establishes that:

1. The timing of SARS-CoV-2 infection is a key predictor of outcomes after valvular surgery. In our cohort, hospital-acquired (postoperative) COVID-19 was associated with significantly higher mortality (59.3 % vs. 4.4 % in patients with preoperative COVID-19), prolonged ICU stay (17.1 ± 13.8 days vs. 5.1 ± 4.9 days), extended mechanical ventilation (169.7 ± 140.8 h vs. 18.1 ± 35.3 h), and greater need for inotropic/vasopressor support.
2. Patients with preoperative COVID-19 demonstrated significantly better outcomes; however, in our cohort

the interval between infection and surgery ranged from 1 to 24 months. This supports the conclusion that delaying surgery after COVID-19 is reasonable. Our findings are consistent with literature reports (*COVIDSurg Collaborative, El-Boghdadly et al.*) indicating that an interval of at least 6–7 weeks is optimal. At the same time, in clinical practice, urgent procedures were unavoidable (11 cases in the preoperative group, 6 in the postoperative group) due to infective endocarditis or decompensated valvular disease.

3. Correlation analysis confirmed strong associations between mortality and indicators of multiorgan dysfunction, particularly the duration of dobutamine infusion ($r=0.84$), norepinephrine use ($r=0.76$),

postoperative respiratory failure requiring mechanical ventilation ($r=0.76$), and pneumonia ($r=0.62$). In contrast, sex, arterial hypertension, and microbiological findings showed no statistically significant impact on outcomes.

4. Practical implications: our findings indicate that the most unfavorable scenario is early hospital-acquired COVID-19 occurring within the first postoperative week, with clinical manifestation after day 10. This underscores the necessity for strict infection control measures in cardiac surgery units, early detection of even minimal COVID-19 symptoms in postoperative patients, and individualized surgical planning in the post-COVID era.

Список використаних джерел

References

1. Widnyana IMG, Senapathi TGA, Cindryani M, Juwita N, Jeanne B. Pulmonary Complications and 30-Day Mortality Rate in COVID-19 Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bali J Anesthesiol.* 2022 Oct-Dec;6(4):201-9. https://doi.org/10.4103/bjoa.bjoa_182_22
2. Ismail NA, Jaapar AN, Yunus AM, Sanusi AR, Taib ME, et al. (2022) Outcome of adult cardiac surgery following COVID-19 infection in unvaccinated population in a national tertiary centre. *PLOS ONE* 17(4): e0266056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266056>
3. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2021 Jun;76(6):748-758. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.15458> . Epub 2021 Mar 9.
4. El-Boghdadly K, Cook TM, Goodacre T, Kua J, Denmark S, Mercer N, Moonesinghe SR, Summerton DJ. Timing of elective surgery and risk assessment after SARS-CoV-2 infection: 2023 update: A multidisciplinary consensus statement on behalf of the Association of Anaesthetists, Federation of Surgical Specialty Associations, Royal College of Anaesthetists and Royal College of Surgeons of England. *Anaesthesia.* 2023 Sep;78(9):1147-1152. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.16061> . Epub 2023 Jun 19.
5. Codner JA, Archer RH, Lynde GC, Sharma J. Timing is Everything: Surgical Outcomes for SARS-CoV-2 Positive Patients. *World J Surg.* 2023 Feb;47(2):437-444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06814-4> . Epub 2022 Oct 31.
6. Fattouch K, Corrao S, Augugliaro E, Minacapelli A, Nogara A, Zambelli G, Argano C, Moscarelli M. Cardiac surgery outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case-series report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Mar;163(3):1085-1092.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.09.138> . Epub 2020 Oct 22.
7. Spadaccio C, Rose D, Candura D, Lopez Marco A, Cerillo A, Stefano P, Nasso G, Ramoni E, Fattouch K, Minacapelli A, Oo AY, Speziale G, Shelton K, Berra L, Bose A, Moscarelli M. Effect of Hospital-associated SARS-CoV-2 Infections in Cardiac Surgery: A Multicenter Study. *Ann Thorac Surg.* 2024 Jan;117(1):213-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.034> . Epub 2022 Jun 8.
8. Miceli A. Commentary: When a cardiac surgeon takes care of patients with Coronavirus Disease 2019: It's gonna be ok! *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;160(2):e43-e44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.027> . Epub 2020 Apr 15.
9. Van Beusekom M. Delaying surgery after COVID may lower risk of cardiac complications. Minneapolis (MN): CIDRAP; 2025 Jun 26. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/covid-19/delaying-surgery-after-covid-may-lower-risk-cardiac-complications>
10. Song CY, Xu J, He JQ, et al. Immune dysfunction following COVID-19, especially in severe patients. *Sci Rep.* 2020;10:15838. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72718-9>

Результати хірургічного лікування клапанних вад серця в епоху COVID-19: стратифікований аналіз залежно від часу інфікування

Косован Д. М.

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

Резюме

Актуальність. Пандемія COVID-19 створила безпрецедентні виклики в кардіохірургії, зокрема щодо вибору оптимального часу для втручання у пацієнтів із перенесеним SARS-CoV-2. Вплив часових інтервалів між інфікуванням і хірургією на результати лікування залишається недостатньо вивченим.

Мета. Оцінити вплив термінів інфікування COVID-19 – до госпіталізації або післяопераційного (нозокоміального) зараження – на госпітальні результати хірургічного лікування набутих вад серця.

Матеріали та методи. Ретроспективне клініко-аналітичне дослідження включало 96 пацієнтів, яким у 2021-2024 рр. виконано хірургічну корекцію набутих вад серця. Пацієнтів стратифіковано за часом виникнення COVID-19 щодо операції: (1) до госпіталізації, (2) після операції, (3) обидва випадки. Аналізувалися строки інфікування, тяжкість перебігу, супутні захворювання, хірургічні параметри, госпітальна летальність і ускладнення.

Результати. Показники летальності та ускладнень істотно відрізнялися залежно від часу інфікування. Найвищу смертність (33,3 %) та тривале перебування в реанімації зафіксовано у пацієнтів із нозокоміальним COVID-19. Натомість пацієнти з віддаленим перенесеним COVID-19 (>3 міс) мали зіставні результати з COVID-негативними. Незалежними факторами ризику виявлено багатоклапанне втручання, недавнє інфікування (≤ 30 діб) та післяопераційний COVID-19 ($p < 0,05$).

Висновки. Час інфікування COVID-19 суттєво впливає на результати клапанної хірургії. За можливості планові втручання слід відтерміновувати щонайменше на 6–7 тижнів після перенесеного COVID-19. Профілактика госпітального інфікування залишається критично важливою з огляду на його значний вплив на летальність.

Ключові слова: COVID-19, кардіохірургія, набуті вади серця, післяопераційні ускладнення, госпітальна летальність, час інфікування.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 31.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 21.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 29.08.2025

Mykola V. Sup¹, PhD student, Assistant Lecturer at the Department of Biomedical Engineering, <https://orcid.org/0009-0000-0451-3362>;

Vitaliy B. Maksymenko^{1,2}, Professor, MD, DSc (Med.), Professor of Biomedical Engineering, Chief Researcher at the Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Extracorporeal Therapies, <https://orcid.org/0000-0003-4425-5665>;

¹National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

²State Institution «M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Search for Fundamental Patterns in the Behavior of Integral Parameters of Cardiopulmonary Bypass for Rapid Assessment of Oxygen Balance During Cardiac Surgery

Abstract

Disruption of the balance between oxygen delivery and consumption remains a key contributor to metabolic disturbances and potential perioperative complications. This study explores the feasibility of calculating and applying the oxygen mass transfer coefficient (KO_2) as a core indicator of the mass-exchange capacity of the microcirculatory membrane. The proposed approach is grounded in the theoretical linkage between critical parameters of cardiopulmonary bypass (CPB) and the fundamental Fick's law, enabling a quantitative assessment of oxygen diffusion efficiency under artificial circulation conditions.

Objective. To improve the assessment of systemic oxygen balance during CPB by introducing an integral oxygen mass transfer coefficient (KO_2), which combines the main perfusion adequacy criteria based on Fick's principle.

Materials and Methods. A total of 129 intraoperative observations were analyzed during cardiac surgical procedures involving cardiopulmonary bypass (CPB). These data served as the basis for all necessary calculations to determine the oxygen mass transfer coefficient (KO_2). CPB monitoring parameters included standard acid-base balance and blood gas variables consistent with the alpha-stat strategy, based on Astrup's micromethod and the Siggaard-Andersen principles, using conventional blood gas analyzers. Additionally, physiological variables were taken into account, including hemodynamic indices, hematological status, anthropometric characteristics, as well as indicators of perfusion efficiency and metabolic balance.

Results. Within the framework of analytical validation, KO_2 dynamics demonstrated consistent behavior across both temperature groups and aligned with independent markers of tissue oxygenation status – specifically, increases in lactate levels and oxygen extraction, decreases in venous blood gas parameters, and shifts in acid-base balance. As these variables were not included in the clustering algorithm, their concordance supports the analytical independence and functional informativeness of KO_2 . Furthermore, changes in KO_2 were often observed to precede alterations in metabolic parameters.

Conclusions. The construct validity of KO_2 demonstrated sensitivity to early alterations in oxygen balance and functional concordance with independent metabolic indicators, supporting its potential as a promising engineering parameter for automated assessment of oxygenation efficiency during cardiopulmonary bypass.

Keywords: *cardiopulmonary bypass, perfusion optimization, oxygen supply-demand balance, mass transfer coefficient, critical conditions, cardiac surgery.*

Introduction. Cardiopulmonary bypass (CPB) is an essential component of modern cardiac surgery, providing temporary support for systemic circulation and gas exchange during cardiac interventions. During surgery, the CPB system fully replaces the heart's pumping

function and the lungs' oxygenation capacity, ensuring adequate oxygen delivery to vital organs under varying temperature conditions – an aspect that is critically important for preventing ischemic injury [1,2].

The assessment of perfusion effectiveness in clinical practice is based on a range of physiological parameters, including the perfusion index (PI), mean arterial pressure (MAP), mixed venous oxygen saturation (SvO_2), venous partial pressures of oxygen (PvO_2) and carbon

dioxide ($PvCO_2$), as well as acid–base balance variables. According to current international guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), these parameters serve as key markers of systemic stability and adequate oxygenation [3,4].

Contemporary paradigms of perfusion management focus on maintaining the balance between oxygen delivery (DO_2) and oxygen consumption (VO_2), which is widely recognized as the primary determinant of «adequate» tissue perfusion. Targeted maintenance of this dynamic equilibrium is achieved through integrated control of hemodynamic variables and the blood's gas transport function, in accordance with established international clinical standards. As noted by Carrasco-Serrano and colleagues, maintaining this specific balance is critical for preventing acute ischemic complications and is associated with improved clinical outcomes in patients undergoing cardiopulmonary bypass [5].

Over the past decade, the integration of automated control systems into various aspects of cardiopulmonary bypass has progressed significantly. As early as the mid-1980s, Riley and colleagues described a microprocessor-based system for real-time data acquisition and processing, enabling continuous monitoring of key parameters and immediate alerting in the event of deviations [6]. Contemporary approaches now include automated temperature management (controlling the cooling and re-warming phases during CPB) [7], as well as continuous gas exchange monitoring using systems such as Quantum Perfusion [8], which enable automated regulation of blood parameters (PaO_2 , $PaCO_2$, SvO_2) without the need for interval-based venous sampling.

However, traditional macrocirculatory criteria often fail to detect microcirculatory disturbances, particularly during prolonged hypothermia or reperfusion phases. As demonstrated by Kara et al., microcirculatory dysfunction may persist even when mean arterial pressure (MAP) and mixed venous oxygen saturation (SvO_2) remain within normal ranges, underscoring the need for additional monitoring parameters [9].

From a fundamental physiological perspective, oxygen transport across the microcirculatory membrane is governed by Fick's law, which states that the rate of mass transfer depends on the concentration gradient and the diffusional resistance of the membrane [10]. Nevertheless, under clinical CPB conditions, these processes are significantly complicated by phenomena such as shunting, alterations in capillary membrane thickness, and fluctuations in vascular resistance, necessitating the development of adaptive, clinically oriented models [11].

The dynamic variability of the living microcirculatory membrane necessitates the development of applied solutions to adapt classical mass transfer laws to the practical realities of cardiopulmonary bypass. Despite their chronological remoteness, a number of foundational studies remain scientifically relevant, as contemporary literature has yet to propose novel methodological frameworks for

the quantitative assessment of these processes. A deeper understanding and clinical interpretation of regulated physiological parameters – grounded in the principles of fundamental physics – contribute to improving the diagnostic precision and therapeutic correction of oxygen balance disorders.

This study is intended for practicing perfusionists and proposes a practical framework for managing CPB based on the principles of oxygen mass transfer in a real circulatory system, logically derived from Fick's law.

The implementation of this study was made possible through the support of the M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The research was conducted within the framework of an official cooperation agreement with the National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», which enabled the verification of the engineering concept in the context of real clinical cardiopulmonary bypass procedures. The authors express their sincere appreciation for the access to clinical materials and the facilitation of the research process.

Objective. To improve the assessment of systemic oxygen balance during CPB by introducing an integral oxygen mass transfer coefficient (KO_2), which combines the main perfusion adequacy criteria based on Fick's principle.

Working Hypothesis. According to Fick's law of molecular diffusion across a membrane surface, the amount of substance dM passing through an elementary surface area dS normal to the direction of diffusion over time dt is proportional to the concentration gradient dC/dx of the substance. The negative sign indicates that diffusion occurs in the direction of decreasing concentration:

$$dM = -DdSdt\frac{dC}{dx},$$

For real-world conditions of cardiopulmonary bypass, we proposed the assumption that the surface area dS of the microcirculatory membrane within the systemic capillary network is inversely proportional to the systemic vascular resistance index (SVRI). The oxygen concentration gradient dC between blood and mitochondrial tissue is maintained by the indexed arterial oxygen delivery (IDO_2), assuming that the mitochondrial oxygen concentration remains *Constant*. The flux dM across the microcirculatory membrane corresponds to the indexed oxygen consumption (IVO_2).

Given the dynamic changes within the microcirculatory network – including potential blood shunting – rather than using the classical diffusion coefficient D , (which is a *constant*), we introduced the oxygen mass transfer coefficient (KO_2), which reflects the dynamic properties of the microcirculatory interface.

As a result, we derived an equation that is conceptually linked to the fundamental law of membrane mass exchange but is based on measurable parameters relevant to artificial circulation:

$$dM = -DdSdt\frac{dC}{dx},$$

Here, IVO_2 serves as the functional equivalent of the flux dM ; $1/SVRI$ represents the effective surface area dS ; IDO_2 corresponds to the concentration gradient dC ; and KO_2 is introduced as the functional equivalent of membrane permeability and thickness, analogous to D/dx .

Accordingly, Fick's law for oxygen transport across the capillary membrane can be reformulated as follows:

$$IVO_2 = 10^{-5} \frac{KO_2 \times IDO_2}{SVRI}$$

To enable a quantitative assessment of oxygen transport efficiency under cardiopulmonary bypass conditions, the following equation for the oxygen mass transfer coefficient (KO_2) was proposed:

$$KO_2 = 10^{-5} \frac{IVO_2 \times SVRI}{IDO_2}$$

Units of Measurement:

Oxygen Mass Transfer Coefficient – (KO_2) = $\text{kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$

Indexed Oxygen Consumption – (IDO_2) = $\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$

Indexed Oxygen Delivery – (IVO_2) = $\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$

Systemic Vascular Resistance Index – ($SVRI$) = $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

The validity of the proposed equation is supported by the dimensional consistency of KO_2 , expressed as $\text{kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. The oxygen mass transfer coefficient (KO_2) reflects the rate of oxygen transport through a unit surface area of the capillary membrane per unit time, serving as an integrated indicator of gas diffusion efficiency within the «cardiopulmonary bypass–organism system». The diffusional resistance of the membrane is defined as the reciprocal of KO_2 ($1/KO_2$), providing a measure of the barriers to oxygen transport.

Materials and Methods. The study included $N = 129$ intraoperative observations recorded between August 21, 2023, and May 2, 2025, during cardiac surgical procedures in $n = 42$ adult patients with acquired heart defects. The general characteristics of the patient cohort are presented in Table 1.

All surgical procedures were performed using conventional cardiopulmonary bypass (CPB) technology with central cannulation, ensuring effective anatomical decompression of the heart. The perfusion circuit consisted of a disposable Sorin Inspire 8 membrane oxygenation system with an integrated arterial filter, heat exchanger, and connection tubing. Perfusion flow was maintained

using roller-pump heart–lung machines equipped with auxiliary temperature regulation systems. The mean duration of CPB was 230 ± 27 minutes.

To evaluate the impact of temperature strategy on perfusion efficiency, observations were stratified into two groups. The first group — normothermia ($T \geq 35^\circ\text{C}$, $N = 49$) – corresponded to the controlled rewarming phase following the main surgical stage. The second group – moderate hypothermia ($T = 28\text{--}32^\circ\text{C}$, $N = 80$) – represented a targeted cooling strategy applied in accordance with myocardial and central nervous system hypothermic protection protocols.

Comprehensive assessment of perfusion status included measurements of hemoglobin concentration (Hb) and hematocrit (Hct) as blood rheological parameters, along with systemic hemodynamic indicators: mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), and perfusion index (PI), normalized to body surface area (BSA) calculated using the Du Bois formula.

Blood gas monitoring encompassed mixed venous oxygen saturation (SvO_2), partial pressures of venous oxygen (PvO_2) and carbon dioxide ($PvCO_2$), oxygen content in arterial (CaO_2) and venous (CvO_2) blood, as well as pH, base excess (BE), lactate, and oxygen extraction ratio (O_2ER).

For each observation, indexed oxygen delivery (IDO_2), indexed oxygen consumption (IVO_2), and systemic vascular resistance index ($SVRI$) were calculated. Based on these variables, the oxygen mass transfer coefficient (KO_2) was derived to reflect oxygenation efficiency under the perfusion gradient, using the following original formula:

$$KO_2 = 10^{-5} \frac{IVO_2 \times SVRI}{IDO_2}$$

Perfusion status stratification was performed using k -means clustering ($k = 3$), applied separately within each temperature group. The clustering model included only three variables – IVO_2 , IDO_2 , and $SVRI$ – which constitute the analytical basis of the KO_2 formula. Prior to clustering, all input data were standardized using z -score normalization to ensure equal weighting of variables within the multidimensional space.

Each observation was automatically assigned to one of three clusters, which were subsequently ordered by the median IVO_2 value and conditionally designated as states of reduced (Cluster 1), physiologically appropriate (Cluster 2), or elevated (Cluster 3) oxygen consumption.

Despite a limited number of observations in some clusters ($N = 10\text{--}26$), the clustering approach is methodologically justified due to the low dimensionality of the model, the homogeneity of the stratified cohort, the a priori definition of cluster number, and the non-inclusion of KO_2 in the clustering algorithm – used exclusively for analytical validation.

Additional credibility was ensured through post-clustering statistical validation: for each cluster, descriptive analysis was performed on key parameters (IVO_2 , IDO_2 , $SVRI$, KO_2), along with supplementary indicators of

Table 1

General characteristics of the patient cohort ($n = 42$)

Indicator, units	Value
Age, years	55.7 ± 12.6 (24; 76)
Height, cm	174.4 ± 8.9 (158; 190)
Weight, kg	93.7 ± 18.6 (50; 123)
Body surface area (BSA), m^2	2.08 ± 0.23 (1.50; 2.49)
Body mass index, kg/m^2	30.6 ± 4.9 (19.5; 38.7)
Female gender	14 (33.3 %)

macrocirculation and metabolism (MAP, PI, SvO₂, PvO₂, CaO₂, CvO₂, PvCO₂, O₂ER, pH, BE, lactate). Intercluster differences were tested for statistical significance using Welch's t-test, with a significance level of $\alpha = 0.05$.

