

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

*Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису*

**ХАРЧЕНКО ЛЮБОВ ВІКТОРІВНА**

УДК: 616.131.3-005.7-03-055

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА  
ПРОГНОЗУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ  
АРТЕРІЇ**

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Спеціальність 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Харченко Любов Вікторівна

**Науковий керівник:** Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук,  
професор

**Харків – 2026**

## АНОТАЦІЯ

*Харченко Л.В.* Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерство освіти і науки України, Харків, 2026.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації тактики ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії шляхом визначення гендерних особливостей клінічного перебігу, характеру ремоделювання серця та факторів, які впливають на перебіг захворювання.

Для досягнення поставленої мети та виконання визначених завдань дизайн нашого дослідження передбачав ретроспективну та проспективну частини. Ретроспективне дослідження включало 635 пацієнтів госпіталізованих до КНП «МКЛ №8» ХМР за період з 1 січня 2017 року по 1 січня 2023 року (243 пацієнти були госпіталізовані за період 1 січня 2017 року по 31 грудня 2018 року). Усі ретроспективні хворі були розподілені на групи за статтю: чоловіки  $n=369$  (58,11%) та жінки  $n=266$  (41,89%). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) [20], усі пацієнти були стратифіковані за рівнем ризику ранньої летальності. До I групи (високого ризику) увійшло 113 (17,8 %) пацієнтів, з них 46 чоловіків (середній вік —  $62,25 \pm 12,09$  року) та 67 жінок (середній вік —  $67,68 \pm 15,60$  року). До II групи (невисокого ризику) було включено 522 (82,2 %) пацієнти, серед яких 323 чоловіки та 199 жінок із середнім віком  $58,21 \pm 14,31$  та  $63,30 \pm 12,96$  року відповідно. З метою реалізації завдань дослідження поглиблений аналіз було зосереджено на когорті пацієнтів високого ризику. Для проведення порівняльної оцінки зазначену когорту було розподілено на дві групи (IA та IB) залежно від наслідку госпітального етапу. До групи IA увійшли пацієнти з

гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), які були виписані зі стаціонару зі сприятливим прогнозом. Групу ІВ склали хворі з гострою ТЕЛА високого ризику, які померли у госпітальний період. У свою чергу в проспективній частині дослідження передбачалось динамічне спостереження пацієнтів у два етапи: гострий період (при госпіталізації) та віддалений період — через 12 місяців після перенесеної ТЕЛА. При дослідженні співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) пацієнти також були поділені на дві групи: І група пацієнти з показником  $PWR < 30,61$  та ІІ група — пацієнти з показником  $PWR > 30,61$ .

На початку нашої роботи було проведено ретроспективний аналіз 243 історій хвороб пацієнтів із верифікованим діагнозом ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легеневих артерій (МСКТ ЛА), госпіталізованих за період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2018 року до КНП «Харківська міська клінічна лікарня № 8». Обстежених розподілено на дві групи: 138 чоловіків (56,79 %) та 105 жінок (43,21 %). Середній вік пацієнтів становив  $60,16 \pm 14,36$  років, при цьому чоловіки були достовірно молодшими за жінок ( $58,12 \pm 14,59$  проти  $62,84 \pm 13,67$  років;  $p=0,0003$ ).

При гендерному аналізі було встановлено достовірне переважання певних факторів ризику виникнення тромбоемболії легеневої артерії, а саме у жінок частіше ніж у чоловіків реєструвався похилий вік (53,3 % проти 39,9 %;  $p=0,037$ ) та цукровий діабет в анамнезі (31,4 % проти 18,1 %;  $p=0,016$ ), тоді як частота онкологічних захворювань суттєво не відрізнялась (18,1 % проти 17,1 %).

За шкалою PESI пацієнти розподілилися наступним чином: клас І зустрічався у 19,6% чоловіків проти 15,2% жінок, ІІ — 30,4% чоловіків та 27,6% жінок, ІІІ — 21,7% чоловіків та 18,1% жінок, ІV — 10,1% чоловіків та 14,3% жінок, V — 18,2% чоловіків та 24,8% жінок. Гендерний аналіз за шкалою sPESI показав, що низький ризик частіше спостерігався у чоловіків (41,3 % проти 24,8 %), тоді як високий ризик — у жінок (75,2 % проти 59,7 %),

$p=0,007$ . Частка пацієнтів із високим клінічним ризиком (шок/гіпотонія) становила 11 % серед чоловіків і 20 % серед жінок. При госпіталізації жінки перебували у більш тяжкому стані: рівень  $SpO_2$  становив  $87,92 \pm 10,96$  % проти  $91,36 \pm 6,09$  % у чоловіків ( $p=0,007$ ), частота серцевих скорочень —  $98,17 \pm 21,11$  проти  $89,36 \pm 19,10$  ( $p=0,001$ ), систолічний артеріальний тиск —  $119,43 \pm 29,20$  мм рт. ст. проти  $126,67 \pm 26,36$  мм рт. ст. ( $p=0,044$ ). Серед лабораторних показників лише рівень загального холестерину мав достовірні гендерні відмінності:  $5,55 \pm 1,32$  ммоль/л у жінок проти  $4,80 \pm 1,16$  ммоль/л у чоловіків ( $p=0,017$ ).

