

Клінічне значення холестаза-асоційованої дисфункції печінки після інфаркту міокарда: роль коефіцієнта де Рітіса

Н. М. Терещенко, Ю. Ю. Ковальчук

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

Множинні дослідження спрямовані на вивчення чинників, що впливають на перебіг захворювання та прогноз у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Особливу увагу привертають холестаза-асоційовані зміни, які можуть сприяти формуванню порушень ліпідного обміну та зниженню ендотеліального резерву – важливих детермінант підвищеного серцево-судинного ризику.

Мета дослідження: визначити взаємозв'язок між показниками холестазу, коефіцієнтом де Рітіса (DR), метаболізмом ліпідів і кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) у пацієнтів після ГІМ протягом 1 року спостереження. Оцінити ефективність додавання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) до стандартного лікування у пацієнтів із проявами холестаза.

Матеріали та методи. Обстежено 88 чоловіків після ГІМ, середній вік становив 57,5 року. Протягом 1 року спостереження проведено 3 візити для оцінювання перебігу захворювання з визначенням біохімічних показників (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності, пропротеїконвертаза субтилїзин/кексину типу 9 (PCSK9)) та кількості КПЕ до і після тесту з дозованим фізичним навантаженням. Розподіл за групами здійснювали залежно від коефіцієнта DR: до групи D увійшли пацієнти з $DR < 1$, до групи C – з $DR > 2$, до групи B – з $1 \leq DR \leq 2$.

Результати. Серед учасників дослідження у 47,7% спостерігалось підвищення АЛТ, з них 40% становили пацієнти групи D з клінічними й лабораторними ознаками холестаза та мали вищий рівень АЛТ під час 1-го візиту ($Me = 44,0$ ОД/л), що стабілізувався при подальших спостереженнях, імовірно, завдяки додаванню УДХК до стандартної терапії. Під час 2-го візиту в пацієнтів групи D відзначено зниження рівня ЗХС (з 4,6 до 3,3 ммоль/л; $p = 0,003$) та ХС-ЛПНЩ (з 2,6 до 1,54 ммоль/л; $p = 0,008$). У групі D під час 3-го візиту спостерігалось статистично значуще зниження КПЕ після фізичного навантаження (Me з 3618 до 2618 клітин/мл; $p = 0,05$), що свідчить про зниження ендотеліального резерву в цій групі. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем PCSK9 та кількістю КПЕ ($r = 0,36$; $p = 0,03$) і зворотний зв'язок між приростом КПЕ та ЗХС ($r = -0,24$; $p = 0,04$).

Висновки. Знижений коефіцієнт DR може слугувати індикатором холестаза-асоційованого ураження печінки після ГІМ та асоціюється з порушенням холестеринного обміну й зменшенням ендотеліального резерву. Додавання УДХК покращує ліпідний профіль і переносимість статинотерапії, сприяючи відновленню ендотеліальної функції. Таким чином, комплексний підхід у веденні пацієнтів після ГІМ є необхідним для формування сприятливого довгострокового прогнозу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, холестаза, коефіцієнт де Рітіса, клітини-попередники ендотеліоцитів, кардіореабілітація.

Clinical significance of cholestasis-associated liver dysfunction after myocardial infarction: the role of the De Ritis ratio

N. M. Tereshchenko, Yu. Yu. Kovalchuk

Multiple studies have been conducted to investigate the factors that influence on the course of the disease and prognosis in patients after acute myocardial infarction (AMI). Particular attention is drawn to cholestasis-associated changes, which may contribute to the development of lipid metabolism disorders and a decrease in endothelial reserve – the important determinants of increased cardiovascular risk.

The objective: to determine the relationship between parameters of cholestasis, the De Ritis (DR) ratio, lipid metabolism, and the number of endothelial progenitor cells (EPCs) in patients after AMI during one year of follow-up. To evaluate the effectiveness of adding ursodeoxycholic acid (UDCA) to standard treatment in patients with manifestations of cholestasis.