Results. Analysis of the stratified normothermic (Table 2) and moderately hypothermic (Table 4) groups revealed consistent patterns between oxygen consumption levels and the behavior of the oxygen mass transfer coefficient (KO₂). Within each temperature group, k-means clustering distinguished three functional states – reduced, physiologically appropriate, and elevated VO₂ – accompanied by coherent shifts in lactate levels, diffusion-related transport indices, and metabolic responses. Below are the results for each temperature strategy considered separately.

In the normothermic group (N = 49), the sequential ordering of clusters reflected a progressive increase in VO₂ and was associated with corresponding rises in venous lactate concentration (from 1.63 ± 0.59 to 3.52 ± 1.74 mmol/L), indexed oxygen consumption IVO₂ (from 87.46 ± 20.65 to 133.19 ± 19.78 mL/min/m²), and oxygen extraction ratio O₂ER (from 20.11 ± 3.76 % to 28.00 ± 4.50 %). These changes were accompanied by progressive acidosis, with pH decreasing from 7.39 ± 0.04 to 7.31 ± 0.05 , a rise in base deficit (BE from 0.52 ± 2.45 to -4.01 ± 3.35 mmol/L), and a compensatory reduction in PvCO₂ (from 40.11 ± 5.27 to 38.43 ± 5.22 mmHg).

According to the working hypothesis, the conditional equivalent of microcirculatory membrane surface area – SVRI – remained statistically unchanged between Clusters 1 and 3 ($p = 0.5744$), as reflected by their respective mean values: 2331.35 ± 383.34 and 2398.69 ± 338.54 dyn·s·cm⁻⁵·m². In contrast, transmembrane oxygen transport (KO₂) was significantly higher ($p = 0.0029$) in Cluster 3, with elevated consumption (0.0071 ± 0.0012 kg·s⁻¹·m⁻²) compared to Cluster 1 (0.0059 ± 0.0010 kg·s⁻¹·m⁻²). This difference may be explained by a pronounced metabolic demand and the presence of oxygen debt. The latter is confirmed by the highest lactate concentration – 3.52 ± 1.74 mmol/L – recorded in the third normothermic cluster.

The differences between Clusters 1 and 3 reflect a progressive increase in metabolic oxygen demand during the rewarming phase, which logically enhances oxygen transport intensity and results in a corresponding elevation of the mass transfer coefficient.

Cluster 2, characterized by a conditionally physiological level of VO₂, proved to be the most informative for evaluating the physiological relevance of the oxygen mass transfer coefficient (KO₂). Despite reduced oxygen delivery (IDO₂ = 283.14 mL/min/m²), this cluster exhibited the highest systemic vascular resistance (SVRI = 3604 dyn·s·cm⁻⁵·m²), which resulted in a localized and dataset-wide maximum KO₂ value of 0.0082 kg·s⁻¹·m⁻².

This parameter configuration reflects pronounced functional stress within the microcirculatory system, manifesting as an increased diffusive workload required

to maintain adequate oxygen consumption (VO₂). These changes most likely reflect the activation of compensatory mechanisms within the microcirculation, particularly the redistribution of blood flow between regions with high and low metabolic demands («hungry» and «satiated» zones). This observation is consistent with the adapted model of dynamic capillary flow heterogeneity implemented via cellular automaton modeling, as presented in the study by Ye Nastenکو [12].

The increase in transmembrane oxygen transport was further supported by the presence of an oxygen debt, as evidenced by elevated lactate levels in Cluster 2, though less pronounced than in Cluster 3. Thus, the cumulative effect of oxygen debt and compensatory membrane dynamics under reduced oxygen delivery led to the highest KO₂ value observed in the normothermic group.

Hemodynamic parameters such as mean arterial pressure (MAP) and perfusion index (PI) remained stable across all clusters, indicating macroscopic compensatory integrity of the system. In contrast, gas exchange variables defining the oxygen gradient showed characteristic trends: partial pressure of venous oxygen (PvO₂), mixed venous oxygen saturation (SvO₂), and venous oxygen content (CvO₂) progressively decreased alongside an increasing oxygen extraction ratio (O₂ER). This pattern reflects a growing concentration gradient and, in accordance with Fick's law, enhanced transmembrane oxygen mass transfer.

Simultaneous increases in lactate concentration and decreases in pH and base excess (BE) suggest an elevated metabolic load that could not be fully compensated by oxygen delivery alone, necessitating additional activation of extraction mechanisms. Thus, KO₂ served in this subgroup as an integrated engineering indicator, capturing both the oxygen delivery gradient and microcirculatory membrane resistance, demonstrating sensitivity to changes in VO₂ and tissue metabolic stress.

For most variables analyzed, statistically significant inter-cluster differences were observed (Table 3). Exceptions included indexed oxygen consumption (IVO₂) between Clusters 1 and 2, and systemic vascular resistance index (SVRI) between Clusters 1 and 3, where no statistically significant differences were detected ($p > 0.05$).

Thus, during the normothermic perfusion phase (rewarming), the oxygen mass transfer coefficient (KO₂) demonstrated high sensitivity to changes in perfusion status, enabling clear differentiation between clusters and showing a strong association with vascular resistance mechanisms, oxygen transport gradient, and tissue metabolic response.

In the moderate hypothermia group (N = 80; T = 28–32 °C), KO₂ preserved a similar trend – its values corresponded to a stepwise increase in oxygen consumption (from 48.36 ± 10.08 to 111.83 ± 18.29 mL/min/m²), demonstrating a positive correlation with oxygen debt indicators (lactate increase from 2.08 ± 0.79 to 4.27 ± 1.66 mmol/L), indexed oxygen consumption (IVO₂), and oxygen delivery (IDO₂: from 272.18 ± 48.73

Table 2

Clustering of oxygen transport, gas exchange, and metabolic parameters under normothermia ($T \geq 35^\circ\text{C}$), based on IVO_2 , IDO_2 , and SVRI

Parameter (unit)	$\downarrow\text{VO}_2$ (Cluster 1)	$\leftrightarrow\text{VO}_2$ (Cluster 2)	$\uparrow\text{VO}_2$ (Cluster 3)
Number of observations (N)	25	10	14
IVO_2 (mL/min/m ²)	87.46 $\pm$ 20.65	90.39 $\pm$ 18.76	133.19 $\pm$ 19.78
IDO_2 (mL/min/m ²)	350.50 $\pm$ 40.87	283.14 $\pm$ 56.17	409.38 $\pm$ 39.87
SVRI (dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	2331.35 $\pm$ 383.34	3604.23 $\pm$ 697.48	2398.69 $\pm$ 338.54
KO_2 (kg·s ⁻¹ ·m ⁻²)	0.0059 $\pm$ 0.0010	0.0082 $\pm$ 0.0013	0.0071 $\pm$ 0.0012
MAP (mmHg)	77.64 $\pm$ 11.88	77.90 $\pm$ 10.51	75.64 $\pm$ 11.39
SvO_2 (%)	79.50 $\pm$ 6.45	75.00 $\pm$ 6.79	73.36 $\pm$ 6.58
PvO_2 (mmHg)	44.83 $\pm$ 6.91	39.83 $\pm$ 5.64	38.14 $\pm$ 6.53
CaO_2 (mL/dL)	14.71 $\pm$ 2.28	13.24 $\pm$ 2.01	15.74 $\pm$ 1.94
CvO_2 (mL/dL)	11.75 $\pm$ 1.92	9.87 $\pm$ 1.85	11.31 $\pm$ 1.86
PI (L/min/m ²)	2.66 $\pm$ 0.44	2.34 $\pm$ 0.37	2.74 $\pm$ 0.46
PvCO_2 (mmHg)	40.11 $\pm$ 5.27	39.11 $\pm$ 4.84	38.43 $\pm$ 5.22
O_2ER (%)	20.11 $\pm$ 3.76	25.20 $\pm$ 3.67	28.00 $\pm$ 4.50
Lactate (mmol/L)	1.63 $\pm$ 0.59	2.38 $\pm$ 0.81	3.52 $\pm$ 1.74
pH	7.39 $\pm$ 0.04	7.35 $\pm$ 0.05	7.31 $\pm$ 0.05
BE (mmol/L)	0.52 $\pm$ 2.45	-2.05 $\pm$ 2.88	-4.01 $\pm$ 3.35

Table 3

Statistical validation of inter-cluster differences under normothermia using Welch's *t*-test

Parameter	<i>t</i> (1 vs 2)	<i>p</i> (1 vs 2)	<i>t</i> (1 vs 3)	<i>p</i> (1 vs 3)	<i>t</i> (2 vs 3)	<i>p</i> (2 vs 3)
IVO_2	-0.40	0.6903	-6.82	<0.0001	-5.39	<0.0001
IDO_2	3.44	0.0044	-4.38	0.0002	-6.09	<0.0001
SVRI	-5.45	0.0002	-0.57	0.5744	5.06	0.0003
KO_2	-7.27	<0.0001	-3.32	0.0029	4.09	0.0007

to 397.90 $\pm$ 57.18 mL/min/m²), while systemic vascular resistance remained stable (SVRI : from 2735.10 $\pm$ 446.24 to 2486.17 $\pm$ 464.39 dyn·s·cm⁻⁵·m⁻²).

The association between KO_2 and metabolic demand, as predicted by the working hypothesis, is supported by its elevated values in clusters with higher lactate (up to 4.27 $\pm$ 1.66 mmol/L), accompanied by progressive changes in pH (from 7.35 $\pm$ 0.04 to 7.30 $\pm$ 0.04) and base excess (from -1.32 $\pm$ 3.02 to -5.10 $\pm$ 2.44 mmol/L), confirming the model's sensitivity to metabolic shifts.

Gas exchange parameters further validated the stratification logic: with increasing VO_2 , there was a consistent decrease in PvO_2 (down to 33.75 $\pm$ 5.47 mmHg), SvO_2 (down to 67.75 $\pm$ 7.05 %), and CvO_2 (down to 9.48 $\pm$ 1.74 mL/dL), along with a corresponding increase in O_2ER to 30.37 $\pm$ 4.71%. Meanwhile, the stability of mean arterial pressure (MAP) (63.22–67.08 mmHg) and perfusion index (PI) (2.41–2.77 L/min/m²) across all clusters indicated preserved macrocirculation, supporting the interpretation of KO_2 as an independent marker of microcirculatory oxygen transfer efficiency under moderate hypothermia.

Despite the lack of statistically significant differences in KO_2 values between clusters within the moderate hy-

pothemia group (Table 5), the coefficient demonstrated a clear progression—from 0.0051 to 0.0088 kg·s⁻¹·m⁻² – in line with VO_2 , IDO_2 , and lactate levels. This finding supports the preserved physiological sensitivity of the indicator, even in the presence of partial overlap in within-group variation. Therefore, KO_2 remains a valid and informative analytical marker of oxygen transport efficiency under hypothermic conditions, despite the statistical neutrality of group comparisons.

Discussion. In current clinical practice, the assessment of oxygen balance during cardiopulmonary bypass (CPB) is primarily based on macrocirculatory indicators, which do not reflect the actual status of diffusive exchange at the microcirculatory level. The oxygen mass transfer coefficient (KO_2) proposed in this study represents an attempt to quantify oxygenation efficiency using a fundamental physiological principle – Fick's law. Unlike isolated analyses of VO_2 , IDO_2 , or SVRI , the KO_2 model provides an engineering-based formalization of their interrelation as a derived variable with a clear physical meaning.

Validation results demonstrated that KO_2 dynamics in both temperature groups were consistent and aligned with independent indicators of tissue oxygenation load –

Table 4

Clustering of oxygen transport, gas exchange, and metabolic parameters under moderate hypothermia ($T = 28-32\text{ }^{\circ}\text{C}$), based on IVO_2 , IDO_2 , and SVRI

Parameter (unit)	$\downarrow\text{VO}_2$ (Cluster 1)	$\leftrightarrow\text{VO}_2$ (Cluster 2)	$\uparrow\text{VO}_2$ (Cluster 3)
Number of observations (N)	26	42	12
IVO_2 (mL/min/m ²)	48.36 ± 10.08	71.24 ± 11.82	111.83 ± 18.29
IDO_2 (mL/min/m ²)	272.18 ± 48.73	318.29 ± 52.53	397.90 ± 57.18
SVRI (dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²)	2735.10 ± 446.24	2513.24 ± 437.77	2486.17 ± 464.39
KO_2 (kg·s ⁻¹ ·m ⁻²)	0.0051 ± 0.0009	0.0069 ± 0.0009	0.0088 ± 0.0012
MAP (mmHg)	63.22 ± 8.45	65.86 ± 6.33	67.08 ± 6.76
SvO_2 (%)	74.22 ± 7.88	71.95 ± 6.73	67.75 ± 7.05
PvO_2 (mmHg)	39.24 ± 6.24	36.74 ± 5.91	33.75 ± 5.47
CaO_2 (mL/dL)	13.72 ± 1.85	13.49 ± 1.93	14.98 ± 2.03
CvO_2 (mL/dL)	10.18 ± 1.92	9.61 ± 1.78	9.48 ± 1.74
PI (L/min/m ²)	2.41 ± 0.41	2.62 ± 0.47	2.77 ± 0.46
PvCO_2 (mmHg)	41.48 ± 5.38	40.72 ± 5.17	39.44 ± 5.29
O_2ER (%)	22.25 ± 3.87	25.66 ± 4.39	30.37 ± 4.71
Lactate (mmol/L)	2.08 ± 0.79	2.90 ± 1.21	4.27 ± 1.66
pH	7.35 ± 0.04	7.33 ± 0.05	7.30 ± 0.04
BE (mmol/L)	-1.32 ± 3.02	-3.74 ± 2.67	-5.10 ± 2.44

Table 5

Statistical validation of inter-cluster differences under moderate hypothermia using Welch's *t*-test

Parameter	<i>t</i> (1 vs 2)	<i>p</i> (1 vs 2)	<i>t</i> (1 vs 3)	<i>p</i> (1 vs 3)	<i>t</i> (2 vs 3)	<i>p</i> (2 vs 3)
IVO_2	-1.16	0.2528	-5.53	0.0001	-5.06	0.0004
IDO_2	-6.19	<0.0001	-5.93	0.0001	-2.28	0.0467
SVRI	-4.73	0.0001	-0.56	0.5878	3.53	0.0019
KO_2	-1.04	0.3046	-1.39	0.1874	-0.44	0.6668

including increases in lactate and oxygen extraction, decreases in venous gas parameters, and metabolic shifts in acid–base balance. Since these variables were not included in the clustering algorithm, their correspondence supports the analytical independence and functional informativeness of KO_2 . Moreover, KO_2 changes frequently preceded alterations in metabolic parameters, highlighting its sensitivity to early disturbances in oxygen balance.

At the same time, these results should be interpreted within the scope of analytical validation. This study did not aim to assess clinical implementation or diagnostic accuracy, but rather to verify the mathematical consistency and physiological behaviour of the model. Despite the limited sample size and uneven cluster distribution, the findings demonstrate the robustness of KO_2 and justify its further development.

From a bioengineering perspective, it is important to note that all input parameters required for KO_2 computation are available within the CPB system in real time, providing a foundation for its automated integration into adaptive monitoring systems.

The next logical step involves extending the series of studies to include analysis of KO_2 behavior under mild and deep hypothermia, evaluation of its temperature

dependence, and establishment of reference ranges for different perfusion strategies. Such an approach would provide a foundation for integrating KO_2 into monitoring systems designed for continuous assessment of oxygen mass transfer efficiency during cardiopulmonary bypass.

Conclusions

1. The oxygen mass transfer coefficient (KO_2), derived from indexed oxygen consumption (IVO_2), oxygen delivery (IDO_2), and systemic vascular resistance (SVRI), demonstrated the capacity to reflect variations in oxygen balance under cardiopulmonary bypass conditions. Its values differed significantly across stratified perfusion clusters, confirming the construct validity of the proposed analytical model.
2. The findings indicate a high degree of concordance between KO_2 and key metabolic markers – VO_2 and lactate. The ability of KO_2 to respond to shifts in oxygen balance even under stable macrocirculatory parameters highlights its potential sensitivity to early phases of tissue hypoxia.
3. The KO_2 model is based on parameters that are readily available for continuous monitoring within the CPB circuit, which provides a foundation for its integration into automated bioengineering systems for adaptive

perfusion control. The simplicity of calculation, physiological plausibility, and consistent behavior across perfusion modes make KO_2 a promising engineering indicator of oxygenation efficiency that warrants further investigation.

Acknowledgment. The authors express their sincere gratitude to the National M.M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine for providing access to clinical data

and facilities essential for the implementation of this study. This work was conducted within the framework of an official collaboration agreement between the National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» and the Institute, which enabled the integration of advanced biomedical engineering approaches into clinical perfusion practice.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Paul VV. Cardiopulmonary Bypass – Cardiovascular Perfusion: Examination Guidebook. Milwaukee (WI): American Board of Cardiovascular Perfusion; 2024. p. 123–125. Available from: https://www.abcp.org/UserFiles/2025ABCP_GuideBook.pdf
2. Dalia AA, Floerchinger B, Arora H. Cardiopulmonary Bypass. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482190>
3. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases. Version 1.4. Ann Arbor (MI): ELSO; 2017. Available from: https://www.elseo.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf
4. EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Br J Anaesth. 2025 [Epub ahead of print]; S0007-0912(25)00047-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2025.01.015>
5. Carrasco-Serrano E, Jorge-Monjas P, Priede-Vivo JM, Bravo-Castillo M, Tamayo E, Ortega-Loubon C, et al. Impact of oxygen delivery on the development of acute kidney injury in patients undergoing valve heart surgery. J Clin Med. 2022 May 28;11(11):3046. <https://doi.org/10.3390/jcm11113046>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9180985>
6. Riley JB, Hurdle MB, Winn BA, Wagoner PA. Automation of cardiopulmonary bypass data collection. J Extra Corpor Technol. 1985;17(1):7–13. Available from: <https://ject.edpsciences.org/articles/ject/pdf/1985/01/ject1985171p7.pdf>
7. El Dsouki Y, Condello I. Automated temperature management during cardiopulmonary bypass: a step toward safety and precision perfusion. J Extra Corpor Technol. 2025; [forthcoming]. Available from: <https://ject.edpsciences.org/articles/ject/pdf/forth/ject250039.pdf>
8. Hyasat B, Bani Hani A, Al Sarairoh A, Al Kirmeen R, Sabha D, Yamin S, et al. Real-time blood-gas management: evaluating Quantum Perfusion System's accuracy against a standard blood-gas analysis in CPB. J Cardiothorac Surg. 2025;20:176. <https://doi.org/10.1186/s13019-025-03409-7>
9. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2016;22(5):444–52. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000335>
10. Annesini MC, Marrelli L, Piemonte V, Turchetti L. Artificial Organ Engineering. London: Springer-Verlag; 2017. p. 3–15; 135–40. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4471-6443-2>
11. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(7):H967–75. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00397.2014>
12. Beloshitskaya OK, Nastenka EA. Research of dynamic features of the capillary network using cellular automata model. Biomedical Engineering and Electronics. 2014;(1):1–9. [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://biofbe.esrae.ru/198-938>

Пошук фундаментальних закономірностей поведінки інтегральних характеристик штучного кровообігу для експрес оцінки кисневого балансу при операціях на серці

Суп М. В.¹, аспірант, асистент кафедри біомедичної інженерії, <https://orcid.org/0009-0000-0451-3362>;

Максименко В. Б.^{1,2}, професор, доктор медичних наук, професор кафедри біомедичної інженерії, головний науковий співробітник відділення анестезіології, реанімації та екстракорпоральних методів лікування, <https://orcid.org/0000-0003-4425-5665>;

¹Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

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

Резюме

Основна функція системи кровообігу – доставка кисню. Забезпечення адекватного кисневого балансу під час штучного кровообігу (ШК) залишається важливим критерієм управління перфузією при операціях на серці. Порушення балансу між доставкою (DO_2) та споживанням кисню (VO_2) є основною причиною

метаболических розладів і можливих периопераційних ускладнень. У роботі розглянуто можливість розрахунку та використання коефіцієнта масопереносу кисню ($КО_2$) як основної характеристики масообмінної функції мікроциркуляторної мембрани. Обґрунтований теоретичний зв'язок основних характеристик штучного кровообігу з фундаментальним рівнянням Фіка дозволяє кількісно оцінити ефективність дифузійного транспорту кисню через мікроциркуляторну поверхню в умовах ШК.