За даними ЕКГ у жінок в процентному співвідношенні частіше реєструвалися ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (85,00 % проти 68,42 %), тоді як у чоловіків — ознаки перевантаження правих відділів серця: зміни сегмента ST і зубця T (58,62 % проти 40,00 %), синдром SI-QIII-TIII (44,00 % проти 33,33 %), відхилення електричної вісі серця (58,06 % проти 13,33 %), блокада правої ніжки пучка Гіса (61,76 % проти 42,86 %). Рентгенологічно розширення меж серця виявлялось однаково часто (72,2 % у чоловіків і 72,0 % у жінок), однак у чоловіків частіше спостерігалась наявність вільної рідини у плевральній порожнині (21,88 % проти 13,64 %), розширення стовбура легеневої артерії (11,11 % проти 5,26 %) та ущільнення легеневої паренхіми (46,43 % проти 35,29 %), тоді як у жінок — високе стояння діафрагми (16,67 % проти 7,14 %) та вогнища ателектазу (11,76 % проти 3,7 %).

За даними ехокардіографії у чоловіків були статистично більші розміри лівого шлуночка (КДР  $49,81 \pm 8,89$  мм проти  $46,67 \pm 5,41$  мм,  $p=0,0001$ ; КСР  $34,75 \pm 7,34$  мм проти  $31,85 \pm 5,07$  мм,  $p=0,0007$ ) та більший діаметр аорти ( $36,78 \pm 3,92$  мм проти  $33,84 \pm 3,30$  мм;  $p=0,011$ ). За даними МСКТ-ангіографії достовірних гендерних відмінностей у розмірах легеневих артерій не виявлено ( $p>0,05$ ).

Загальна госпітальна летальність становила 18,93 % ( $n=46$ ) і була вищою у жінок (22,86 % проти 15,94 % у чоловіків), особливо серед пацієнтів високого ризику (16,19% проти 6,52%, від усієї кількості пацієнтів відповідної

групи) - у групі жінок високого ризику летальність склала 58,6 % проти летальності у 37,5 % у групі чоловіків високого ризику.

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу було встановлено, що у чоловіків незалежними предикторами несприятливого прогнозу є лейкоцитоз ( $p=0,047$ ), фібриляція передсердь ( $p=0,031$ ), підвищення середнього тиску в легеневій артерії ( $p=0,032$ ) та збільшення КДР лівого шлуночка ( $p=0,018$ ), тоді як у жінок — вік ( $p=0,027$ ), ожиріння ( $p=0,023$ ), лейкоцитоз ( $p=0,017$ ) і підвищення середнього тиску в легеневій артерії ( $p=0,008$ ).

На подальшому етапі роботи було досліджено 635 історій хвороб пацієнтів із підтвердженим діагнозом ТЕЛА, госпіталізованих у період з 1 січня 2017 року по 1 січня 2023 року. Відповідно до рекомендацій ESC (2019), усі пацієнти були стратифіковані за ризиком ранньої летальності: до групи високого ризику увійшло 113 (17,8 %) осіб, з яких 46 чоловіків (середній вік  $62,25 \pm 12,09$  роки) та 67 жінок ( $67,68 \pm 15,60$  роки); до групи невисокого ризику — 522 (82,2 %) пацієнта (323 чоловіка та 199 жінок; середній вік відповідно  $58,21 \pm 14,31$  та  $63,30 \pm 12,96$  роки).

Поглиблений аналіз було зосереджено на когорті пацієнтів високого ризику ( $n=113$ ), яку було розподілено на підгрупи: IA — 63 пацієнти зі сприятливим прогнозом та IB — 50 пацієнтів із летальним наслідком. Серед померлих хворих достовірно переважали жінки (72,0 % проти 28,0 %;  $p=0,014$ ). Клінічний стан пацієнтів IB характеризувався більшою тяжкістю: нижчими показниками  $SpO_2$  ( $77,13 \pm 11,96$  % проти  $86,41 \pm 6,65$  %;  $p=0,000043$ ) та систолічного артеріального тиску ( $67,87 \pm 20,42$  мм рт. ст. проти  $85,79 \pm 12,42$  мм рт. ст.;  $p=0,00001$ ).