Materials and methods. A total of 88 men after AMI were examined, with a mean age of 57.5 years. During one year of follow-up, three visits were performed to assess disease progression, including the determination of biochemical parameters (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and EPC count before and after a graded exercise test. Group distribution was performed according to the DR ratio: group D included patients with $DR < 1$, group C – with $DR > 2$, and group B – with $1 \leq DR \leq 2$.

Results. Among the study participants, elevated ALT was observed in 47.7%, of them 40% were patients from group D with clinical and laboratory signs of cholestasis, and they had higher ALT levels at the first visit ($Me = 44.0$ U/L), which stabilized during subsequent visits, presumably due to the addition of UDCA to standard therapy. At the second visit, patients in group D showed a decreased TC level (from 4.6 to 3.3 mmol/L; $p = 0.003$) and LDL-C level (from 2.6 to 1.54 mmol/L; $p = 0.008$). At the third visit, group D demonstrated a statistically significant reduction in EPC count after physical exercises (Me from 3618 to 2618 cells/mL; $p = 0.05$), indicating a decreased endothelial reserve in this group. A positive correlation was established between PCSK9 levels and EPC count ($r = 0.36$; $p = 0.03$), and an inverse correlation between EPC increase after exercise and TC ($r = -0.24$; $p = 0.04$).

Conclusions. A reduced DR ratio is a marker of cholestasis-associated liver dysfunction after AMI, and is associated with disturbances in cholesterol metabolism and impairment of endothelial reserve. The addition of UDCA improves the lipid profile and statin therapy tolerance, promoting the restoration of endothelial function. Comprehensive therapy after AMI is essential one to form a favorable long-term prognosis.

Keywords: myocardial infarction, dyslipidemia, endothelial dysfunction, cholestasis, De Ritis ratio, endothelial progenitor cells, cardiac rehabilitation.

В умовах сучасної клінічної практики особливого значення набуває комплексний підхід до реабілітації пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Такий підхід передбачає вплив на ключові ланки патогенезу прогресування захворювання та включає модифікацію способу життя, оптимізацію медикаментозної терапії, а також корекцію супутніх патологічних станів [1]. Одним із провідних чинників, що визначають прогноз у цієї категорії хворих, є стан ліпідного обміну. Існує прямий зв'язок між зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зменшенням кількості серйозних несприятливих серцево-судинних подій [2–6]. Зокрема, дослідження виявили пов'язане з кожним зниженням рівня ЛПНЩ на 1 ммоль/л відносного ризику серцево-судинних захворювань на 19% [7]. Крім того, спостерігалось зниження рівня смертності, пов'язаної з покращенням контролем ЛПНЩ, без додаткових витрат на охорону здоров'я [8]. Гіполіпідемічна терапія (згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2023), включаючи статини, езетиміб тощо, є основними стратегіями вторинної профілактики після ГІМ [9].

Особливу увагу науковців привертає вторинна дисліпідемія, яка формується під впливом низки метаболічних і гепатобіліарних розладів, зокрема холестаза. При холестатичних станах відбувається підвищення рівнів ЛПНЩ, зростання концентрації атипових часток – ліпопротеїдів X (Lp-X), унаслідок порушення екскреції жовчних кислот і холестерину в печінці, що призводить до накопичення останнього в системному кровоотоку. Такі порушення ліпідного обміну можуть бути маркером патології печінки, а з іншого боку, дисфункція печінки може супроводжуватися підвищенням концентрації ліпопротеїдів [10–12]. Вкрай важливо, у пацієнтів після ГІМ виявляти холестатичні порушення печінки, які тим чи іншим чином будуть впливати на ефективність стандартної терапії:

- 1) при застосуванні високодозової статинотерапії в пацієнтів після ГІМ важливо звернути увагу на погіршення печінкового метаболізму статинів при холестатичних явищах унаслідок порушення виведення препаратів цієї групи у складі жовчі [14];
- 2) у випадку гіперхолестеринемії, пов'язаної з Lp-X, терапія статинами недостатньо знижує рівень холестерину, оскільки Lp-X не підлягає печінковому кліренсу, опосередкованому рецептором ЛПНЩ [15];

- 3) при холестазі в основі терапії лежить не тільки ескалація дози гіполіпідемічних препаратів, а також корекція холестатичних явищ.