Мета. Вдосконалення оцінки кисневого балансу організму під час ШК шляхом введення інтегрального коефіцієнта масопереносу кисню ($КО_2$), який об'єднує основні критерії адекватності перфузії на основі рівняння Фіка.

Матеріали та методи. Проаналізовано 129 інтраопераційних спостережень, отриманих під час кардіохірургічних втручань із використанням ШК. Параметри оцінки ШК включали загальноприйняті для «альфа-стат» стратегії характеристики кислотно-основного стану та газового складу крові на основі мікрометодики Аструпа і принципів Зігаарда–Андерсена із застосуванням стандартних газоаналізаторів. Додатково враховано фізіологічні змінні, що характеризують гемодинаміку, гематологічний статус, антропометричні параметри, а також ефективність перфузії та метаболічного балансу. На основі цих даних обчислено $КО_2$ – дифузійно обумовлений інженерний показник, що відображає ефективність оксигенації в умовах ШК.

Результати. Коефіцієнт масопереносу кисню ($КО_2$) демонстрував послідовне зростання відповідно до VO_2 та метаболічних показників у межах обох температурних груп. У нормотермії значення $КО_2$ статистично достовірно зростали від $0,0059 \pm 0,0010$ до $0,0071 \pm 0,0012$ кг/с·м² ($p = 0,0029$), з паралельним зростанням лактату (від $1,63 \pm 0,59$ до $3,52 \pm 1,74$ ммоль/л) та екстракції кисню O_2ER (від $20,11 \pm 3,76$ % до $28,00 \pm 4,50$ %). Найвищі значення $КО_2$ ($0,0082 \pm 0,0013$ кг/с·м²) зафіксовані в умовах максимального SVRI (3604 дин·с·см⁻⁵·м²) при фізіологічному VO_2 , що свідчить про компенсаторне підвищення ефективності дифузії. У помірній гіпотермії $КО_2$ демонстрував аналогічну прогресію – від $0,0051 \pm 0,0009$ до $0,0088 \pm 0,0012$ кг/с·м² відповідно до VO_2 – із чіткою узгодженістю з DO_2 , лактатом, рН та O_2ER . Попри відсутність статистичної достовірності, динаміка $КО_2$ підтвердила фізіологічну чутливість моделі до метаболічних змін навіть у стабільних умовах макроперфузії (без змін MAP та PI).

Висновки. Результати проведеного аналізу підтверджують, що коефіцієнт масопередачі кисню ($КО_2$), сформований на основі базових параметрів перфузії, може виступати валідним дифузійно обумовленим інженерним індикатором для кількісної оцінки кисневого балансу під час штучного кровообігу. Отримані дані дозволяють розглядати $КО_2$ як обґрунтований інструмент для верифікації перфузійного статусу з перспективою його інтеграції в автоматизовані системи моніторингу та персоналізованого керування перфузією.

Ключові слова: *серцево-легеневе шунтування, оптимізація перфузії, баланс доставки і потреби кисню, коефіцієнт масопередачі, критичні стани, кардіохірургія.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 15.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 05.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 10.08.2025

[https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33\(3\).138-150](https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33(3).138-150)
УДК 611.12:616.127]-073.7

Таммо Раад, зав. відділенням променевої діагностики, канд. мед. наук, лікар-рентгенолог, <https://orcid.org/0000-0001-7506-9449>

Морковкіна Г. Є., лікар-рентгенолог, відділення променевої діагностики, <https://orcid.org/0000-0001-6457-0836>

Сидорова А. В., лікар-рентгенолог, відділення променевої діагностики, <https://orcid.org/0000-0002-4393-9427>

Цасюк Є. Є., лікар-рентгенолог, відділення променевої діагностики, <https://orcid.org/0009-0002-6942-3784>

Ялинська Т. А., д-р мед. наук, молодший науковий співробітник відділу кардіорадіології, <https://orcid.org/0000-0003-3301-3150>

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Т1-картування при магнітно-резонансній томографії серця: принципи, методи, референтні значення нативного Т1 міокарда та об'єм позаклітинного простору у здорових пацієнтів

Резюме

Сучасна кардіологія дедалі активніше використовує неінвазивні методи візуалізації для кількісної оцінки стану міокардіальної тканини. Т1-картування за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) дає змогу детально аналізувати властивості тканин міокарда, зокрема виявляти дифузний фіброз та визначати об'єм позаклітинного простору (ECV). Незважаючи на широке впровадження цього методу, наразі бракує даних про нормальні референтні значення у здорової популяції, особливо серед дітей.

Мета. Визначити референтні значення нативного Т1-часу та позаклітинного об'єму (ECV) міокарда у здорових пацієнтів України різного віку за допомогою МРТ серця з використанням техніки Т1-картування. Проаналізувати вплив фізіологічних чинників (вік, стать) на Т1-час.

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано результати МРТ 312 пацієнтів (143 дитини та 169 дорослих), проведеної з використанням 1,5-Тесла МР-томографа. Вимірювання Т1-часу виконували до та після введення контрастної речовини з розрахунком ECV. Дані оцінювали з урахуванням віку та статі пацієнтів.

Результати. Значення Т1-часу збільшувалося з віком у дітей (від 940 ± 20 мс у немовлят до 1000 ± 20 мс у підлітків) без достовірної різниці між підлітками та дорослими ($p > 0,05$). Середнє значення ECV міокарда становило $25,0 \pm 1,7$ % у дітей і $24,9 \pm 1,5$ % у дорослих. У дітей спостерігався ширший розподіл ECV, але без вікової залежності. Статевих відмінностей у значеннях Т1-часу та ECV не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки. Отримано вікові референтні значення Т1 та ECV для здорового міокарда. Показано, що Т1-картування є надійним методом оцінки тканинних змін у міокарді. Ці дані можуть бути використані як основа для клінічного застосування у педіатричній та дорослій популяції.

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія серця, T1 mapping, позаклітинний об'єм (ECV), міокардіальний фіброз, патологія міокарда, референтні значення, педіатрична кардіологія, MOLLI.

Вступ. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною захворюваності та смертності у світі. Одним із ключових аспектів сучасної кардіології є морфофункціональна характеристика міокардіальної тканини, яка дає змогу виявляти структурні зміни, пов'язані з різними формами ураження серця. Традиційні методи кардіовізуалізації,

зокрема ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія серця (МРТ) з використанням відтермінованого накопичення контрастної речовини (LGE), відіграють важливу роль у діагностиці патологій міокарда, зокрема локальних рубцевих змін. Водночас ці методики забезпечують переважно якісну або напівкількісну оцінку, що істотно обмежує їхню інформативність при виявленні раннього чи дифузного фіброзу міокарда.

Одним із найперспективніших методів кількісної оцінки властивостей міокарда є Т1-картування

(T1 mapping) – сучасна технологія МРТ, яка забезпечує пряме вимірювання часу релаксації тканин до та після введення контрастної речовини. Цей метод дає змогу отримати кількісні параметри, що відображають ступінь міжклітинного розростання колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. T1-картування значно розширює діагностичні можливості неінвазивної візуалізації, забезпечуючи раннє виявлення патологічних змін та об'єктивну оцінку прогресування фіброзу. Впровадження методики T1-картування в клінічну практику відкриває нові перспективи для стратифікації ризику, моніторингу ефективності терапії та персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із серцевосудинними захворюваннями.

У здоровому серці кардіоміоцити щільно розташовані та з'єднані між собою, що забезпечує синхронізовану електричну провідність і скорочення. Архітектура серцевого м'яза визначається мережею позаклітинного матриксу (ПКМ) – неклітинної структури, яка виконує роль каркаса та містить численні клітини, зокрема кардіофіброblastи (КФ) [1].

Основним компонентом позаклітинного матриксу (ПКМ) є колаген, причому близько 85 % становить колаген типу I (відповідає за міцність), а приблизно 11 % – колаген типу III (відповідає за еластичність) [1]. ПКМ характеризується високою швидкістю обміну білків завдяки кардіофіброblastам (КФ) [2]. Кардіофіброblastи синтезують білки ПКМ, зокрема колаген, тоді як матриксні металопротеїнази (ММП) відповідають за його деградацію. Активність ММП, у свою чергу, регулюється тканинними інгібіторами металопротеїназ (ІМПТ) [2]. Таким чином, ПКМ є динамічною структурою, що перебуває

у постійному процесі синтезу та деградації. Фіброз є характерною ознакою багатьох хронічних захворювань серця, зокрема метаболічних. При міокардіальному фіброзі порушується баланс між синтезом і деградацією компонентів ПКМ, що призводить до надмірного накопичення фіброзної сполучної тканини [1]. Ключовим механізмом є активація КФ і їх диференціація у міофіброblastи – процес, ініційований трансформуючим фактором росту β (TGF- β). Міофіброblastи секретують велику кількість білків ПКМ, зокрема колаген, відіграючи центральну роль у прогресуванні фіброзу [2,3]. Залежно від етіології та морфології фіброз класифікують на три основні підтипи [4]: реактивний інтерстиціальний фіброз, інфільтративний периваскулярний фіброз і заміщувальний фіброз (рисунок 1).

- **Реактивний інтерстиціальний фіброз** – характеризується збільшенням відкладення ПКМ і колагену між інтактними кардіоміоцитами без їх пошкодження. Зазвичай виникає при хронічному перевантаженні тиском (наприклад, гіпертонії), запаленні або старінні, поширений по всьому міокарду.
- **Периваскулярний фіброз** – проявляється накопиченням колагену навколо коронарних артерій, найчастіше у хворих на артеріальну гіпертензію.
- **Заміщувальний фіброз** – виникає після загибелі кардіоміоцитів, наприклад, внаслідок гострого ішемічного ушкодження, як-от інфаркту міокарда (ІМ).

У пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо похилого віку або з наявними факторами ризику (гіпертонія, цукровий діабет, ІМ), патогенетичні тригери ремоделювання міокарда добре відомі. Наприклад, хронічне перевантаження тиском (гіпертензія, кла-

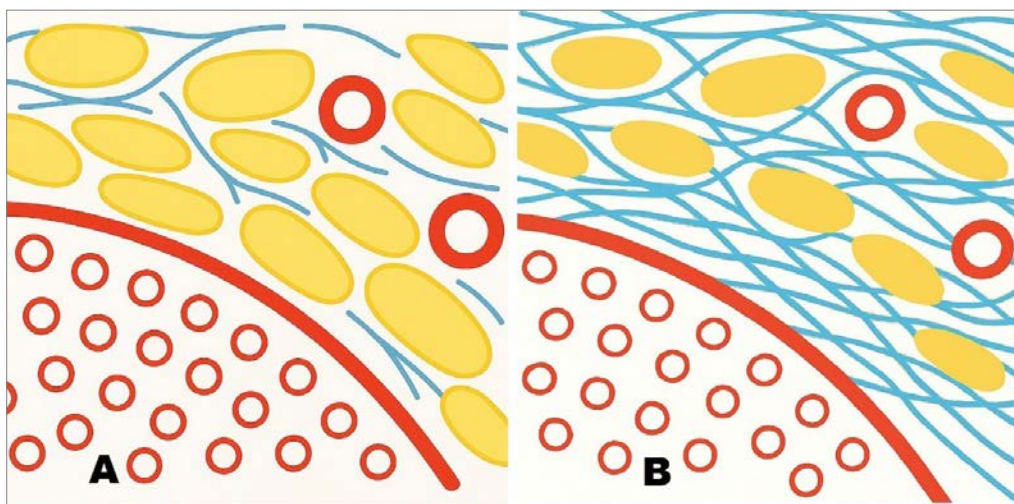


Рисунок 1. У здоровому серці (А) позаклітинний матрикс формує тривимірну сітку з колагенових волокон, що оточує кардіоміоцити, капіляри та фіброblastи. Дифузний міокардіальний фіброз (В) – надмірне накопичення фіброзної сполучної тканини, спостерігається у пацієнтів із серцевою недостатністю з реактивним інтерстиціальним фіброзом.

Примітка. Малюнок власноруч зроблений автором статті.

панні вади) активує TGF- β і запускає розвиток інтерстиціального фіброзу [5]. Інфаркт міокарда, навпаки, характеризується масивною втратою клітин, що потребує репаративного заміщувального фіброзу [5].

Щодо кардіоміопатій, то ці механізми вивчені недостатньо. Для гіпертрофічної кардіоміопатії характерне дезорганізоване розростання клітин у гіпертрофованих ділянках та розвиток плямистого заміщувального фіброзу [6]. При дилатаційній кардіоміопатії розширення шлуночків призводить до паракринної активації КФ і стимуляції профібротичних нейрогормональних механізмів, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу [7]. У ряді інших форм кардіоміопатій механізми розвитку фіброзу залишаються недостатньо з'ясованими.

Оскільки кардіоміоцити мають обмежену здатність до регенерації, їх загибель не компенсується утворенням нових клітин, тому міокардіальна тканина заміщується фіброзною (рисунок 2). Таким чином, фіброз є репаративною відповіддю, що підтримує структурну цілісність серця та запобігає, наприклад, його розриву. Водночас наявність фіброзу асоціюється з несприятливими клінічними наслідками [1].

Надмірний фіброз робить міокард жорстким, знижує його еластичність, що спричиняє діастолічну дисфункцію [8]. Крім того, інтерстиціальний фіброз призводить до розвитку аритмій, зумовлених порушенням електричної провідності та створенням умов для реентрі-циклів [9].

Золотим стандартом дослідження міокардіального фіброзу є гістологічний аналіз ендокардіальних біопсій (ЕБ). Оскільки отримання тканинних зразків потребує інвазивної процедури, а екстрагований матеріал є обмежено доступним для наукових досліджень, гістологічні дані залишаються вкрай обмеженими. ЕБ при катетеризації серця зазвичай проводять з міжшлуночкової перегородки з боку правого шлуночка (ПШ), тому отримання репрезентативних біоптатів часто супроводжується похибками вибірки.

Іншими словами, відсутність фіброзу в біоптаті не дає підстав достеменно виключати його наявність в інших ділянках серця [4].

Натомість останніми роками активно розвиваються неінвазивні методи дослідження серцевого фіброзу *in vivo*, найчастіше з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця. Одним із прикладів є метод відтермінованого накопичення контрастної речовини (LGE) з внутрішньовенним введенням гадолінію [10].

Гадоліній (Гд) – хімічний елемент, який створює видимий контраст для МРТ. Ін'єкція болюсної дози Гд, зв'язаного з молекулою-носієм, що є відносно великою і не здатна проникати крізь клітинну мембрану, призводить до швидкої дифузії контрасту з судин у тканини, зокрема в міокард. У здоровому серці контраст не може потрапити всередину непошкоджених кардіоміоцитів, тому розподіляється лише у позаклітинному просторі. Пасивно накопичений Гд повільно дифундує з тканини та виводиться через нирки. При пошкодженні клітин або розвитку фіброзу обсяг позаклітинного простору збільшується, відповідно зростає і кількість накопиченого Гд, що відображається на зображеннях МРТ серця [10].

Нормальний міокард візуалізується як «темна» ділянка без накопичення контрасту, тоді як пошкоджений – як «яскрава» зона (рисунок 3). Обсяг LGE можна кількісно оцінити, і його точність у візуалізації локального фіброзу міокарда тісно корелює з гістологічно підтвердженим фіброзом [11].

Основним недоліком LGE є обмежена роздільна здатність у виявленні дифузного міокардіального фіброзу. Цей метод має характер «все або нічого» – він дуже чутливий до локального накопичення контрасту, наприклад у зоні інфаркту міокарда (рубця), і тому ефективно виявляє заміщувальний фіброз, але не дає змоги точно оцінити дифузний інтерстиціальний фіброз [10]. Щоб подолати ці обмеження, були розроблені нові методики МРТ з використанням T1-картування.

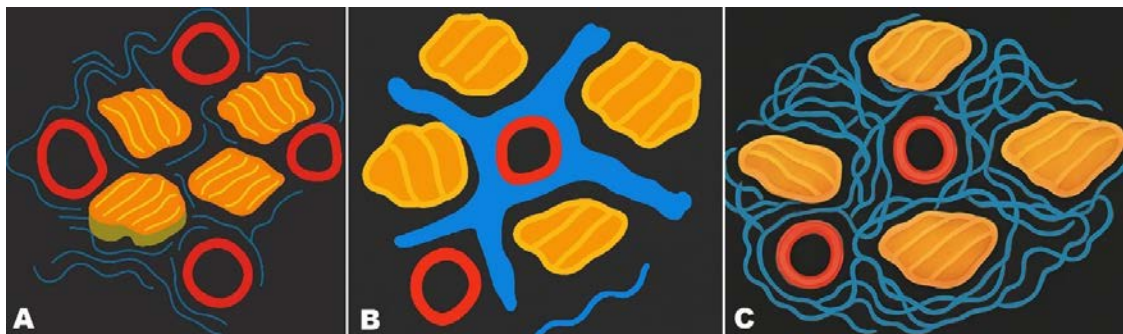


Рисунок 2. Типи міокардіального фіброзу; А – реактивний інтерстиціальний фіброз, зворотний при лікуванні.

В – інфільтративний фіброз, прогресуюче інтерстиціальне відкладення нерозчинних білків чи глікофінголідів.

С – замінювальний фіброз/рубець, некроз кардіоміоцитів та заміщення фіброзом може бути після інфаркту міокарда.

Примітка. Малюнок власноруч зроблений автором статті.

T1-картування – це неінвазивна методика МРТ серця, яка кількісно визначає поздовжній час релаксації (T1) міокардіальної тканини на рівні кожного пікселя, створюючи параметричні карти. На відміну від LGE, яке потребує введення контрастних агентів для візуалізації вогнищового фіброзу, T1-картування дозволяє оцінити як вогнищевий, так і дифузний міокардіальний фіброз, що робить його важливим інструментом для раннього виявлення хвороб та стратифікації ризиків. Значення часу релаксації T1 змінюється залежно від стану молекулярного середовища. Тканини зазвичай містять воду, але патологічні процеси, включаючи фіброз, змінюють склад води, і таким чином змінюють значення T1. У разі міокардіального фіброзу спостерігається збільшення часу релаксації нативного T1 [12]. Таким чином, для виявлення патологічних змін в міокарді, обов'язково потрібно визначити показники T1 часу для здорового міокарду в кожному МРТ апараті окремо при обстеженні серця.

T1-картування можна проводити до- та після введення контрастних речовин на основі гадолінію. Нативне T1-картування вимірює внутрішній час релаксації T1-міокарда без використання контрасту, і є особливо цінним для виявлення міокардіального набряку, фіброзу та інфільтрації. Для розуміння процесів, які відбуваються в серцевому м'язі, недостатньо просто оцінити окремі клітини – важливо знати, як змінюється позаклітинний простір. Коефіцієнт розподілу контрастної речовини допомагає виміряти об'єм позаклітинного простору (ECV), що дає змогу оцінити фіброз та інші зміни у тканинах серця. Об'єм позаклітинного простору вимірюється шляхом аналізу T1 часу до і після введення гадолінію, корелюючи з рівнем гематокриту. Цей показник є надзвичайно корисним для оцінки дифузного фіброзу або інфільтративних захворювань [13,14].