Серед факторів ризику у IB підгрупі частіше реєструвалися ожиріння (54,2 % проти 22,2 %;  $p=0,0005$ ) та тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (52,1 % проти 27,0 %;  $p=0,007$ ). За даними МСКТ-ангіографії частіше виявлялося двобічне сегментарне ураження легеневих артерій (2,1 % проти 14,3 %;  $p=0,025$ ), а за ехокардіографією — нижча фракція викиду лівого шлуночка

(49,90±9,16 % проти 56,43±9,25 %; p=0,008).

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу ( $\chi^2=63,11$ ; p<0,0001; AUC=0,888) було встановлено незалежні предиктори госпітальної летальності, серед яких були: жіноча стать (p=0,0048), локалізація тромбу в ділянці біфуркації легеневої артерії (p=0,015), зниження рівня SpO<sub>2</sub> (p=0,0014), зниження систолічного артеріального тиску (p=0,0008) та фракції викиду лівого шлуночка (p=0,011). На основі отриманих даних розроблено прогностичну модель індивідуального ризику госпітальної летальності:  $Y = \exp(17,47 - 0,11 \times \text{SpO}_2 + 1,58 \times \text{біфуркація ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВ ЛШ}) / (1 + \exp(17,47 - 0,11 \times \text{SpO}_2 + 1,58 \times \text{біфуркація ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВ ЛШ}))$ , де значення  $Y > 0,5$  відповідає високому ризику летального наслідку. Модель продемонструвала високу прогностичну здатність (AUC=0,7861; 95% ДІ: 0,784–0,93; p<0,0001) з чутливістю 64 % та специфічністю 92,1 %. На основі моделі розроблено шкалу SBAFS (SpO<sub>2</sub><78 %, локалізація тромбу у біфуркації ЛА, САТ<80 мм рт. ст., жіноча стать, ФВ ЛШ<52 %), де  $\geq 2$  балів відповідає високому додатковому ризику госпітальної смерті.

Гендерний аналіз показав, що серед померлих пацієнтів чоловіки мали більш тяжкий клінічний профіль (нижчий рівень SpO<sub>2</sub> — 70,50±8,61 % проти 79,55±12,20 %; p=0,022 та більші розміри правого шлуночка; p=0,036), тоді як у жінок частіше спостерігалось ожиріння (61,1 % проти 28,6 %; p=0,039).

У групі виписаних пацієнтів виявлено гендерні відмінності: у чоловіків частіше спостерігався ВТЕ в анамнезі (31,25 % проти 9,68 %; p=0,034), тоді як у жінок — цукровий діабет (29,03 % проти 9,38 %; p=0,047). Також у чоловіків були більші розміри правої легеневої артерії (27,39±4,07 мм проти 24,17±2,90 мм; p=0,002), легеневого стовбура (32,71±3,85 мм проти 30,33±3,92 мм; p=0,032), КДР ЛШ (49,00±12,63 мм проти 42,39±5,17 мм; p=0,009), КСР ЛШ (34,52±8,17 мм проти 29,38±3,83 мм; p=0,003), міжшлуночкової перетинки (11,07±1,72 мм проти 9,80±1,21 мм; p=0,001) та діаметра аорти (36,48±3,77 мм проти 32,03±3,64 мм; p=0,00002).

Для виявлення незалежних факторів, асоційовані з госпітальною летальністю при ТЕЛА високого ризику, було проведено уні- та мультиваріативний логістичний регресійний аналіз. Зважаючи на те, що обмежена вибірка померлих чоловіків ( $n=14$ ) не дозволяє зробити обґрунтовані висновки, ідентифікація предикторів смертності виконувалася винятково для жінок, після чого окремо для пацієнтів жіночої статі було побудовано модель персоніфікованого прогнозування ризику смерті, де незалежними чинниками летальності визначено артеріальну гіпертензію ( $p=0,043$ ), локалізацію тромбу в біфуркації ЛА ( $p=0,012$ ) та зниження систолічного артеріального тиску ( $p=0,0003$ ). За даними ROC-аналізу, запропонована модель має високу прогностичну здатність: ( $AUC=0,867$ ; 95% ДІ:  $0,762-0,938$ ;  $p<0,0001$ ) при чутливості 75,0% та специфічності 83,9%.

Подальший етап дослідження включав проспективний аналіз 97 пацієнтів із гострою ТЕЛА, госпіталізованих у період з 1 січня 2023 року по 1 січня 2024 року, серед яких група чоловіків складала 47 пацієнтів, жінок - 50. Середній вік пацієнтів чоловічої статі становив  $61,00\pm 12,25$  років, жіночої  $65,86\pm 11,22$  років ( $p=0,047$ ), всім пацієнтам у першу добу було виконано МСКТ-ангіографію легеневих судин та ехокардіографічне дослідження з подальшим динамічним спостереженням через 12 місяців.