Отже, патерн дисліпідемії та холестаза ще більше обтяжує перебіг серцево-судинних захворювань у пацієнтів після ГІМ та сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, оскільки супроводжується зниженням дієвості гіполіпідемічної стандартної терапії [13, 14].

Тому доцільно застосовувати ретельний моніторинг холестатичних порушень (коефіцієнт де Рітиса (DR)) та розглянути додаткові терапевтичні стратегії, зокрема призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Застосування препаратів УДХК у пацієнтів із метаболічними порушеннями є патогенетично обгрунтованим завдяки основним механізмам дії: 1) антихолестатичній, що сприяє виведенню продуктів метаболізму з жовчю; 2) цитопротективній (унаслідок гідрофільності покращує гнучкість фосфоліпідного шару мембрани гепатоцитів, відновлює структуру клітин та захищає їх від ушкодження); 3) імуномодулювальній. Вплив УДХК на обмін холестерину дає змогу розглядати можливість її застосування для корекції ліпідних порушень у таких хворих. Пацієнтам після коронарної події, коли призначають високі дози статинів для стабілізації фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки та корекції ліпідного спектра крові з огляду на негативний вплив статинів на печінку та з метою профілактики холестатичного фіброзу печінки можна призначати препарати УДХК. Як третинна жовчна кислота, УДХК стимулює синтез жовчних кислот шляхом зниження рівня циркулюючого фактора росту фібробластів 19 та пригнічення активації фарнезоїдного X-рецептора, що призводить до індукції холестерин-7 α -гідроксилази – ключового ферменту в синтезі жовчної кислоти *de novo*, що опосередковує перетворення холестерину в жовчні кислоти. Зміни в утворенні жовчних кислот та холестерину під час вживання УДХК супроводжуються активацією основного ферменту синтезу холестерину – 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази. Під впливом УДХК підвищується активність стеароїл-КоА-десатурази у вісцеральній білій жировій тканині. Згідно з дослідженнями, проведеними у 2019 р., УДХК покращує ліпідний обмін шляхом регуляції активності сигнального шляху АКТ / mTOR (Protein Kinase B / Mammalian Target Of Rapamycin), знижує синтез холестерину, зменшує фракційну швидкість синтезу холестерину та тригліцеридів. Доведено,

що застосування УДХК супроводжується зниженням рівня загального холестерину (ЗХС) та холестерину ЛПНП (ХС-ЛПНП) [16].

Водночас, поряд із впливом УДХК на ліпідний обмін та механізми холестаза, важливим залишається й оцінювання ступеня гепатоцелюлярного ушкодження. Одним із доступних маркерів таких змін є коефіцієнт DR – співвідношення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) до рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), який виявився сильним і незалежним предиктором смертності після ГІМ у довгостроковій перспективі [17]. Хоча коефіцієнт DR не є прямою ознакою холестаза, зниження показника відбувається при ураженні печінки (зокрема при холестатичних явищах, що призводять до пошкодження печінкових клітин). За даними літератури, діапазон нормальних значень цього показника становить від 0,9 до 1,75. У разі холестаза показник АЛТ часто підвищений більше, ніж АСТ, що призводить до зниження коефіцієнта DR, тоді як підвищення > 2 свідчить про ураження серцевого м'язу. Для обрання правильної діагностичної тактики цей показник слід аналізувати разом з іншими параметрами, такими як білірубін, лужна фосфатаза та гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) [18]. Оскільки спостерігається переважне збільшення досліджень біомаркерів у сфері серцево-судинних захворювань із різною якістю та сумнівною клінічною узгодженістю, оцінювання нових біомаркерів має відповідати суворим правилам і нормам. Особливо в епоху персоналізованої медицини роль біомаркерів, які можна легко оцінити, є надзвичайно важливою для виявлення пацієнтів із групою ризику великих серцево-судинних подій після ГІМ. Як стандартно доступне значення в клінічній практиці, коефіцієнт DR можна легко використовувати для стратифікації ризику з метою забезпечення персоналізованого підходу до лікування та посиленої вторинної профілактики.