Різні серцево-судинні захворювання, такі як кардіоміопатії, міокардити та амілоїдоз, пов'язані зі змінами в складі міокарда, включаючи фіброз, набряк та інфільтрацію. T1-картування забезпечує об'єктивне та відтворюване вимірювання цих тканинних змін, що підвищує діагностичну точність і допомагає в ухваленні клінічних рішень.

Найпоширенішими методами T1-картування є [15,16]:

MOLLI (Modified Look-Locker Inversion Recovery) – високоточний метод, чутливий до змін T1, але залежний від серцевого ритму.

ShMOLLI (Shortened MOLLI) – швидший, менш залежний від ЧСС, але з меншою точністю.

SASHA (Saturation Recovery Single-Shot Acquisition) – менше залежить від варіацій ЧСС, забезпечує точніші T1-значення, але потребує більшого часу сканування.

Мета. Визначити референтні значення нативного T1 часу та позаклітинного об'єму (ECV) міокарда у здорових пацієнтів України різного віку за допомогою МРТ серця з використанням техніки T1-картування. Проаналізувати вплив фізіологічних факторів (вік, стать) на T1 час. Стаття також обговорює технічні аспекти виконання T1 mapping та його клінічну значущість.

Матеріали та методи. У період з 2022 по 2024 роки включно на базі відділення променевої діагностики ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України методом МРТ серця обстежено 312 пацієнтів для оцінки стану міокарда. Усім пацієнтам попередньо виконана ехокардіографія (ЕхоКГ). Це проспективне когортне дослідження, спрямоване на оцінку референтних значень T1- mapping у нормальному міокарді дорослих та дітей. Дослідження виконувалося на магнітно-резонансному томографі з індукцією маг-

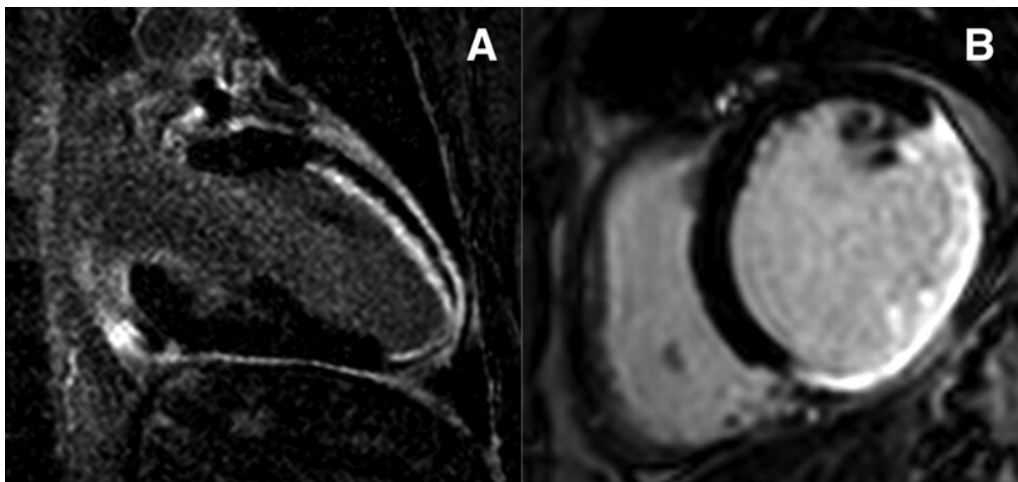


Рисунок 3. МРТ серця – відтерміноване накопичення контрастної речовини, А – двокамерна проєкція, В – проєкція короткої осі. Нормальний міокард візуалізується як «темна» ділянка без Гд, а пошкоджений міокард – зона інфаркту (рубець) виглядає як «яскрава» ділянка накопичення Гд.

нітного поля 1,5 Тесла (magnetom avanto fit, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

МРТ обстеження серця проведено 312 пацієнтів (143 дитини та 169 дорослих) з підозрою на патологію міокарда після проведення ЕхоКГ, а також здорових добровольців. Критерії включення: відсутність відомих даних про серцево-судинних захворювань, збережена фракція викиду лівого шлуночка ($>55\%$), відсутність вроджених аномалій серця та хронічних системних захворювань, відсутність значних артефактів зображення, що перешкоджають аналізу. Вік пацієнтів варіював від 1 місяця до 75 років. Діти (143 пацієнта) були розподілені на 4 групи: група 0–1 рік (15 пацієнтів, середній вік $\approx 9,56$ місяців), група 2–6 років (27 пацієнтів, середній вік ≈ 4 роки 10 місяців), група 7–12 років (34 пацієнти, середній вік ≈ 9 років 10 місяців), група 12–18 років (67 пацієнтів, середній вік ≈ 14 років 8 місяців). Середній вік 169 дорослих пацієнтів склав $41,96 \pm 14,59$ років (67 жінок та 102 чоловіків). Пацієнти (або їхні батьки для неповнолітніх) підписали інформовану згоду на участь у науковому дослідженні, яка була схвалена біоетичним комітетом центру.

Всім пацієнтам виконано МРТ серця з електрокардіографічною синхронізацією (ЕКГ-синхронізацією) та з затримкою дихання у дорослих пацієнтів.

Протокол обстеження включав: 1) зображення грудної порожнини з послідовностями *trufi* та *haste* для оцінки анатомії та морфології серця та судин; 2) зображення серця в кінорежимі у трьох площинах довгої осі; 3) зображення серця в кінорежимі по короткій осі, що охоплюють лівий шлуночок (ЛШ) від основи до верхівки (товщина зрізу: 8 мм; проміжок: 25 %; час повторення: 42 мс; час відгуку: 1,12 мс; роздільна здатність: $1,9 \times 1,9 \times 8,0$ мм; розмір матриці: 192×256 ; кількість інверсійних точок: 11 і поле зору: 360 мм; режим ЕКГ-синхронізації: кардіо-тригери) для визначення функціональних показників шлуночків; 4) T2 з пригніченням сигналу від жиру (*fs*), чотири зрізи по короткій осі: в базальних відділах ЛШ, в середині та на верхівці; 5) T1-картування нативне, до введення контрасту (чотири зрізи по короткій осі аналогічно T2 *fs*), за допомогою послідовності Siemens MyoMaps MOLLI, з довгими значеннями T1 в систолу. Параметри зображення: товщина зрізу 8 мм, проміжок 150 %, кут нахилу 35° , час інверсії 183 мс, поле зору (FOV) 360 мм, відсоток фазового FOV 94,4 %, час ехо (TE) 1,13 мс, час повторення (TR) 290,88 мс, роздільна здатність $1,4 \times 1,4 \times 8,0$ мм; 6) введення контрасту та перфузія міокарду (0,1 ммоль/кг, гадопентетатдимеглюміну, Magnevist, Bayer Healthcare); 7) раннє накопичення контрасту; 8) Відтерміноване накопичення контрастної речовини через 10–15 хвилин після введення контрастної речовини за допомогою градієнтної швидкосекундної зйомки з технікою фазочутливого інверсійного відновлення. LGE виконується в чотирикамерній та двокамерній площині, а також у серії зрізів (до 12) по

короткій осі ЛШ товщиною 6 мм; 9) T1-картування після контрасту, з коротким значенням T1 у систолу, для розрахунку ECV. Параметри: товщина зрізу – 8 мм, проміжок – 150 %, кут нахилу – 35° , час інверсії – 263 мс, час ехо (TE) – 1,13 мс, час повторення (TR) – 370,88 мс.

T1 значення вимірювали у середніх сегментах міжшлуночкової перегородки та латеральній стінці, як у нативних зображеннях, так і після введення контрасту. Отримані результати оброблялися з використанням спеціалізованого програмного забезпечення для сегментації та аналізу T1-картування. Параметри T1 порівнювали між віковими групами та аналізували їх варіабельність.

Статистичний аналіз:

- Дані представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$).
- Для оцінки відмінностей між групами використовували t-тест для незалежних вибірок та дисперсійний аналіз (ANOVA).
- Зв'язок T1 часу з віком, статтю та іншими параметрами оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.
- Статистично значимим вважався рівень $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Кінцевий аналіз включав 1248 зображень нативного T1 картування серця (рисунк 4) серед 312 учасників: кожному пацієнту виконано 4 зрізи, від основи до верхівки ЛШ. Кількісно визначили значення T1 часу в міжшлуночковій перегородці та в латеральній стінці (середнє значення -ROI). Аналіз результатів виконано на робочій станції Syngo.via з використанням програмного забезпечення MR Cardiac Analysis (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

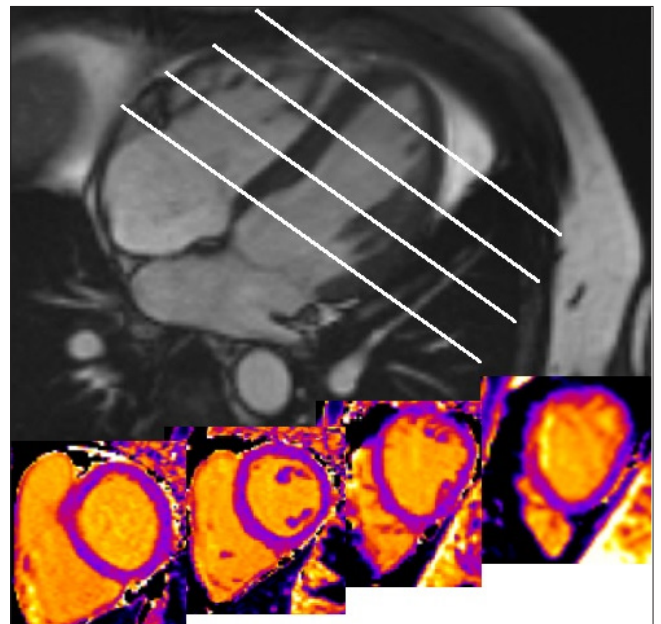


Рисунок 4. T1-картування – 4 зрізи, які охоплюють лівий шлуночок від основи до верхівки

Всім пацієнтам були прораховані функція та об'єми шлуночків, фракція викиду становила $>55\%$, індексований кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка та індексовані кінцево-систолічні об'єми лівого і правого шлуночків – у межах норми. При введенні контрастної речовини перфузія міокарда не була порушена. У жодного пацієнта патологічних змін та накопичення контрасту у відтерміновану фазу не виявлено.

Аналіз показав поступове збільшення T1 часу з віком (рисунок 5): група **0–1 рік**: середнє значення становило близько 944,5 мс, медіана – 940 мс, розподіл був відносно щільним зі стандартним відхиленням $\pm 19,6$ мс.

Група **2–6 років**: середнє значення T1 часу 963,2 мс, медіана – 960 мс, стандартне відхилення ± 20 мс.

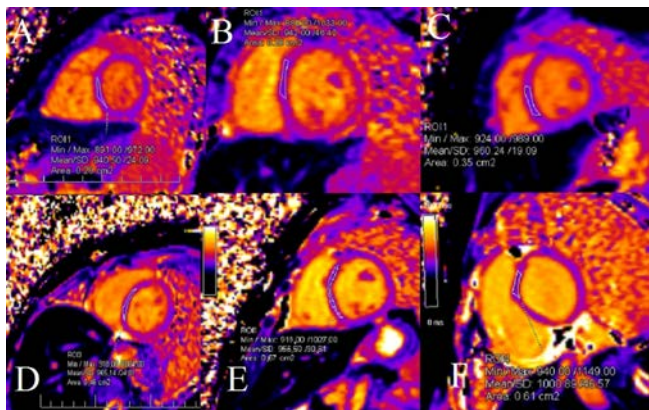


Рисунок 5. Значення T1-картування в міжшлуночковій перегородці: у дитини 10 місяців (T1=940 мс) – A, 8 місяців (T1=942 мс) – B, 6 років (T1=960 мс) – C, 9 років (T1=965 мс) – D, 11 років (T1=985 мс) – E та 15 років (T1=1000 мс) – F

Група **7–12 років**: середнє 979,2 мс, медіана – 980 мс, стандартне відхилення ± 20 мс, що свідчить про суттєве збільшення порівняно з молодшими групами.

Група **12–18 років**: середнє 998,4 мс, медіана – 1000 мс, з найвищою варіабельністю серед дитячих груп, стандартне відхилення ± 20 мс (рисунок 6).

Результати ANOVA аналізу показали наявність статистично значимих відмінностей між усіма групами ($p < 0,001$), що було підтверджено тестом Tukey HSD (таблиця 1).

Тест Tukey HSD показує, що T1 у групі 12-18 років достовірно вищий, ніж у всіх інших ($p < 0,001$). Найменша різниця – між групами 2–6 років і 7–12 років: $+19,3$ мс, але також статистично значима. Найбільша різниця – між 0–1 рік і 12-18 років: майже $+59$ мс. Усі p -значення $< 0,001$ – це достеменне підтвердження достовірності розбіжностей (рисунок 7).

Час T1 у 169 дорослих пацієнтів: середнє значення становило 1000,2 мс, медіана – 1000 мс, мінімальне значення – 980 мс, максимальне значення – 1020 мс, стандартне відхилення – 20 мс (рисунок 8). Дорослі пацієнти також були розподілені на дві групи: до 50 років (114 пацієнтів) та старші за 50 років (55 пацієнтів).

Статистичний аналіз показав, що середній T1 часу в групі < 50 років складав $1003,1 \pm 19,9$ мс, а в групі ≥ 50 років – середній T1 = $1000,5 \pm 19,6$ мс (рисунок 9). Аналіз кореляції Пірсона між віком та T1 часу серед дорослих не виявив значимого зв'язку ($r = -0,053$, $p = 0,501$). Незалежний t -тест підтвердив відсутність статистичної різниці між середніми значеннями T1 часу у вікових групах < 50 років та ≥ 50 років ($t = 1,15$, $p = 0,253$) (рисунок 10).

t -тест для порівняння чоловіків та жінок на наявність відмінностей у T1 часі ($t = -0,19$, $p = 0,848$):

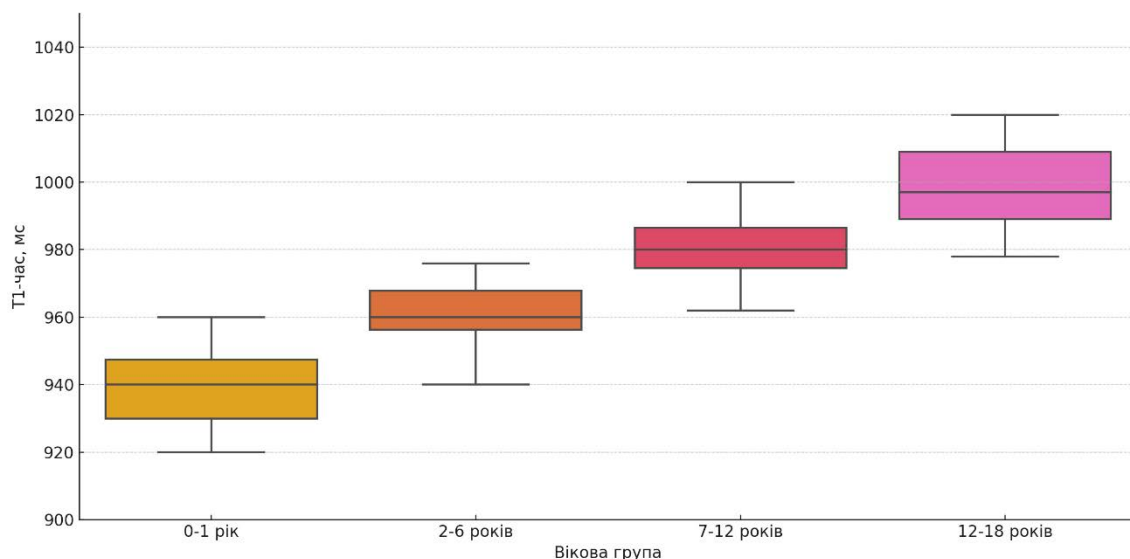


Рисунок 6. Графік розподілу T1 часу за віковими групами, Boxplot демонструє медіану T1 у кожній групі

Таблиця 1

Результати тесту Tukey HSD підтверджують статистично значимі відмінності між усіма парами вікових груп.

	Група 1	Група 2	Різниця середніх	Р-значення (скориговане)	Нижня межа довірчого інтервалу	Верхня межа довірчого інтервалу	Є статистично значуща різниця
1	0-1 рік	12-18 років	58,9949	0,0	50,0952	67,8946	так
2	0-1 рік	2-6 років	20,2179	0,0	10,1442	30,2917	так
3	0-1 рік	7-12 років	38,5333	0,0	29,7083	49,3583	так
4	12-18 років	років	-38,7769	0,0	-45,9865	-31,5673	так
5	12-18 років	7-12 років	-19,4615	0,0	-26,3192	-12,6039	так
6	2-6 років	7-12 років	19,3154	0,0	10,9905	27,6403	так

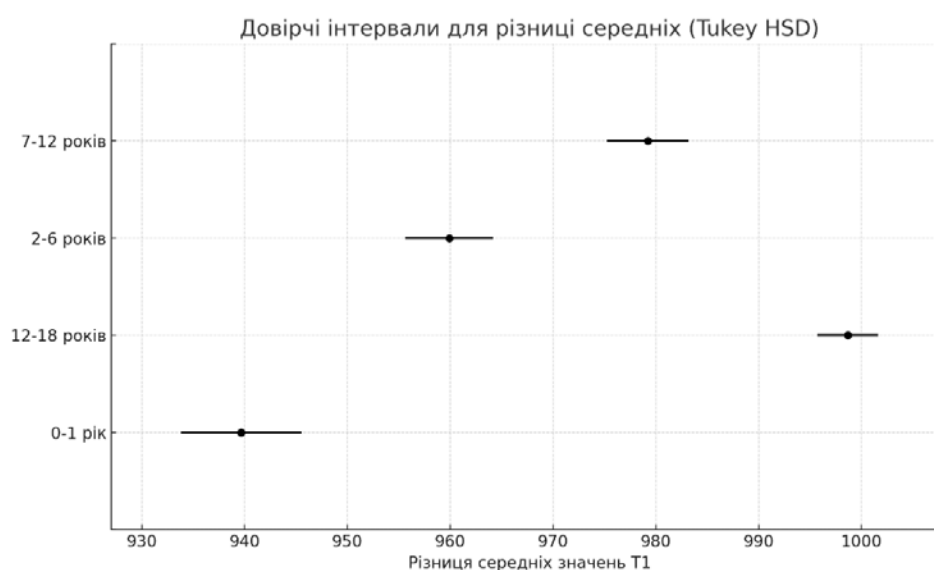


Рисунок 7. Графік довірчих інтервалів для різниці середніх (Tukey HSD). Графік показує, що кожна точка – це різниця середніх значень T1 між двома групами. Горизонтальні лінії – довірчі інтервали (95 %) для цієї різниці. Якщо інтервал не перетинає вертикальну лінію $x=0$, це означає статистично значиму різницю між цими групами. Як бачимо, жоден інтервал не перетинає нуль, тобто всі вікові групи статистично достовірно відрізняються одна від одної за T1 часом.