У клінічних та експериментальних дослідженнях було доведено, що порушення функції печінки може впливати на прогресування ендотеліальної дисфункції внаслідок збільшення синтезу прозапальних цитокінів, що, своєю чергою, призводить до погіршення регенерації ендотелію унаслідок змін кількості та функціональної здатності клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) [19]. Саме кількість КПЕ у периферичній крові, згідно з даними попередньо опублікованих досліджень, характеризувала резервні можливості відновлення ендотеліального моношару, і як наслідок – перебіг серцево-судинних захворювань та ризику повторних серцево-судинних подій.

Вивчення взаємозв'язків між коефіцієнтом DR, показниками холестаза, ліпідним профілем та кількістю КПЕ є необхідним для оптимізації вторинної профілактики й персоналізації терапії, зокрема щодо доцільності застосування УДХК у пацієнтів на тлі перенесеного ГІМ із супутніми холестатичними розладами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Кількісні дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Interquartile Range) (25-й та 75-й перцентилі – Q1 та Q3). Якісні дані подано як частоти (%) з 95% довірчими інтервалами ($p \pm 95\%$ ДІ).

Обстежено 88 чоловіків після ГІМ, середній вік становив 57,5 року (49; 64). Критеріями виключення були: фракція викиду лівого шлуночка менше ніж 35%, велика аневризма з тромбоутворенням, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу, онкологічні захворювання в анамнезі, патологія суглобів, тяжкі порушення ритму та провідності, а також повторний інфаркт міокарда. З дослідження також були виключені пацієнти з гепатитами різної етіології, проявами жовтяниці чи обструкцією жовчовивідних шляхів. Інфаркт міокарда із зубцем Q розвинувся у 82% пацієнтів, інфаркт міокарда без зубця Q – у 18%. Серед коморбідних станів у 86 з 88 (98%) пацієнтів була артеріальна гіпертензія з максимальним значенням систолічного артеріального тиску 160 мм рт. ст. (160; 170), у 23 пацієнтів (26,1%) – цукровий діабет 2-го типу. Серцева недостатність стадії В (І) була діагностована у 24 (27,3%) пацієнтів, стадії С (II-A) – у 64 (72,7%). Індекс маси тіла (ІМТ) становив у середньому 28,3 кг/м² (25,3; 31,1), у 26% відзначено ожиріння I ступеня з ІМТ > 30 кг/м². Серед обстежених 61 (69,3%) пацієнт курих.

Дослідження проводили у три етапи: 1-й візит – включення пацієнтів у дослідження, при виписуванні зі стаціонару після ГІМ, 2-й візит – через 3–6 міс., 3-й візит – через 1 рік спостереження. Під час кожного обстеження було проведено визначення біохімічних показників: АЛТ, АСТ, ЗХС, ХС-ЛПНП, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тест із дозованим фізичним навантаженням (ТДФН) із забором крові до та після ТДФН із визначенням кількості КПЕ у сироватці крові (клітин (кл)/мл), а також рівня пропротеїнкконвертази субтилізин/кексину типу 9 (PCSK9) (нг/мл). Під час 1-го обстеження діагностику холестаза проводили з урахуванням біохімічних показників (АЛТ, АСТ та їх співвідношення – коефіцієнт DR, лужна фосфатаза, ГГТ, загальний білірубін та його фракції), а також дані візуалізації (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

За коефіцієнтом DR пацієнти були поділені на групи: група С ($n = 25$) – з індексом більше ніж 2 ($Me = 3,49$ (2,65; 4,74)), що свідчить про процес, пов'язаний із руйнуванням кардіоміоцитів. До групи D ($n = 35$) увійшли хворі з коефіцієнтом DR менше ніж 1 ($Me = 0,71$ (0,55; 0,90)), який може вказувати на пошкодження гепатоцитів переважно внаслідок холестаза. До групи В ($n = 28$) – хворі з коефіцієнтом DR від 1 до 2 ($Me = 1,24$ (1,05; 1,40)) – варіант умовної норми. Пацієнти групи D скаржилися на нічний свербіж, загальну слабкість, втомлюваність, зміни кольору сечі, диспепсичні явища, що включали здуття живота, втрату апетиту, важкість у правому підребер'ї, гіркий присмак у роті. Також у групі D спостерігалися підвищені рівні лужної фосфатази, ГГТ, АЛТ. Усі пацієнти, що включені в дослідження, приймали стандартну терапію згідно з рекомендаціями ESC 2023 стосовно менеджменту гострих коронарних синдромів, що включала високодозову статинотерапію (розувастатин 40 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатори, подвійну антитромбоцитарну терапію. Пацієнти групи D додатково

Показники АЛТ у групах залежно від коефіцієнта DR

Показник		Візит	Група С DR > 2 n = 25	Група D DR < 1 n = 35	Група В 1 ≤ DR ≤ 2 n = 28	p С/D	p С/В	p D/В
АЛТ	Q1	1-й	29,000	29,000	22,000	0,05*	0,19	0,01*
	Me		36,500	44,000	30,000			
	Q3		55,000	65,000	48,000			
	Q1	2-й	16,75	21,00	20,50	0,72	0,43	0,18
	Me		31,00	33,00	25,00			
	Q3		50,25	41,75	29,50			
	Q1	3-й	15,25	20,00	20,00	0,65	0,31	0,80
	Me		27,00	28,00	28,00			
	Q3		32,75	39,00	35,00			

Примітки: DR – коефіцієнт де Рітца; * – $p \leq 0,05$.

приймали УДХК в індивідуальних дозах (10–15 мг/кг), що зазначені в офіційній інструкції препарату, протягом 3 міс.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 23 (trial version). Розподіл змінних перевіряли на нормальність за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Різницю між групами оцінювали за допомогою U-тесту Манна – Уїтні, а динаміку всередині груп – за допомогою W-тесту Вілкоксона. Відмінності за частотою подій між групами визначали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медіана показника АЛТ в усіх трьох групах становила 40 ОД/л (28,5; 61), ЗХС відповідно досягав 4,45 ммоль/л (3,6; 5,4), ХС-ЛПНЩ перебували на рівні 2,42 ммоль/л (1,69; 3,28). Підвищення АЛТ вище норми спостерігалось в 47,7% пацієнтів, з них 40% становили пацієнти групи D з клінічними та лабораторними ознаками холестазу (табл. 1).

Відповідно до даних табл. 1, у групі D при 1-му дослідженні спостерігався значуще вищий рівень АЛТ (Me = 44,0 ОД/л (29,0; 65,0)) порівняно з групою В