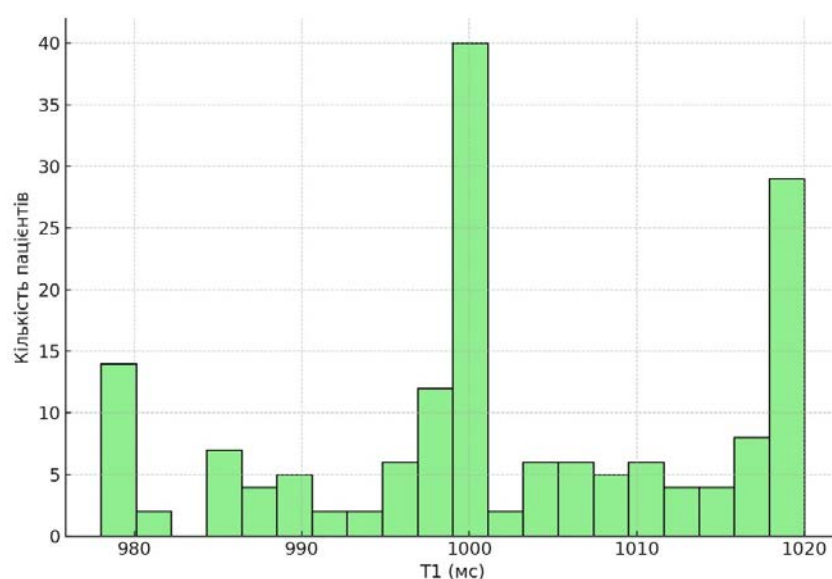


Рисунок 8. Гістограма розподілу T1 часу (мс) серед дорослих

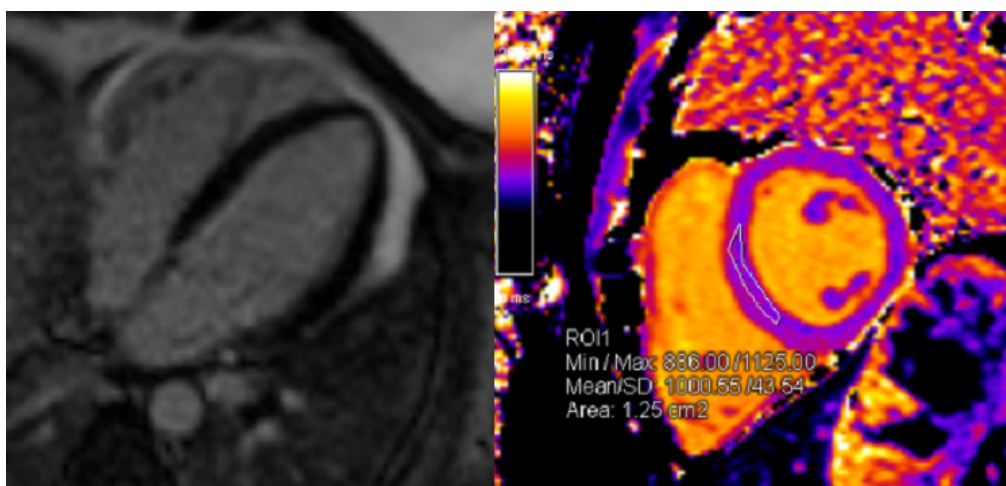


Рисунок 9. Відтерміноване накопичення контрасту та T1-картування у дорослого пацієнта

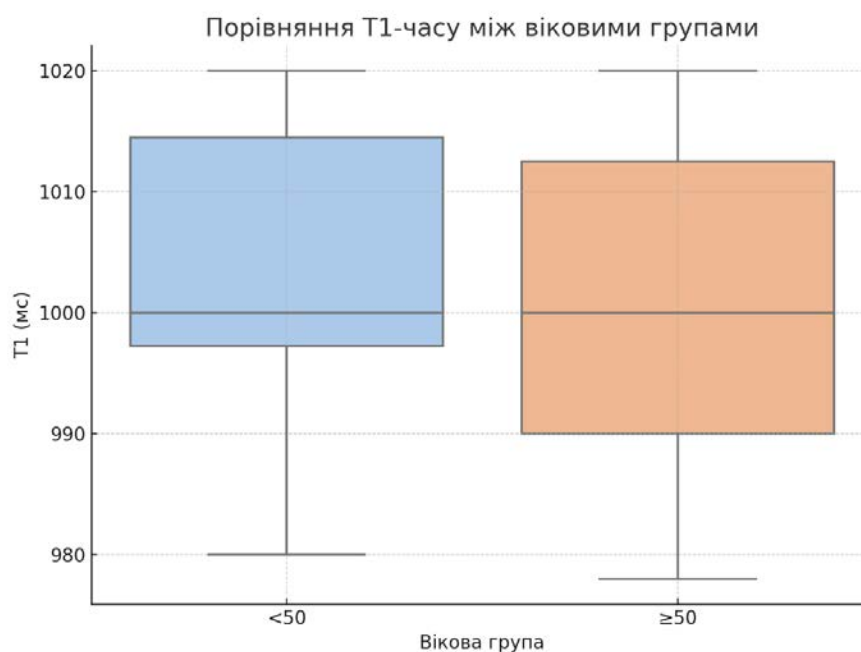


Рисунок 10. Графік розподілу T1 часу між групами. Графічний аналіз показав стабільний рівень T1 часу без помітних викидів серед дорослих учасників

оскільки значення p суттєво перевищує 0,05 ($p < 0,05$ вважається статистично значимим), можна зробити висновок, що немає статистично значимих відмінностей між середніми значеннями T1 часу за статтю.

Аналіз T1 показників у дітей віком 12-18 років має такі ж значення, як і у дорослих. При порівнянні обох груп результати t -тесту становили: $t = 1,34$, $p = 0,183$. Оскільки $p > 0,05$, немає підстав стверджувати, що існує статистично значима різниця між середніми T1-значеннями в групах 12-18 років і у дорослих, тобто T1 час у підлітків дуже близький до референтних показників у дорослих, що, на нашу думку, може свідчити про досягнення фізіологічної зрілості міокарда вже з 12 років (рисунок 11).

Ми порівняли кількісне значення T1 часу в міжшлуночковій перегородці та в латеральній стінці лівого шлуночка. Загалом, середній час нативного T1 у міжшлуночковій перегородці був значно вищим у всіх вікових групах, ніж у латеральній стінці (у дорослих та дітей віком 12-18 років становив 1000 мс проти 981 мс, $p < 0,001$). Цей висновок узгоджується з даними Parekh K et al., 2017 та Dabir D et al., 2014 [17,18] та, ймовірно, пов'язаний з факторами, що впливають на точність T1 в області латеральної стінки, зокрема з неоднорідністю поля на межі «повітря-тканина» [19]. З цієї причини чинні рекомендації пропонують використовувати міжшлуночкову перегородку для кількісного ви-

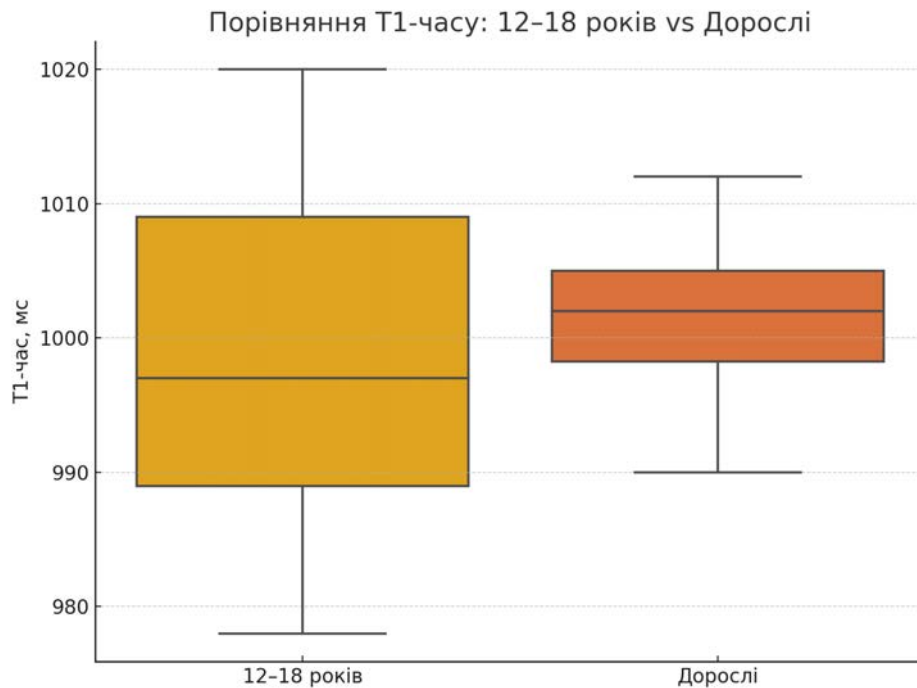


Рисунок 11. Графік порівняння T1 часу у підлітків (12-18 років) та дорослих. Розподіли дуже схожі: T1 значення в обох групах знаходяться переважно в діапазоні 980–1020 мс

значення T1 часу, якщо процес захворювання не є регіональним [20].

У 94 дітей (65,7 %) з 143 пацієнтів дитячої групи та 134 дорослих (79,3 %) з 169, було виконано T1 картування через 15 хвилин після введення контрастної речовини для визначення ECV (рисунок 12). Вимірювали ECV за формулою, опублікованою Келлманом [21].

Результати розрахунку ECV у 134 дорослих пацієнтів: середнє значення ECV 24,9 %, медіана 25,0 %, стандартне відхилення $\pm 1,53$, мінімальне значення 22 %, максимальне значення 28 % (рисунок 13).

Розрахунок ECV у 94 дітей всіх вікових груп становило: середнє ECV 25,02 %, медіана 25,0 %, стандартне відхилення 1,72, мінімальне значення 22 %, максимальне значення 28 % (рисунок 14).

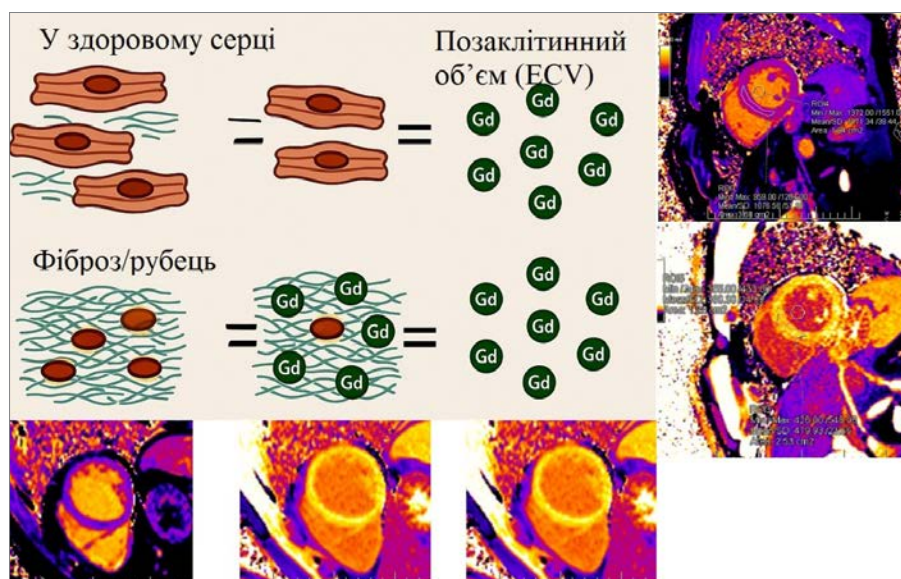


Рисунок 12. Розподіл контрастної речовини допомагає виміряти ECV, що дає змогу оцінити фіброз та інші зміни у тканинах серця. Об'єм позаклітинного простору вимірюється шляхом аналізу T1 до і після введення гадолінію та корелюючи з рівнем гематокриту

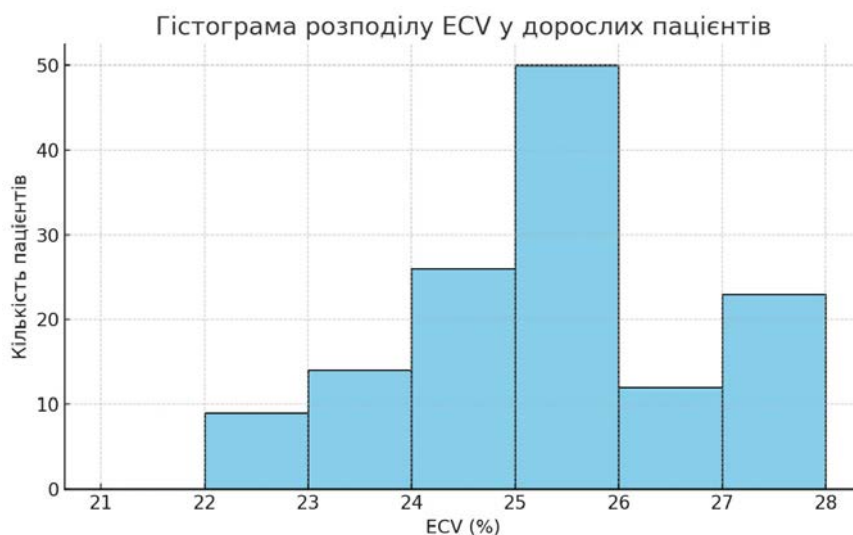


Рисунок 13. Розподіл значень ECV у пацієнтів дорослого віку

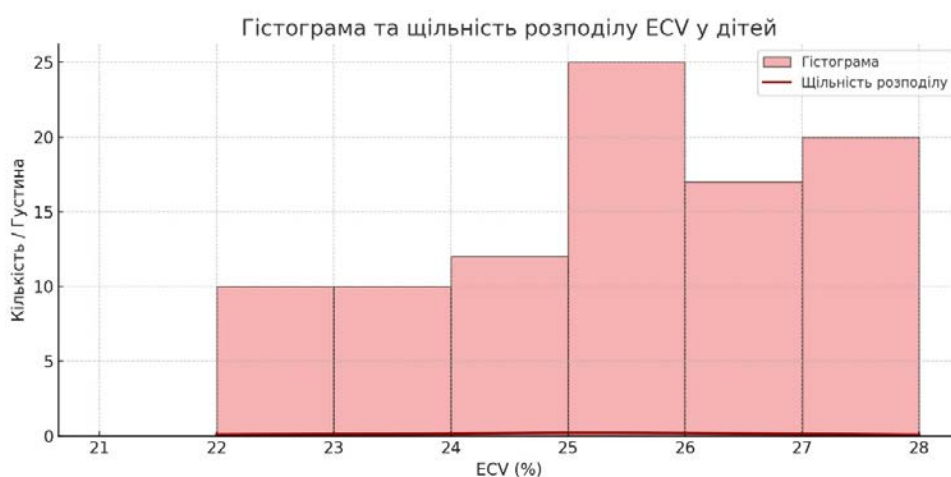


Рисунок 14. Значення ECV у дитячій групі. Чіткий пік на 25–26 %, що збігається зі середнім значенням і медіаною

Співставлення показників ECV у дітей та дорослих продемонструвало, що обидві групи мали схожі медіани (25 %), що свідчить про узгодженість розподілу даних та відсутність значних зсувів за віком (рисунок 15).

У нашому дослідженні, **вперше в Україні**, визначено референтні значення нативного T1-картування здорового міокарда пацієнтів різного віку за даними МРТ-обстеження серця в магнітному полі 1,5 Тесла. Попри відносно невеликий розмір вибірки у нашій роботі, лише 3 із 12 опублікованих досліджень, присвячених нормальним значенням T1-часу, мали більший обсяг вибірки; інші були або аналогічними за кількістю, або меншими.

Наші показники T1-картування в нормі для дітей на 1,5 Тесла МРТ становили: у молодшій групі (0-1 рік) – 940 ± 20 мс, у групі 2-6 років – 960 ± 20 мс, у групі 7-12 років – 980 ± 20 мс, у групі дітей 12-18 років – 1000 ± 20 мс, у дорослих понад 18 років –

1000 ± 20 мс. Отримані нами значення були вищими, ніж у попередньому оглядовому аналізі Vo HQ et al, 2020 [22], але близькими до результатів недавнього дослідження Meloni A et al, 2021 [23].

Отримані результати демонструють чітку вікову динаміку T1-часу – від нижчих значень у немовлят до вищих значень у підлітків та дорослих. У доступній літературі ми не знайшли пояснення фізіологічного збільшення T1-часу з віком. На нашу думку, причиною цього є зміни тканинного складу міокарда протягом росту організму. У ранньому віці тканини серця характеризуються вищим вмістом клітинних структур та відносно меншою кількістю міжклітинного матриксу. З віком зростає кількість сполучнотканинних елементів, збільшується вміст води та змінюється структура колагену, що призводить до підвищення T1-часу. Важливу роль відіграють також процеси дозрівання міоцитів і збільшення кількості позаклітинної рідини. Найбільший приріст T1-часу у

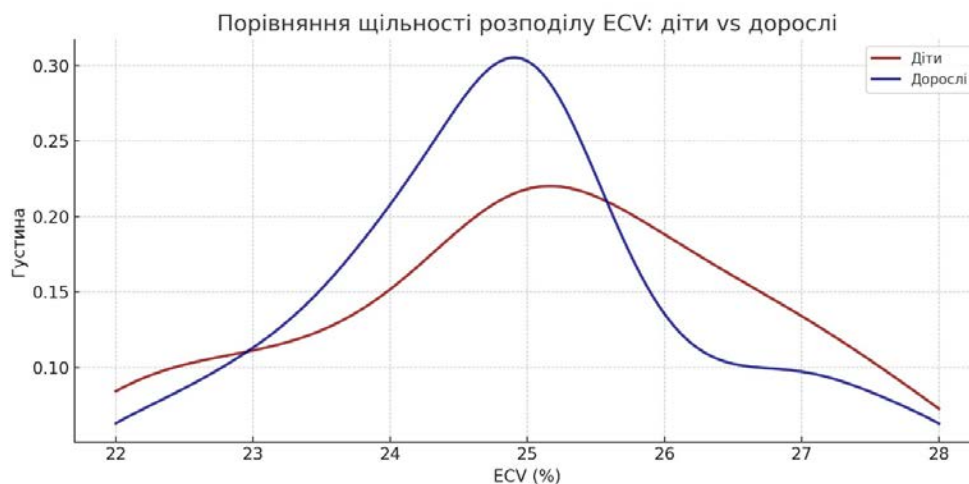


Рисунок 15. Порівняльний графік щільності розподілу ECV у дітей та дорослих. Діти (червона крива): дещо ширший розподіл, більше крайніх значень (22–28 %). Дорослі (синя крива): більш щільно згруповані, зосереджені між 24–26 %.

нашому дослідженні спостерігався у віці 7–12 років, що, ймовірно, пов'язано з активними процесами ремоделювання міокарда у препубертатний період.

Результати досліджень у групі дорослих свідчать про стабілізацію T1-часу після завершення росту. Відсутність залежності між віком та значенням T1 серед дорослих збігається з попередніми дослідженнями [24], які вказують, що після 18 років T1-час залишається відносно незмінним за відсутності патологічних змін. Крім того, отримані нами результати, які довели відсутність статистично значущої різниці між групами чоловіків та жінок, підтверджують припущення про мінімальний вплив статі на нормальні показники T1-часу у здоровій популяції [24].

Порівняння отриманих нами даних з літературними джерелами демонструє їхню відповідність: результати попередніх досліджень також вказували на наявність вікових змін T1-часу у здорових дітей і підлітків [25]. Проте варто зазначити, що на T1-час можуть впливати такі фактори, як існування прихованих патологій, рівень гідратації організму та технічні параметри МРТ-сканування (тип сканера, тип секвенцій тощо) [26].

Таким чином, отримані результати підкреслюють важливість урахування вікових особливостей при інтерпретації T1-часу міокарда у клінічній практиці та закладають основу для подальших досліджень нормальних референтних значень у педіатричній популяції.