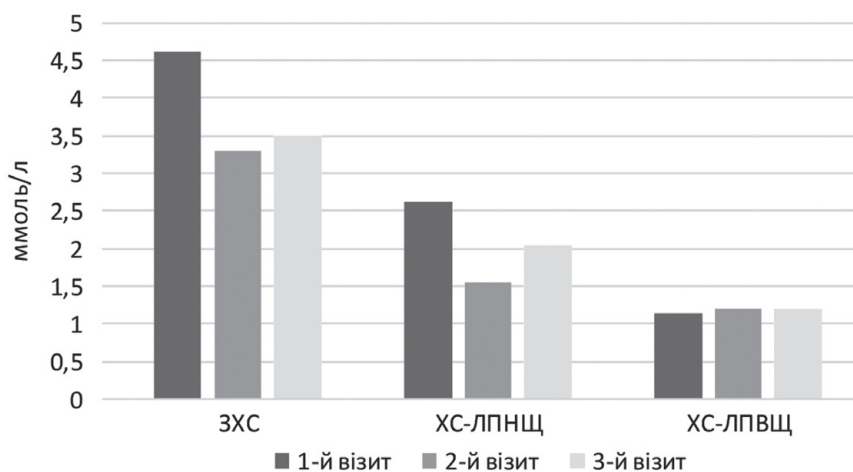
(Me = 30,0 ОД/л (22,0; 48,0), $p = 0,01$) та групою С (Me = 36,5 ОД/л (29,0; 55,0), $p = 0,05$). Водночас порівняння між групами С та В не продемонструвало статистично значущої різниці в показниках, $p = 0,19$.

Під час 2-го обстеження відбулося статистично значуще зниження рівня АЛТ у групі D: медіана показника знизилася з 44,0 ОД/л (29,0; 65,0) до 33,0 ОД/л (21,0; 41,8). Оскільки відбулася нормалізація показника в групі D, статистично значуща різниця між групами не спостерігалася ($p > 0,05$). Подальше зниження показника АЛТ у групі D до Me = 28,0 ОД/л (20,0; 39,0) спостерігалось під час 3-го візиту, що відповідало референтним значенням.

Нормалізація рівнів АЛТ у групі D під час 2-го та 3-го візитів може бути пов'язана з введенням УДХК до схеми лікування, що підтверджує гепатопротекторний ефект препарату та доцільність його застосування у пацієнтів з ознаками печінкової дисфункції на тлі холестазу.

Ми проаналізували річну динаміку ліпідного спектра у пацієнтів групи D та отримали дані, наведені на рисунку.

Під час 2-го візиту у групі D спостерігалось статистично значуще зниження рівня ЗХС з Me = 4,6 ммоль/л (3,55; 5,95) до Me = 3,3 ммоль/л (3,1; 3,7), $p = 0,003$. Такі



Динаміка показників ліпідного спектра групи D протягом річного спостереження

Примітки: ЗХС – загальний холестерин; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

Показники КПЕ/мл залежно від коефіцієнта DR до та після ТДФН під час трьох візитів

Група	1-й візит			W P	2-й візит			W P	3-й візит			W P
	До ТДФН	Після ТДФН			До ТДФН	Після ТДФН			До ТДФН	Після ТДФН		
C DR > 2 n = 25	Q1	1677	2360	0,78 0,43	1315	2305	2,19 0,03*		2416	1668	0,94 0,35	
	Me	2559	3086		2030	2882			2699	2716		
	Q3	3485	3674		2666	4137			3939	3914		
B 1 ≤ DR ≤ 2 n = 28	Q1	1774	1936	1,05 0,29	2116	1953	2,04 0,04*		1463	1546	0,53 0,59	
	Me	3333	3409		3829	2328			2250	2525		
	Q3	4597	4292		4443	3447			3301	3275		
D DR < 1 n = 35	Q1	2057	2280	0,46 0,65	1721	2187	1,49 0,14		1967	1903	1,92 0,05*	
	Me	3092	2956		2667	3141			3618	2618		
	Q3	4484	5425		4381	4464			4707	3562		

Примітки: W – критерій Вілкоксона; DR – коефіцієнт де Рітиса; * – $p < 0,05$, ТДФН – тест із дозованим фізичним навантаженням.