У цьому дослідженні проведено порівняльний аналіз позаклітинного об'єму (ECV) міокарда між групами пацієнтів дорослих і дітей. Середнє значення ECV у дорослих склало 24,9 % ($\pm 1,53$), тоді як у дітей – 25,0 % ($\pm 1,72$). Обидві групи мали схожі медіани (25 %), що свідчить про узгодженість розподілу даних та відсутність значимих відхилень. Розподіл ECV у дорослих пацієнтів виявився щільним та симетричним, з концентрацією значень у межах 24–26 %.

У дитячій популяції спостерігалася дещо більша варіативність — значення коливались у ширшому діапазоні (22–28 %), що підтверджується більшим стандартним відхиленням. Це може бути зумовлено віковими особливостями формування тканинної структури серця у дітей, включно з невизначеним балансом між внутрішньоклітинним та позаклітинним простором.

Отримані нами результати співпадають з даними світової літератури, де вказано, що у здорових дітей ECV може бути трохи підвищеним, порівняно з дорослими, через більшу гідратацію тканин, вищий вміст міжклітинної рідини та зміну структурної організації міокарда під час росту. Загалом, результати підкреслюють важливість використання вікових референтних значень ECV при інтерпретації результатів МРТ-досліджень міокарда.

Подальші дослідження з більшими вибірками, стратифікацією за віком та статтю можуть допомогти уточнити вікові межі норми та діагностичні порогові ECV для дитячої популяції.

Висновки. У даному дослідженні, вперше в Україні, встановлено референтні значення нативного T1-картування для здорової популяції різних вікових груп за умов МРТ 1,5 Тесла. Значення T1 змінюється з віком: від 940 мс у групі 0–1 рік до приблизно 1000 мс у підлітків та дорослих. У групі підлітків 12–18 років виявлено несуттєву різницю з дорослими ($p > 0,05$) за показником T1-часу, що, ймовірно, свідчить про досягнення структурної зрілості міокарда у цьому віці. Середнє значення об'єму позаклітинного простору (ECV) становить 24,9 % у дорослих та 25,0 % у дітей. Отримані дані вказують на відсутність статевих та вікових відмінностей серед дорослих в межах норми, що демонструє надійність нашої референтної вибірки. Міжшлуночкова перегородка в середніх відділах

є найбільш відповідною зоною для кількісної оцінки T1-часу за відсутності регіональної патології. Усі згадані факти підкреслюють важливість вікової стандартизації для інтерпретації показників T1-картування та ECV у пацієнтів дитячого і дорослого віку.

Це дослідження вперше визначає референтні значення нативного T1-картування міокарда для здоро-

вого населення за умови використання стандартної секвенції MOLLI у магнітному полі 1,5 Тесла. Методика сканування була чітко стандартизована (кут нахилу 35°, час інверсії 183 мс, FOV = 360 мм, TR = 290,88 мс, TE = 1,13 мс, FA = 35°), що дозволяє іншим науково-практичним медичним центрам країни проводити узгоджене порівняння.

Список використаних джерел

References

1. Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: a review of recent progress. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 27;23(5):2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
2. Hall C, Law JP, Reyat JS, et al. Chronic activation of human cardiac fibroblasts in vitro attenuates the reversibility of the myofibroblast phenotype. *Sci Rep.* 2023 Jul 26;13(1):12137. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39369-y>
3. Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, et al. Pivotal role of TGF- β /Smad signaling in cardiac fibrosis: Non-coding RNAs as effectual players. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 25;7:588347. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.588347>
4. González A, López B, Ravassa S, San José G, Latasa I, Butler J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in hypertensive heart disease: from mechanisms to clinical management. *Hypertension.* 2024 Feb;81(2):218-28. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.123.21708>
5. Ko T, Nomura S, Yamada S, et al. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- β -IGFBP7 axis. *Nat Commun.* 2022;13:3275. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30630-y>
6. Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, De Bortoli M. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a perspective from fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 2;24(19):14845. <https://doi.org/10.3390/ijms241914845>
7. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular pathways, and exosomal roles. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 16;8:715258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
8. Nikolov A, Popovski N. Extracellular matrix in heart disease: focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: a concise review. *Metabolites.* 2022 Mar 28;12(4):297. <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>
9. De Coster T, Teplenin AS, Feola I, et al. 'Trapped re-entry' as source of acute focal atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2024 Feb;120(3):249–61. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad179>
10. Aquaro GD, De Gori C, Faggioni L, Parisella ML, Cioni D, Lencioni R, et al. Diagnostic and prognostic role of late gadolinium enhancement in cardiomyopathies. *Eur Heart J Suppl.* 2023 Apr 26;25(Suppl C):C130–C136. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad015>
11. Weiner J, Heinisch C, Oeri S, et al. Focal and diffuse myocardial fibrosis both contribute to regional hypoperfusion assessed by post-processing quantitative-perfusion MRI techniques. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Sep 19;10:1260156. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1260156>
12. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: techniques and applications. *J Magn Reson Imaging.* 2020 May;51(5):1336–56. <https://doi.org/10.1002/jmri.26866>
13. Sohani M, van der Geest RJ, Maier A, Powell AJ, Moghari MH. Improved cardiac T1 mapping accuracy and precision with a new hybrid MOLLI and SASHA technique: MOSHA. *Magn Reson Imaging.* 2022 Jun;89:33–41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2022.02.004>
14. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:92. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-15-92>
15. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52:141–6. <https://doi.org/10.1002/mrm.20110>
16. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:69. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-12-69>
17. Parekh K, Markl M, Deng J, de Freitas RA, Rigsby CK. T1 mapping in children and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(1):109–17. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0979-9>
18. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0069-x>
19. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):2. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-16-2>
20. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>

21. Kellman P, Wilson JR, Xue H, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:64. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-14-64>
22. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. Pooled summary of native T1 value and extracellular volume with MOLLI variant sequences in normal subjects and patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(2):325–36. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01717-3>
23. Meloni A, Martini N, Positano V, et al. Myocardial T1 values at 1.5 T: normal values for general electric scanners and sex-related differences. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(5):1486–500. <https://doi.org/10.1002/jmri.27639>
24. Burkhardt BEU, Menghini C, Rücker B, Kellenberger CJ, Valsangiacomo Buechel ER. Normal myocardial native T1 values in children using single-point saturation recovery and modified look-locker inversion recovery (MOLLI). *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(3):897–903. <https://doi.org/10.1002/jmri.26910>
25. Barczuk-Falęcka M, Małek ŁA, Werys K, Roik D, Adamus K, Brzewski M. Normal values of native T1 and T2 relaxation times on 3T cardiac MR in a healthy pediatric population aged 9–18 years. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(3):912–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.26886>
26. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):1068–79. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00282-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00282-8)

T1 Mapping in Cardiac MRI: Principles, Techniques, and Reference Values of Native Myocardial T1 and Extracellular Volume in Healthy Subjects

Tammo Raad, Hanna Ye. Morkovkina, Alyona V. Sydorova, Yevhen Ye. Tsasiuk, Tetyana A. Yalynska

Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide. One of the key aspects of modern cardiac diagnostics is tissue characterization of the myocardium, which enables the identification of early and diffuse changes not detectable by conventional imaging modalities. T1 mapping by cardiac magnetic resonance (MRI) has emerged as a powerful quantitative technique for detecting and monitoring myocardial fibrosis, both focal and diffuse, in a non-invasive and reproducible manner.

Aim. The aim of this study was to establish reference values for native T1 and extracellular volume fraction (ECV) of the myocardium using 1.5T MRI in a healthy Ukrainian population, including both pediatric and adult patients, and to evaluate age-related changes in these parameters.

Materials and Methods. This prospective study included 312 participants (143 children and 169 adults) who underwent cardiac MRI between 2022 and 2024. All participants had normal echocardiographic findings and no history of cardiovascular or systemic diseases. Cardiac MRI was performed using a 1.5 Tesla scanner (Magnetom Avanto Fit, Siemens Healthineers) with a standardized protocol. Native T1 mapping was performed using a MOLLI sequence before contrast administration, and post-contrast T1 mapping was used to calculate ECV using hematocrit-adjusted formulae. T1 values were measured in the interventricular septum in short-axis slices. Data were stratified into pediatric subgroups: infants (0-1 years), early childhood (2-6 years), school-age children (7-12 years), and adolescents (12-18 years). Adults were further stratified by age: <50 years and ≥50 years. Statistical analyses included ANOVA, t-tests, and Pearson correlation.

Results. Native T1 time demonstrated a statistically significant age-dependent increase in pediatric patients. Mean values were: 940±20 ms (0-1 year), 960±20 ms (2-6 years), 980±20 ms (7-12 years), and 1000±20 ms (12-18 years). Adults exhibited stable T1 values with a mean of 1000.2 ms, showing no significant correlation with age ($p = 0.501$) or sex ($p = 0.848$). T1 values in adolescents did not differ significantly from adults ($p = 0.183$), suggesting myocardial tissue maturation by the age of 12-18 years. Comparison between myocardial segments revealed that the interventricular septum had significantly higher T1 values than the lateral wall ($p < 0.001$), supporting previous recommendations to prefer septal measurements for reproducibility. ECV values were calculated in 94 children and 134 adults. The mean ECV in adults was 24.9 % ±1.53, while in children it was 25.0 % ±1.72. Both groups had identical medians (25 %), though children exhibited a broader distribution (22–28 %) compared to adults (24–26 %). No statistically significant differences in ECV were found between age groups ($p > 0.05$).

Conclusions. Our findings establish age-specific reference ranges for native T1 and ECV in a healthy Ukrainian cohort using 1.5T cardiac MRI. T1 values increase during childhood and plateau during adolescence, with no further age-related variation in adulthood. ECV remains consistent across age groups but exhibits wider variability in children. These normative values may support improved tissue characterization and diagnostic accuracy for pediatric and adult cardiac conditions. T1 mapping, with its ability to detect early diffuse fibrosis, holds promise as a clinical and research tool in longitudinal cardiac health assessment.

Keywords: cardiac magnetic resonance imaging (MRI), T1 mapping, extracellular volume (ECV), myocardial fibrosis, reference values, non-invasive imaging, pediatric cardiology, myocardial tissue characterization, MOLLI, native T1.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 24.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 10.07.2025

Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2025

Sergii O. Siromakha^{1,3}, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical and Organizational Affairs, Associate Professor at the Department of Surgery No. 2, <https://orcid.org/0000-0002-7031-5732>;

Iuliia V. Davydova^{1,2}, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher at the Department of Congenital Heart Defects in Children, Head of the Department of Obstetric Problems of Extragenital Pathology, <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>;

Iryna I. Zinovchyk¹, Cardiologist, Department of Obstetric Cardiology and Outpatient Department, <https://orcid.org/0009-0000-0094-0068>;

Alisa Yu. Lymanska^{2,3}, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 2, <https://orcid.org/0000-0002-4514-3713>;

Mykhailo S. Ishchenko¹, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Head of Department, <https://orcid.org/0000-0002-4166-7173>

¹M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Center for Maternal and Child Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Case Report of Multidisciplinary Management of Peripartum Cardiomyopathy

Abstract

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of heart failure that occurs during pregnancy or in the postpartum period, characterized by reduced left ventricular systolic function [1]. Peripartum cardiomyopathy is one of the leading causes of maternal mortality and morbidity worldwide.

Aim. To demonstrate, through a clinical case, the importance of early diagnosis, timely risk factor identification, and optimized strategies for treatment, delivery, and postpartum care.

Case Report. Patient B, a 36-year-old woman, was urgently admitted to the hospital on the sixth day postpartum due to progressive symptoms of acute heart failure. Examination confirmed peripartum cardiomyopathy, acute heart failure (Killip III, pulmonary edema), severe mitral regurgitation, left atrial dilation, moderate tricuspid regurgitation, moderate pulmonary hypertension, and massive bilateral pleural effusion. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was 36 %, with NYHA Functional Class IV. Bilateral thoracentesis was performed, and acute heart failure therapy was administered in the intensive care unit for five days, leading to clinical improvement and improved laboratory and instrumental findings. The patient received heart failure therapy, including bromocriptine, and was managed by a multidisciplinary team of cardiologists, obstetricians, cardiac surgeons, and intensivists. At discharge, the patient's condition was stable. Echocardiography revealed reduced mitral regurgitation (from severe to moderate), decreased left atrial size, and an LVEF increase to 40 %. NT-proBNP was 533.2 pg/mL, with other laboratory parameters within normal limits. Long-term outcomes were assessed at 2, 6, and 14 months post-discharge. At 14-month follow-up, complete recovery of myocardial and mitral valve function was observed, with a stable clinical condition.

Conclusions. Peripartum cardiomyopathy remains a serious cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Timely diagnosis and management of this condition are possible only through close collaboration within a multidisciplinary team comprising obstetrician-gynecologists, cardiologists, cardiac surgeons, and anesthesiologist-intensivists. Coordinated actions of these specialists contribute to optimizing the management of pregnancy, delivery, and the postpartum period, as well as improving long-term outcomes for both mother and child.

Keywords: pregnancy, postpartum period, peripartum cardiomyopathy, heart failure, ejection fraction, bromocriptine, perinatal outcomes, multidisciplinary care.

Introduction. Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of heart failure that occurs during pregnancy or in the postpartum period, characterized by reduced left ventricular systolic function [1]. Symptoms of normal pregnancy may mimic heart failure, potentially delaying diagnosis and treatment and leading to adverse maternal and perinatal outcomes. PPCM is a leading cause of maternal mortality worldwide, accounting for 60 % of cardiogenic shock cases during pregnancy and the postpartum period [1,2]. The incidence of PPCM varies by region, with a global estimate of 1 in 2000 live births, ranging from 1 in 300 in Haiti to 1 in 20,000 in Japan [3-7]. This variation is likely associated with socioeconomic status and ethnicity [8-10]. In Ukraine, a national multidisciplinary team reported an incidence of 1 in 252,000 [11], though this figure may be underestimated compared with global data, highlighting the need for improved detection [3-7]. Risk factors for PPCM include African descent, maternal age >30 years, multiparity (>3 deliveries), multiple gestation, essential or gestational hypertension, preeclampsia, prolonged tocolysis, metabolic disorders (e.g., obesity, prediabetes, diabetes), and low socioeconomic status [11,12]. At the preconception stage, evaluation should include a history of prior PPCM episodes due to the high recurrence risk. According to the modified World Health Organization (WHO) cardiovascular risk (CVR) scale, a history of PPCM stratifies patients into the highest risk classes (III or IV). Differential diagnosis of PPCM includes other forms of dilated cardiomyopathy (DCM; e.g., familial, Takotsubo), tachycardia-induced cardiomyopathy, DCM associated with systemic diseases, acute coronary syndrome, pulmonary embolism, and myocarditis. Timely diagnosis and differential diagnosis of PPCM enable a significant reduction in maternal and perinatal mortality and patient disability.

Aim. To demonstrate, through a clinical case, the importance of early diagnosis, timely risk factor identification, and optimized strategies for treatment, delivery, and postpartum care.

Case Report. Patient B, a 36-year-old woman, was urgently admitted to the hospital on the sixth day postpartum due to severe dyspnea, lower limb edema, hypertension (150/100 mmHg), and progressive acute heart failure with pulmonary edema. Her medical history included a first pregnancy achieved through in vitro fertilization, uterine fibroid, and gestational hypertension (180/100 mmHg) at 13 weeks, requiring inpatient management. Pre-pregnancy cardiology evaluation ruled out congenital heart disease. Cesarean delivery was performed at 40 weeks due to cephalopelvic disproportion. In the early postpartum period, the patient developed postpartum hemorrhage due to uterine atony and anemia, treated with uterine balloon tamponade and blood transfusion, followed by progressive dyspnea, peripheral edema, tachycardia, diffuse pulmonary rales, and oxygen desaturation (SpO₂ 88 %).

Chest radiography at the maternity hospital suggested pneumonia, prompting empiric antibacterial therapy,

oxygen supplementation, antihypertensive treatment, and thromboembolism prophylaxis. Despite therapy, the patient's condition worsened, with progressive dyspnea and hypoxemia, leading to consultation with specialists from the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery. Clinical assessment and diagnostic testing revealed heart failure with pulmonary congestion. The patient was transferred to the intensive care unit (ICU) for further evaluation and treatment.

The diagnostic workup included comprehensive laboratory and instrumental evaluations: electrocardiography (ECG), echocardiography with speckle-tracking, contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI), chest X-ray and computed tomography (CT), complete blood count, biochemistry, coagulation profile, D-dimer, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and cardiac and liver enzymes.

Electrocardiography showed sinus rhythm, heart rate 110 bpm, PQ interval 0.12 s, low R-wave progression, and incomplete right bundle branch block. Echocardiography revealed:

- Mitral valve: leaflet thickening, severe regurgitation (regurgitant orifice area 11 cm²);
- Aortic valve: trace regurgitation, gradient 4 mmHg, ascending aorta 28 mm;
- Tricuspid valve: moderate regurgitation;
- Moderate pulmonary hypertension;
- Left atrium: 48 mm; right atrium: 41 mm;
- Left ventricle: end-diastolic volume 119 mL, end-systolic volume 75 mL, stroke volume 44 mL, ejection fraction 35–37 % due to diffuse hypokinesia;
- Bilateral pleural effusion (Figure 1).

Chest CT confirmed pulmonary edema and bilateral hydrothorax (Figure 2). Cardiac MRI demonstrated features consistent with peripartum cardiomyopathy: diffuse myocardial edema, left ventricular (LV) dilatation, reduced LV systolic function (ejection fraction 33 %), and small pericardial effusion (Figure 3).

Laboratory findings included:

- Complete blood count: hemoglobin 160 g/L, RBC 5.3×10^{12} /L, ESR 20 mm/h, WBC 7.1×10^9 /L (basophils 1 %, eosinophils 0 %, band neutrophils 4 %, segmented neutrophils 85 %, lymphocytes 7 %, monocytes 3 %), platelets 177×10^9 /L;
- Biochemistry: NT-proBNP 5089 pg/mL, CK-MB 10 U/L, total CK 66 U/L, lactate 1.46 mmol/L, albumin 38.2 g/L, creatinine 89 μ mol/L, ALT 27 U/L, AST 16 U/L, glucose 4.8 mmol/L, serum amylase 34 U/L, alkaline phosphatase 268 U/L, CRP 7.5 mg/L, procalcitonin 0.14 ng/mL;
- Coagulation: prothrombin index 84 %, fibrinogen 6.75 g/L.

Elevated NT-proBNP (5089 pg/mL) confirmed severe heart failure, correlating with clinical symptoms (dyspnea, edema) and myocardial dysfunction.

Following diagnostic evaluation, the final diagnosis was: peripartum cardiomyopathy; acute heart failure

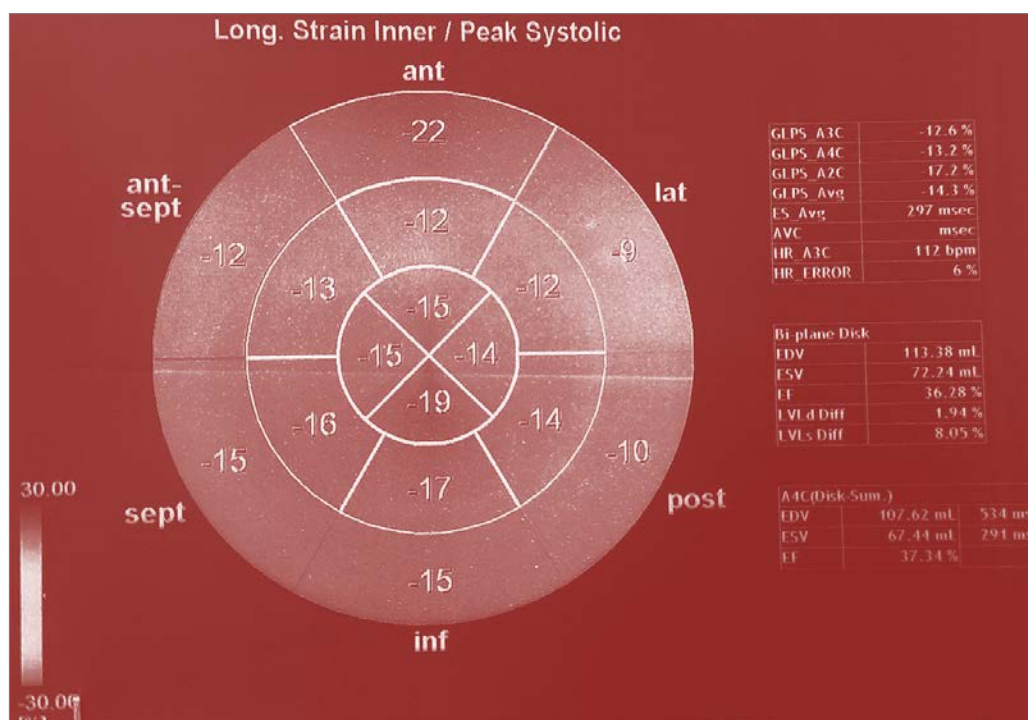


Figure 1. Echocardiography with speckle tracking (ST): GLS = -14.3 % (global longitudinal strain is reduced)



Figure 2. Chest CT of a 36-year-old woman with peripartum cardiomyopathy at admission, showing cardiomegaly with pulmonary edema and bilateral pleural effusion, without signs of PE

(Killip Class III, pulmonary edema); severe mitral regurgitation; left atrial dilation; moderate tricuspid regurgitation; moderate pulmonary hypertension; significant bilateral pleural effusion; NYHA Functional Class IV.

The patient was managed by a multidisciplinary team of cardiologists, obstetricians, cardiac surgeons, and intensivists. Bilateral thoracentesis was performed, and

acute heart failure therapy was initiated in the intensive care unit (ICU) for five days, resulting in improvement of the clinical condition as well as laboratory and instrumental findings. Following stabilization, guideline-directed medical therapy (GDMT) for heart failure was initiated. GDMT included:

Sacubitril/valsartan 50 mg twice daily, titrated to 200 mg twice daily or the maximum tolerated dose;

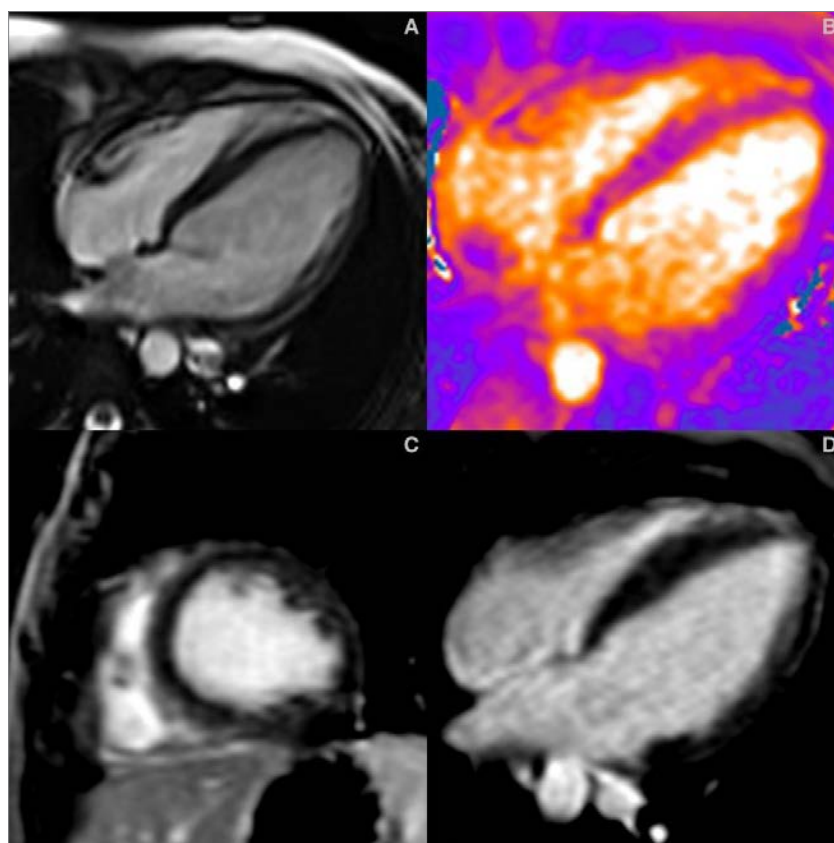


Figure 3. Cardiac MRI of a 36-year-old woman with peripartum cardiomyopathy. A – four-chamber cine SSFP: dilatation of the LV and reduced LV ejection fraction; B – four-chamber T2-mapping: normal T2 time (49 ms); C, D – short-axis and four-chamber LGE: no signs of inflammation or myocardial fibrosis.

- Carvedilol 3.125 mg twice daily, titrated to 25 mg twice daily or the maximum tolerated dose;
- Eplerenone 25 mg daily, titrated to 50 mg daily;
- Empagliflozin 10 mg daily;
- Enoxaparin 60 mg/0.6 mL daily for 6 weeks, with coagulation monitoring;
- Bromocriptine 2.5 mg daily for 6 weeks.

At discharge, the patient's clinical condition was stable, with blood pressure 110/75 mmHg, heart rate 80 bpm, oxygen saturation 98 %, and no peripheral edema. Echocardiography showed reduced mitral regurgitation (from severe to moderate), decreased left atrial size, and an increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) to 40 %. No pleural effusion was observed. NT-proBNP was 533.2 pg/mL, with other laboratory parameters within normal limits.

Follow-Up Outcomes

At the 2-month follow-up, further improvement was documented. Mitral and tricuspid regurgitation reduced to mild, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) decreased from 119 to 89 mL, LVEF increased to 41 %, and NT-proBNP normalized to 106 pg/mL (reference range: <125 pg/mL).

At 6-month follow-up, near-complete recovery of myocardial and mitral valve function was observed, with

no evidence of pathological left ventricular remodeling. Echocardiography revealed:

- Mild mitral and tricuspid regurgitation (hemodynamically insignificant);
- No significant pulmonary hypertension;
- LVEDV 92 mL, LVEF 50 %, with mild interventricular septal mechanical dyssynchrony;
- Global longitudinal strain (GLS) -20.7 %, indicating preserved myocardial function (Figure 4).

14-Month Follow-Up

At 14-month follow-up, the patient achieved complete recovery of myocardial and mitral valve function. Her clinical condition was stable, with no symptoms reported. Echocardiography revealed:

Normal cardiac chamber dimensions (left atrial size 29 mm);

Preserved left ventricular systolic function (LVEF 60 %, LVEDV 92 mL);

Minimal mitral and tricuspid regurgitation;

Global longitudinal strain (GLS) -22.2 %, within normal range (-18 % to -22 %) (Figure 5).

The patient had discontinued heart failure therapy three months prior to the 14-month follow-up.

Discussion. Early diagnosis of peripartum cardiomyopathy (PPCM) is critical for maternal and perinatal out-

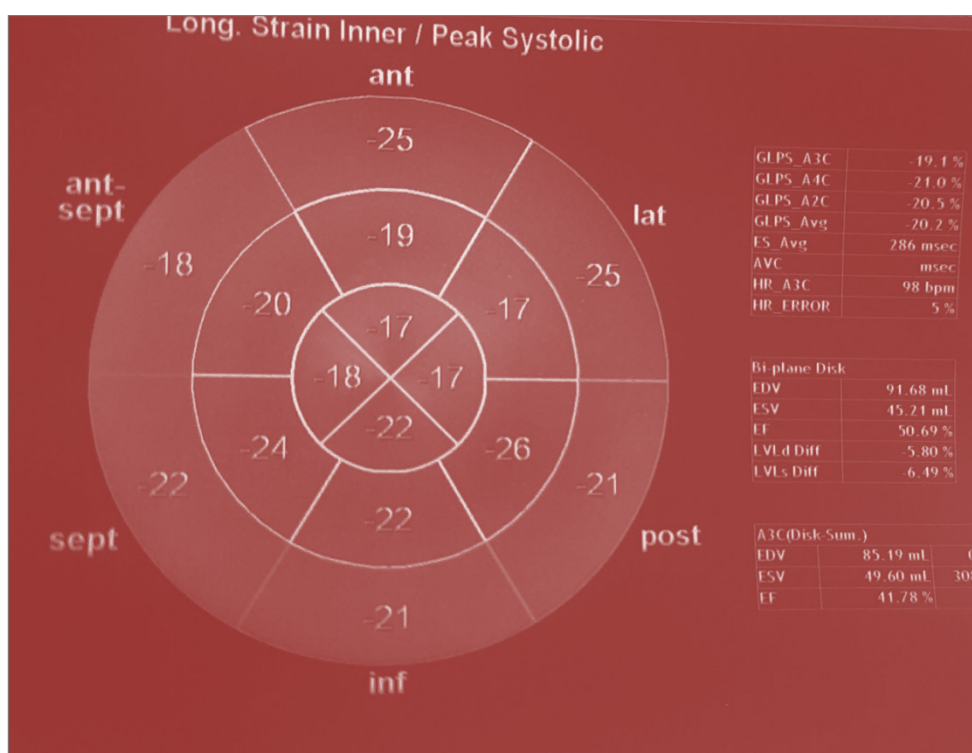


Figure 4. Echocardiography with speckle tracking (ST): GLS = -20.7 % (globally preserved) at 6-month follow-up

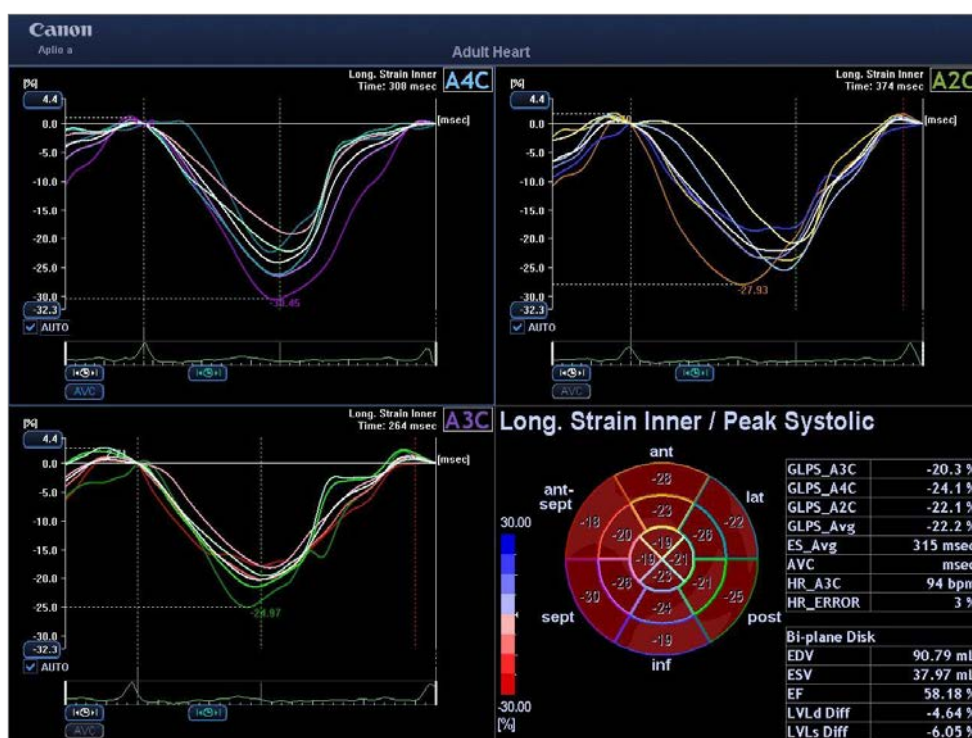


Figure 5. Echocardiography with speckle tracking (ST) at 14-month follow-up. GLS = -22.2 % (preserved)

comes, enabling timely treatment and reducing the risk of complications such as heart failure, arrhythmias, thromboembolism, and sudden cardiac death. No epidemiological data on PPCM prevalence are currently available

in Ukraine. However, clinical cases and the experience of our multidisciplinary cardio-obstetric team confirm the presence of PPCM in the country. Between 2015 and 2024, 15 pregnant and postpartum women with PPCM

were treated at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery and the Lukyanova Ukrainian Center of Maternity and Childhood. In the absence of national epidemiological data, international statistics suggest that PPCM prevalence in Ukraine may be underestimated due to limited diagnostic and reporting capabilities, underscoring the need for large-scale studies and a structured surveillance system to ensure timely diagnosis and effective management.

Despite its rarity, ongoing research and clinical efforts in Ukraine aim to improve PPCM diagnosis and management. Recent literature indicates that PPCM has a genetic basis, with shared mutations linking it to dilated cardiomyopathy (DCM) [13]. This highlights the need for lifelong follow-up and monitoring of pharmacological

therapy to prevent recurrence and optimize long-term outcomes.

Conclusions. Peripartum cardiomyopathy remains a significant cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Timely diagnosis and effective management of this condition are achievable only through close collaboration within a multidisciplinary team comprising obstetrician-gynecologists, cardiologists, cardiac surgeons, and anesthesiologist-intensivists. Coordinated efforts of these specialists are essential for optimizing the management of pregnancy, delivery, and the postpartum period, as well as for improving long-term outcomes for both mother and child.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Список використаних джерел

References

1. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jan;75(2):207–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
2. Banayan JM, Rana S, Mueller A, Tung A, Ramadan H, Zoltan Arany, et al. Cardiogenic shock in pregnancy: Analysis from the National Inpatient Sample. *Hypertension in Pregnancy*. 2017 Apr 3;36(2):117–23. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1242606>
3. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM). *European Journal of Heart Failure*. 2017 Mar 8;19(9):1131–41. <https://doi.org/10.1002/ehf.780>
4. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):583–91. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822ad4d0>
5. Viljoen C, Hoevelmann J, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: risk factors and predictors of outcome. *Curr Opin Cardiol*. 2023 May 1;38(3):223–232. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001037>. Epub 2023 Mar 2.
6. Arany Z. Peripartum Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):154–164. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2306667>
7. Sigauke FR, Ntsinjana H, Tsabedze N. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive and contemporary review. *Heart Fail Rev*. 2024 Nov;29(6):1261–1278. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10435-5>. Epub 2024 Sep 30.
8. Sliwa K, van der Meer P, Viljoen C, Jackson AM, Petrie MC, Mebazaa A, et al. Socio-economic factors determine maternal and neonatal outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: A study of the ESC EORP PPCM registry. *Int J Cardiol*. 2024 Mar 1;398:131596. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131596>
9. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, Marek J, Gorcsan J 3rd, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD; IPAC Investigators. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 25;66(8):905–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1309>
10. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, Shen AY. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Jul 15;100(2):302–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.092>. Epub 2007 Jun 6.
11. Davydova YuV, Dubro SO, Siromakha SO, et al. Heart diseases in women associated with pregnancy. *Perinatology and Pediatric. Ukraine*. 2018;4(76):33–7. Available from: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/zahvorjuvannja-sercja-uzhinok-asocijovani-z-vagitnistju/>
12. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, Brown C, Dawson D, Francis M, Japp A, Lennie V, Leslie SJ, Martin T, Neary P, Venkatasubramanian S, Vickers D, Weir RA, McMurray JJV, Jhund PS, Petrie MC. A 20-year population study of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5128–5141. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad626>
13. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

Клінічний випадок мультидисциплінарного супроводу перипартальної кардіоміопатіїСіромаха С. О.^{1,3}, Давидова Ю. В.^{1,2}, Зіновчик І. І.¹, Лиманська А. Ю.^{2,3}, Іщенко М. С.¹¹ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна² ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна**Резюме**

Перипартальна кардіоміопатія – це форма серцевої недостатності, яка виникає під час вагітності або у післяпологовому періоді та характеризується зниженням систолічної функції лівого шлуночка [1]. Перипартальна кардіоміопатія посідає вагомe місце серед причин материнської смертності у всьому світі.

Мета. Продемонструвати на прикладі клінічного випадку значення ранньої діагностики, своєчасного виявлення факторів ризику та визначення оптимальної стратегії лікування, розродження та супроводу післяпологового періоду.

Клінічний випадок. У статті описано випадок супроводу мультидисциплінарною командою та віддалені результати породіллі із перипартальною кардіоміопатією. Пацієнтка Б., 36 років екстрено поступила до кардіохірургічного закладу на 6-ту добу післяпологового періоду у зв'язку із наростанням симптомів гострої серцевої недостатності. Після дообстеження встановлено діагноз – перипартальна кардіоміопатія, гостра серцева недостатність, Killip III (набряк легень), важка мітральна недостатність, дилатація лівого передсердя, помірна тристулкова недостатність, помірна гіпертензія легеневої артерії, значний двосторонній гідроторакс, фракція викиду (ФВ лівого шлуночка ЛШ) 35-37 %, ФК NYHA IV. Проведена плевральна пункція з обох сторін, терапія гострої серцевої недостатності в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії протягом 5 днів, після чого загальний стан покращився та відзначено позитивну динаміку клініко-лабораторних та інструментальних показників. Пацієнтка отримувала інтенсивну терапію серцевої недостатності, та перебувала під наглядом мультидисциплінарної команди у складі кардіологів, акушер-гінекологів, кардіохірургів, лікарів реаніматологів. При виписці загальний стан пацієнтки був задовільним, за даними ехокардіографії зменшилася мітральна недостатність з важкої до помірної, зменшилися розміри лівого передсердя, фракція викиду підвищилася до 40%, знизився NT-proBNP до 533,2 пг/мл, інші лабораторні показники в межах нормативних значень. Оцінено віддалені результати через 2, 6 та 14 місяців після лікування. У віддаленому періоді через 14 місяців спостереження відзначалося повне відновлення функції міокарду та роботи мітрального клапану серця, загальний стан пацієнтки був добрим.

Висновки. Перипартальна кардіоміопатія залишається серйозною причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності. Вчасна діагностика та лікування цієї патології можливі лише за умови тісної співпраці мультидисциплінарної команди, до складу якої входять акушери-гінекологи, кардіологи, кардіохірурги та лікарі-анестезіологи-реаніматологи. Скоординовані дії фахівців сприяють оптимізації тактики ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду та покращенню довготривалих результатів для матері й дитини.

Ключові слова: вагітність, післяпологовий період, міокардіальна недостатність, патологія міокарда, фракція викиду, бромкриптин, перинатальні наслідки.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 08.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 03.09.2025

Прийнято до друку / Accepted: 08.09.2025

Лекан Р. Й.^{1,2}, д-р мед. наук, професор, лікар-кардіохірург, <https://orcid.org/0000-0002-5969-9886>;
Мороз В. С.^{1,2}, канд. мед. наук, лікар-кардіохірург, <https://orcid.org/0009-0002-5925-2694>;
Романюк Т. В.^{1,2}, канд. мед. наук, доцент, лікар-кардіохірург, <https://orcid.org/0000-0001-9279-3711>;
Лекан І. Р.³, лікар-кардіохірург, <https://orcid.org/0009-0004-1855-2177>;
Балабан Л. В.¹, лікар-узд, <https://orcid.org/0000-0003-0148-7052>;

¹КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, м. Тернопіль, Україна

²Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

³КНП «Одеська обласна дитяча лікарня» ООР», м. Одеса, Україна

Випадок хірургічної корекції інфекційного ендокардиту клапана легеневої артерії на основі інфундибулярного стенозу у дорослого (клінічний випадок)

Резюме

Вроджені вади серця без своєчасного хірургічного лікування слугують предиктором розвитку інфекційного ендокардиту, причому ймовірність його появи зростає з віком пацієнта.

Мета. Представити комплекс хірургічних процедур при інфекційному ендокардиті під час повної корекції вродженої вади серця.