ж зміни спостерігаються при аналізі рівня ХС-ЛПНЩ, що статистично значуще знизився з Me = 2,6 ммоль/л (1,63; 3,46) до Me = 1,54 ммоль/л (1,3; 2,01), $p = 0,008$. Підвищення рівня ХС-ЛПВЩ з Me = 1,13 ммоль/л (0,94; 1,5) до Me = 1,2 ммоль/л (0,96; 1,34) зафіксовано на рівні тенденції під час 2-го та 3-го візитів. Під час 3-го візиту спостерігається тенденція до підвищення як ЗХС, так і ХС-ЛПНЩ порівняно з обстеженням під час 2-го візиту, що може бути пов'язано зі зменшенням частки пацієнтів, які регулярно приймають статини з 75% до 70% протягом року внаслідок упередженого ставлення до цієї групи препаратів. Це свідчить про необхідність посилення контролю за рівнем ЗХС та ХС-ЛПНЩ після 6-місячного періоду спостереження, а також про потребу в роз'яснювальній роботі щодо безпечності та дієвості статинотерапії, а також розв'язання проблеми холестазу (призначення УДХК).

Було проаналізовано річну динаміку реакції КПЕ на фізичне навантаження в окремих групах (табл. 2).

Під час аналізу динаміки кількості КПЕ під час трьох візитів залежно від коефіцієнта DR були виявлені деякі відмінності в результатах. У пацієнтів групи С спостерігалось значуще зростання кількості КПЕ з Me = 2030 кл/мл (1315; 2666) до Me = 2882 кл/мл (2305; 4137) під час 2-го візиту, $W = 2,19$; $p = 0,03$, на відміну від 1-го ($W = 0,78$; $p = 0,43$) та 3-го ($W = 0,94$; $p = 0,35$) візитів, де значущої різниці між показниками до та після фізичного навантаження не було виявлено. Зростання КПЕ у відповідь на фізичне навантаження може характеризувати збереження ендотеліального резерву. У групі В реакція на фізичне навантаження була різноспрямованою. Під час 2-го візиту зафіксовано статистично значуще зниження КПЕ після навантаження з 3829 кл/мл до 2328 кл/мл, $W = 2,04$; $p = 0,04$, тоді як при 1-му та 3-му візитах достовірних змін не виявлено, $p > 0,05$. У пацієнтів групи D було зафіксовано статистично значуще зниження КПЕ після фізичного

навантаження під час 3-го візиту: медіана знизилася з 3618 кл/мл (1967; 4707) до 2618 кл/мл (1903; 3562); $W = 1,92$; $p = 0,05$. Це може свідчити про зменшення регенераторної здатності ендотелію в довгостроковій перспективі, та, відповідно, характеризує ступінь ендотеліальної дисфункції.

Виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між кількістю КПЕ/мл та рівнем PCSK9 ($r = 0,36$, $p = 0,03$). Зворотний кореляційний зв'язок також встановлено між приростом КПЕ та рівнем ЗХС ($r = -0,24$, $p = 0,04$). Це підтверджує доцільність подальшого спостереження за пацієнтами з низьким коефіцієнтом DR, а також необхідність вивчення додаткових підходів до корекції факторів ризику у пацієнтів цієї групи.

Дослідження Ji Ma, Haruko Iida та співавт. [20] надають докази того, що УДХК пригнічує вироблення ендотеліну-1 в ендотеліальних клітинах людини. Отже, додавання до терапії УДХК може запобігти розвитку кількох патогенетичних процесів завдяки покращенню ендотеліальної функції.

ВИСНОВКИ

Наше дослідження продемонструвало важливість визначення коефіцієнта DR у пацієнтів після ГІМ як маркера холестаз-асоційованої дисфункції печінки. Низькі значення цього індексу асоційовані з порушенням ліпідного обміну та погіршенням ендотеліального резерву. Додавання до терапії УДХК у пацієнтів з ознаками холестатичних явищ, які перенесли гостру коронарну подію, сприяє покращенню показників ліпідного профілю, збільшенню переносимості супутньої терапії статинами та покращенню ендотеліальної функції. Комплексний підхід до медикаментозної терапії пацієнтів після ГІМ у контексті вторинної профілактики є ключовим для поліпшення якості життя, прихильності до призначеної терапії і як наслідок – прогнозу таких пацієнтів.

Відомості про авторів

Терещенко Наталія Михайлівна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. E-mail: cardio_rehab@ukr.net
ORCID: 0000-0002-3545-725X

Ковальчук Юлія Юріївна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. E-mail: Yulia_rom@ukr.net
ORCID: 0009-0002-5723-3414

Information about the authors

Tereshchenko Nataliia M. – SI “National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: cardio_rehab@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-3545-725X

Kovalchuk Yuliia Yu. – SI “National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: Yulia_rom@ukr.net*
ORCID: 0009-0002-5723-3414

ПОСИЛАННЯ

- Aleksova A, Fluca AL, Beltrami AP, Dozio E, Sinagra G, Marketou M, et al. Part 1 – Cardiac rehabilitation after an acute myocardial infarction: Four phases of the programme – Where do we stand? *J Clin Med.* 2025;14(4):1117. doi: 10.3390/jcm14041117.
- Wazir M, Olanrewaju OA, Yahya M, Kumari J, Kumar N, Singh J, et al. Lipid disorders and cardiovascular risk: A comprehensive analysis of current perspectives. *Cureus.* 2023;15(12):e51395. doi: 10.7759/cureus.51395.
- Wright RS, Murphy J. PROVE-IT to IMPROVE-IT: Why LDL-C goals still matter in post-ACS patients. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):362-4. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.016.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and Cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
- Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: A Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(3):243-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.
- Tran DT, Palfrey D, Lo TKT, Welsh R. Outcome and Cost of optimal control of dyslipidemia in adults with high risk for cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2021;37(1):66-76. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.022.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238.
- Pelusi S, Macchi C, Malvestiti F, Margarita S, De Matteis I, Periti G, et al. Interplay among lipoprotein(a), hepatic and vascular damage in individuals with metabolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):447. doi: 10.1186/s12933-025-03004-z.
- Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2021;83:101109. doi: 10.1016/j.plipres.2021.101109.
- Arguello G, Balboa E, Arrese M, Zanlungo S. Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(9):1765-78. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.015.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(7):838-9. doi: 10.1016/j.cgh.2006.04.020.
- Kalra DK, Shotwell M, Garg A, Duell PB, Wilson DP, Martin SS, et al. Lipoprotein X – Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Lipidol.* 2025;19(4):759-74. doi: 10.1016/j.jacl.2025.05.015.
- Hu J, Hong W, Yao KN, Zhu XH, Chen ZY, Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol.* 2019;25(12):1492-501. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
- Greco S, Campigotto M, D'Amuri A, Fabbri N, Passaro A. Dyslipidemia, Cholangitis and Fatty Liver Disease: The close underexplored relationship: A narrative review. *J Clin Med.* 2024;13(9):2714. doi: 10.3390/jcm13092714.
- Shaikh SM, Varma A, Kumar S, Acharya S, Patil R. Navigating Disease Management: A Comprehensive Review of the De Ritis Ratio in Clinical Medicine. *Cureus.* 2024;16(7):e64447. doi: 10.7759/cureus.64447.
- Józkowiak M, Niebora J, Domagała D, Data K, Partyńska A, Kulus M, et al. New insights into endothelial cell physiology and pathophysiology. *Biomed Pharmacother.* 2025;190:118415. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118415.
- Ma J, Iida H, Jo T, Takano H, Oonuma H, Morita T, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2004;505(1-3):67-74. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.10.042.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2025. – Дата першого рішення 27.10.2025. – Стаття подана до друку 08.10.2025