Клінічний випадок. Пацієнтка М., 19 років, надійшла до відділення кардіохірургії Тернопільської обласної клінічної лікарні 30.12.2024 р. (історія хвороби № 22656) з діагнозом: вроджена вада серця (ВВС), інфекційний ендокардит клапана легеневої артерії (ІЕКЛА), критичний інфундибулярний стеноз вихідного тракту правого шлуночка (ВТПШ), виражена недостатність тристулкового клапана (ТК), недостатність кровообігу III ступеня за Нью-Йоркською класифікацією серцевої недостатності, супутня двостороння інфаркт-пневмонія, легенева недостатність II ступеня.

03.01.2025 р. виконано операцію: видалення вегетацій, санація антисептиками клапана легеневої артерії, ВТПШ, ТК; резекція інфундибулярного стенозу ВТПШ; протезування клапана легеневої артерії біологічним протезом розміром 23; пластика ТК за методом DeVega в умовах штучного кровообігу.

Висновки. Своєчасна хірургічна корекція вроджених вад серця з відновленням анатомічних структур усуває причинно-наслідковий зв'язок розвитку інфекційного ендокардиту. Імплантація біологічного клапана в легеневу артерію є оптимальним та радикальним заходом у відновленні гемодинаміки системи легеневої артерії.

Ключові слова: вроджена вада серця, обструкція вихідного тракту правого шлуночка, видалення і санація вегетацій, протезування біоклапаном.

За останні три десятиліття вроджені вади серця (ВВС) у значній мірі стали керованими в розвинених країнах, і невелика кількість дітей з ВВС дожила до дорослого віку; їх називають дорослими пацієнтами з ВВС. Удосконалені медичні та хірургічні підходи, а також використання протезних матеріалів зробили це можливим. Частота виникнення інфекційного ендокардиту (ІЕ) у дорослих з ВВС коливається від 1 до 6 випадків на 100 000 осіб на рік [1].

ВВС спричиняють розвиток ІЕ через механізм аномального турбулентного кровотоку, що викликає мікропошкодження ендотеліальних клітин, одно-

часно супроводжуючись бактеремією з високим рівнем вірулентності інфекційного агента [1,2]. Одним із найважчих пізніх ускладнень у хворих на ВВС є інфекційний ендокардит – загрозове для життя захворювання; вважається, що пацієнти з ВВС мають ризик ІЕ у 27-44 рази вищий, ніж у загальній популяції [3].

У структурі уражень ІЕ клапан легеневої артерії (ІЕКЛА) складає близько 12,8 % і асоційований переважно з інфундибулярним стенозом правого шлуночка (ПШ), тетрадою Фалло та іншими конотрункальними ціанотичними ВВС, що робить проблему досить актуальною [4,5].

Мета. Представити комплекс хірургічних процедур при інфекційному ендокардиті під час повної корекції вродженої вади серця.

Клінічний випадок. Пацієнтка М., 19 років, поступила у відділення кардіохірургії Тернопільської обласної клінічної лікарні 30.12.2024 р. (історія хвороби № 22656) зі скаргами на задишку, кровохаркання, болі в грудній клітці та підвищення температури до 39°C. З анамнезу відомо, що хворіє протягом 3 місяців з жовтня 2024 року. При високій температурі та ознобі сімейний лікар призначав лікування гострої респіраторної вірусної інфекції.

У відділенні проведено комплексне обстеження: загальні клінічні та біохімічні аналізи крові, посів крові на стерильність – негативний. При трансторакальній ехокардіографії (ТТЕХОКГ) візуалізовано вегетації на клапані легеневої артерії та його виражену недостатність, критичний інфундибулярний стеноз з градієнтом 100 мм рт.ст., дефект міжшлуночкової перегородки діаметром 5 мм, недостатність трьохстулкового клапана (ТК) IV ступеня. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки з контрастом (КТ ОГК) засвідчила двосторонню інфаркт-пневмонію легень. На ЕКГ відзначалася виражена гіпертрофія правого шлуночка та неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

03.01.2025 р. проведено повну корекцію вади. Після серединної стернотомії здійснено канюляцію аорти і порожнистих вен, охолодження до 32°C, перетиснено аорту та проведено кров'яну антеградну кардіоплегію. Виконано праву атріотомію і поздовжнє розсічення стовбура ЛА із збереженням клапанного кільця. Клапан ЛА був тотально зруйнований інфекцією до фіброзного кільця, в просвіті стінки ЛА, на вихідному тракті правого шлуночка (ВТПШ) та на передсердній поверхні ТК виявлено безліч дрібних колоній без перфорацій. Вегетації ви-

далено антисептиками (водний розчин хлоргексидину та бетадіну) з експозицією 5 хв.

Вихід із ПШ у ЛА пропускав дилататор Геґара діаметром лише 6 мм. Дефект міжшлуночкової перегородки не підтверджено. Проведено інфундибулярну резекцію доступом через ЛА та ТК із відновленням ВТПШ до 22 мм, через який відповідний дилататор Геґара проходив вільно. У кільце ЛА імплантовано біологічний клапан розміром 23. Цілісність стовбура ЛА відновлено латкою із аутоперикарду. Проведено пластику ТК за методом DeVega, після чого ТК була компетентною за результатами водної проби.

Знято затискач з аорти, пацієнта зігріто, ушито праве передсердя, проведено гемостаз після операційної рани.

Тривалість операції становила 345 хв., час перетискання аорти – 135 хв., час штучного кровообігу – 195 хв. Пацієнтка екстубована через 60 хв. після операції.

Післяопераційний період пройшов без ускладнень, спостерігались явища залишкової двосторонньої інфаркт-пневмонії. Пацієнтка виписана на 25 добу у зв'язку з пролонгованою антибіотикотерапією.

Результати та обговорення. Пацієнтка М. через 4 місяці після операції почуває себе добре, толерантна до фізичних навантажень. За результатами планового обстеження (ЕКГ, ТТЕХОКГ, КТ органів грудної клітки) показники наступні: на ЕКГ – ритм синусовий, ЧСС 88 за 1 хв, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, гіпертрофія правого передсердя. За даними ТТЕХОКГ спостерігалася повна компетенція клапана ЛА і ТК (відповідно рисунки 1 і 2), а також вільний кровотік на ВТПШ і через штучний клапан із градієнтом 3 мм рт. ст. (рисунки 3), фракція викиду

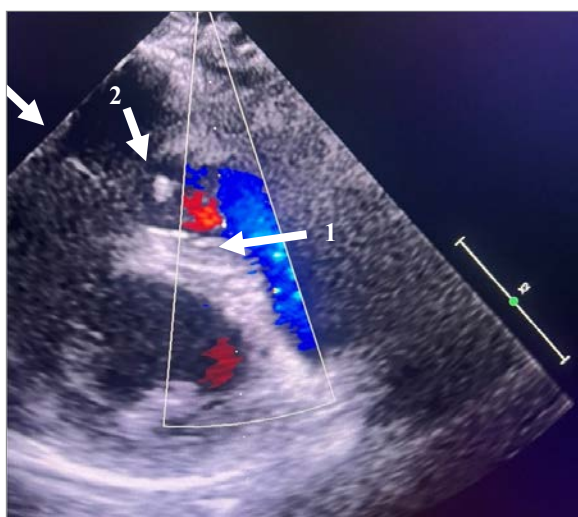


Рисунок 1. Вигляд клапана ЛА з відсутністю регургітації і параклапанної недостатності на ньому за даними ТТЕХОКГ

Примітки: 1– просвіт СЛА; 2 – клапан СЛА; 3– відсутність обструкції ВТПШ.

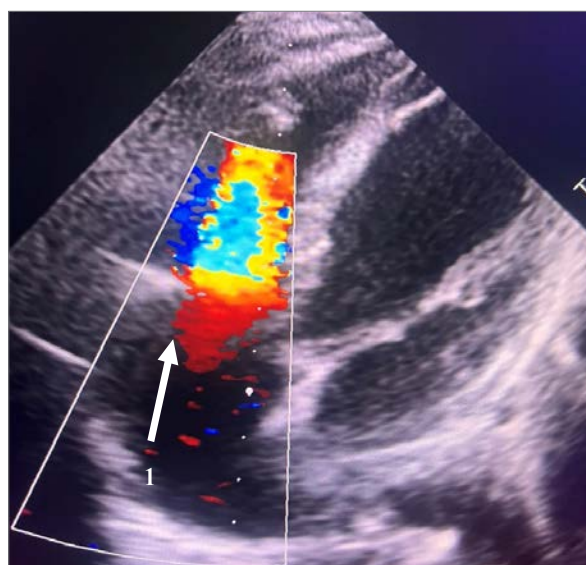


Рисунок 2. Вигляд ТК з фізіологічною регургітацією на ньому по даним ТТЕХОКГ

Примітки: 1 – трьохстулковий клапан після пластики.



Рисунок 3. Вимірювання градієнту тиску на біоклапані ЛА за даними ТТЕхоКГ

ЛШ – 65 %. За даними КТ простежувалося металеве опорне кільце біологічного протеза (рисунок 4).

Отже, у нашому випадку ми маємо справу з ВВС на основі інфундибулярного стенозу ВТПШ, який протягом 19 років персистував у серці пацієнта. Наразі спостерігається ІЕКЛА, що часто уражається інфекцією у пацієнтів із вродженою обструкцією ВТПШ (наприклад, тетрада Фало, інфундибулярний стеноз) [6,7]. Важливо, щоб сімейні лікарі мали настороженість щодо пацієнтів із некорегованими ВВС, які мають високий ризик розвитку інфекційного ендокардиту, та своєчасно направляли їх на ЕХОКГ у разі гіпертермії й змін у лабораторних показниках, характерних для запальної реакції організму, як це спостерігалось в нашому випадку, із подальшим ефективним хірургічним лікуванням.

Висновки. Своєчасна хірургічна корекція вроджених вад серця з відновленням анатомічних структур усуває причинно-наслідковий зв'язок розвитку інфекційного ендокардиту. Імплантація біологічного



Рисунок 4. КТ ОГК

Примітки: 1 – Металічне опорне кільце біоклапана.

клапана в легеневу артерію є оптимальним і радикальним заходом для відновлення гемодинаміки в системі легеневої артерії.

Список використаних джерел

References

1. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. Eur J Pediatr. 2011 Sep;170(9):1111–27. DOI: 10.1007/s00431-011-1520-8
2. Mylotte D, Rushani D, Therrien J, Guo L, Liu A, Guo K, et al. Incidence, predictors, and mortality of infective endocarditis in adults with congenital heart disease without prosthetic valves. Am J Cardiol. 2017;120(12):2278–83. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.051
3. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. Eur Heart J. 2017 Jul 7;38(26):2048–56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw591
4. Fusco F, Scognamiglio G, Correr A, Merola A, Colonna D, Palma M, et al. Pulmonary valve endocarditis in adults with congenital heart disease: the role of echocardiography in a case series. Eur Heart J Case Rep. 2020 Sep 19;4(5):1–7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytad195
5. van Melle JP, Roos-Hesselink JW, Bansal M, Kamp O, Meshaal M, Pudich J, et al; EURO-ENDO Investigators Group. Infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease. Int J Cardiol. 2023;370:178–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.10.136
6. Roma AS, Fusco F, D'Arienzo D, De Rimini ML, Scognamiglio G, Sarubbi B. Infective Endocarditis in Adults with Congenital Heart Disease: Never Stop Digging—The Role of Multimodality Imaging. JACC Case Rep. 2023 Mar 2;11:101798. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.101798

7. McElhinney DB, Søndergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, et al. Endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2018 Dec 4;72(22):2717–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.039

Clinical Case of Surgical Correction of Infective Endocarditis of the Pulmonary Valve Associated with Infundibular Stenosis in an Adult

Roman Yo. Lekan, Volodymyr St. Moroz, Taras Vo. Romaniuk, Ivan Ro. Lekan, Lyudmyla Va. Balaban

¹Municipal non-profit enterprise «Ternopil Regional Clinical Hospital» Ternopil City Council, Ternopil, Ukraine

²Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

³Department of cardiovascular surgery Odesa Regional Children Clinical Hospital, Odesa, Ukraine

Abstract

Background. Congenital heart defects, if not surgically corrected in a timely manner, are a predictor for the development of infective endocarditis, with the likelihood of its occurrence increasing with patient age.

Aim. To present a comprehensive approach to the surgical management of infective endocarditis during complete correction of congenital heart disease.

Case report. Patient M., 19 years old, was admitted to the Department of Cardiac Surgery of the Ternopil Regional Clinical Hospital (VKTOKL) on 30.12.2024 (case history No. 22656) with a diagnosis of infective endocarditis of the pulmonary artery valve (IEPAV), critical infundibular stenosis of the right ventricular outflow tract (RVOT), severe tricuspid valve (TV) insufficiency, circulatory failure of the III degree according to the New York Heart Association classification, concomitant bilateral infarct-pneumonia, and pulmonary failure of the II degree. On 03.01.2025, the patient underwent surgery, which included removal of vegetations, sanitation of the pulmonary artery valve, RVOT, and TV, resection of infundibular stenosis of the RVOT, prosthetic replacement of the pulmonary artery valve with a size 23 bioprosthesis, and DeVega TV plasty under cardiopulmonary bypass. During the long-term follow-up, 4 months after surgery, the patient tolerated physical exertion well. Echocardiography revealed a gradient of 3 mm Hg in the RVOT, with no insufficiency of the TV or pulmonary artery valve, and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 65 %.

Conclusions. Timely surgical correction of congenital heart defects with restoration of anatomical structures in the heart eliminates the cause-and-effect relationship leading to the development of infective endocarditis. The implantation of a biological valve into the pulmonary artery represents the optimal and definitive procedure for restoring hemodynamics in the pulmonary arterial system.

Keywords: congenital heart disease, obstruction right ventricular outflow, removing and sanitation vegetation, biological valve replacement.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 21.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2025

Прийнято до друку / Accepted: 25.08.2025

Вимоги до публікацій у журналі «Український журнал серцево-судинної хірургії»

Подання статті

На електронну адресу редакції cvs-herald@ukr.net або через сайт <http://cvs.org.ua> необхідно надіслати:

- рукопис (прохання адекватно оцінювати розмір файлу, за необхідності використовувати в тексті ілюстрації з роздільною здатністю, достатньою для перегляду на екрані);
- усі ілюстрації в кольоровому (для онлайн-версії) та чорно-білому (для друкованої версії) вигляді в одному зі стандартних графічних форматів;
- лист-заяву від керівника установи, де працює (-ють) автор (-и), щодо публікації статті (статей) на ім'я головного редактора журналу;
- письмову рецензію наукового керівника або доктора наук за професійним напрямом (для аспірантів і здобувачів);
- інформацію стосовно конфліктів інтересів;
- інформацію про всіх авторів і контакти відповідальної особи.

Інформація про авторів українською та англійською мовою подається за такою формою:

- прізвище, ім'я, по батькові (повністю);
- науковий ступінь, вчене звання;
- посада, місце роботи / навчання (найменування установи або організації, в тому числі підрозділу, кафедри);
- h-індекс (Scopus та/або Web of Science Core Collection), ORCID або ResearcherID
- адреса (у тому числі індекс) і телефон організації;
- особиста адреса електронної пошти;
- для відповідальної особи – номер мобільного телефону;
- інформація про внесок кожного автора у проведення дослідження та підготовку статті.

УВАГА! Імена і прізвища не коригуються, друкуються в авторській редакції.

Загальні вимоги

Статті в паперовій версії журналу публікуються мовою оригіналу – українською або англійською. Розміщення всіх статей англійською мовою на сайті журналу є обов'язковим.

Рукопис має містити:

- індекс УДК;
- назву статті;
- прізвища та ініціали авторів;
- назву установи, де працюють автори (якщо авторів декілька і вони працюють у різних закладах, необхідно персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- анотацію та реферат-резюме;
- список використаної літератури в стилі Ванкувер (не менше 50% із наведених джерел має бути опу-

бліковано впродовж останніх п'яти років). Кожне джерело має містити активне посилання на DOI (за наявності) або URL.

Унікальність тексту статті має бути не менш 85%.

Для всіх надісланих матеріалів визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою відповідного програмного забезпечення Unichack. Рукописи, в яких виявили плагіат чи текстові запозичення без посилань на першоджерело, відхиляються редакцією журналу.

Анотація та реферат-резюме статті

Анотація подається мовою статті: в ній необхідно стисло розкрити мету, основні питання та проблеми статті, висновки (обсяг – **до 1000 знаків**).

Реферат-резюме подається англійською або/та українською мовою (залежно від мови статті) і повинен мати таку саму структуру, як і стаття: **«Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати і обговорення», «Висновки»** (обсяг – **від 1800 знаків**).

У випадку, коли реферат-резюме публікується українською та англійською мовою, переклад має бути якісним та ідентичним, назва установи повинна збігатися з офіційною.

Ключові слова. Має бути не менш 5 ключових слів або словосполучень, не враховуючи слова у заголовку.

Стаття українською мовою:

- анотація українською мовою (обсяг – до 1000 знаків);
- реферат-резюме англійською мовою (обсяг – від 1800 знаків).

Стаття англійською мовою:

- анотація англійською мовою (обсяг – до 1000 знаків);
- реферат-резюме українською мовою (обсяг – від 1800 знаків).

Переклад статті англійською мовою

Якщо стаття для публікації в друкованій версії журналу подається українською мовою, її переклад англійською мовою для публікації на сайті журналу <http://cvs.org.ua> має бути якісним та ідентичним.

Бібліографічний опис

Не менше 50% посилань має стосуватися джерел, опублікованих упродовж останніх 5 років, бажано у виданнях, які індексуються наукометричними базами Scopus та/або Web of Science Core Collection.

Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Ванкувер (Vancouver style). Детальніше див. <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/>

uploads/2017/03/Rekomendatsiyi-z-oformlennya-posilan-v-naukovih-robotah.pdf

Для статей, написаних англійською мовою, та перекладів статей на англійську посилання на джерела, написані кирилицею, необхідно надавати латиницею (англійською або трансліт).

При транслітерації слід використовувати стандарт BGN / PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендований міжнародним видавництвом Oxford University Press як «British Standard». Для транслітерації тексту відповідно до стандарту BGN можна скористатися посиланнями:

Рецензування і редагування

Всі надіслані в редакцію статті підлягають рецензуванню і редагуються відповідно до умов публікації в журналі. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання. Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка здійснюється редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку статті, опубліковані раніше або надіслані в інші видання.

Вимоги до тексту статті

Структура статті має відповідати загальноприйнятим вимогам для наукових статей і складатися з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

Стаття повинна містити такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття; формулювання мети статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки проведеного дослідження та перспективи подальших пошуків у цьому напрямі.

Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати аналогічну структуру.

Якщо стаття містить опис експериментів над тваринами, необхідно зазначити, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р., чи узгоджуються методи знеболення та позбавлення життя тварин із «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

Технічні вимоги

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів з інтервалом 1,5, без табуляторів, без переносів у словах. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «Вставка/Символ».

Складні формули (типу $H_{\max} = \sqrt{a^2 + b^2} + \Delta H_{\max}$) набирають у редакторі формул. Прості формули (типу $a + c$) можна набирати в тексті.

Рисунки, таблиці, діаграми і формули мають бути включені в текст.

Таблиці необхідно будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, рисунки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» і нумеруються згідно з порядком їх згадування у статті.

Діаграми і графіки виконуються у форматі MS Excel або MS Graph. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі рисунки, виконані професійно вручну. Їх сканують із роздільністю 300 dpi, подають у форматі TIF або JPG. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

Фотографії, ехограми подаються в оригінальному або електронному вигляді, скановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматі TIFF або JPEG.

Передрукування статей можливе лише за письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.