Аналіз факторів ризику показав, що у жінок достовірно частіше зустрічалися госпіталізація з приводу серцевої недостатності та фібриляції передсердь протягом трьох місяців до початку гострої ТЕЛА (14,0 % проти 2,2 %;  $p=0,0362$ ), інфекції (12,0 % проти 0 %;  $p=0,0161$ ), цукровий діабет (38,0 % проти 14,9 %;  $p=0,0102$ ), фібриляція передсердь (36,0 % проти 17,0 %;  $p=0,0350$ ), похилий вік (58,0 % проти 25,5 %;  $p=0,0012$ ) та ожиріння (50,0 % проти 29,8 %;  $p=0,0425$ ). За шкалою PESI розподіл пацієнтів був подібним у обох групах, середній бал становив  $91,30\pm 29,07$  у чоловіків та  $99,69\pm 39,66$  у жінок ( $p=0,2982$ ). Частка пацієнтів високого ризику ранньої смерті становила 21,3 % та 22,0 % відповідно.

Ехокардіографічний аналіз показав, що у чоловіків як у гострому

періоді, так і через 12 місяців були достовірно більші розміри та об'єми лівого шлуночка: КДР ЛШ  $48,38 \pm 7,06$  мм проти  $42,87 \pm 6,55$  мм ( $p=0,00017$ ) при госпіталізації та  $48,37 \pm 5,77$  мм проти  $44,87 \pm 5,82$  мм ( $p=0,0093$ ) через рік; КСО  $51,17 \pm 25,27$  мл проти  $33,26 \pm 12,50$  мл ( $p=0,0017$ ) та  $47,09 \pm 16,30$  мл проти  $35,31 \pm 9,74$  мл ( $p=0,0034$ ); індекс КСО —  $23,92 \pm 11,48$  проти  $16,85 \pm 6,07$  ( $p=0,0062$ ) та  $22,38 \pm 8,36$  проти  $17,94 \pm 4,58$  ( $p=0,0244$ ). У гострому періоді також відзначено більші значення КСР ЛШ ( $33,40 \pm 8,80$  проти  $29,65 \pm 5,09$ ;  $p=0,014$ ), КДО ЛШ ( $110,16 \pm 26,51$  проти  $86,28 \pm 22,94$ ;  $p=0,0012$ ) та індексу КДО ( $51,92 \pm 10,75$  проти  $43,90 \pm 11,64$ ;  $p=0,0160$ ).

Аналіз динаміки правих відділів серця показав достовірне зменшення розмірів правого передсердя ( $p=0,0030$  у чоловіків та  $p=0,00001$  у жінок), індексу об'єму ПП ( $p=0,00002$  та  $p=0,00006$ ), правого шлуночка ( $p=0,0023$  та  $p=0,0001$ ), а також зниження систолічного тиску в легеневій артерії ( $p=0,00001$  та  $p=0,00006$ ) і збільшення TAPSE ( $p=0,00001$  у обох групах).

Встановлено, що відновлення правого шлуночка було більш вираженим у чоловіків, зокрема за показниками ІО ПП ( $p=0,043$ ) та СТЛА ( $p=0,028$ ). Кореляційний аналіз показав, що у чоловіків відсутність відновлення асоціювалася з ожирінням ( $p=0,0207$ ), фібриляцією передсердь ( $p=0,0137$ ), серцевою та дихальною недостатністю ( $p=0,0047$ ) і похилим віком ( $p=0,0355$ ), тоді як у жінок — лише з наявністю цукрового діабету ( $p=0,0073$ ).

За результатами мультіваріантного логістичного регресійного аналізу у чоловіків незалежними предикторами несприятливого ремоделювання були: онкологія ( $p=0,036$ ), ішемічна хвороба серця ( $p=0,019$ ) та гіпертонічна хвороба в анамнезі ( $p=0,027$ ), також наявність надлишкової маси тіла ( $p=0,0470$ ). У жінок незалежними предикторами були: старший вік ( $p=0,036$ ), підвищений індекс маси тіла ( $p=0,0193$ ), хронічна хвороба нирок ( $p=0,0288$ ), цукровий діабет ( $p=0,059$ ), застійна серцева та дихальна недостатність ( $p=0,0099$ ), ішемічна хвороба серця в анамнезі ( $p=0,052$ ).

Додатково в проспективній частині дослідження було вивчено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR),

у дослідження було включено 76 пацієнтів із підтвердженою гострою ТЕЛА. Середній вік становив  $60,75 \pm 13,51$  року. За результатами лікування 62 пацієнти (81,6 %) були виписані зі стаціонару (середній вік  $61,74 \pm 14,01$  року), тоді як 14 пацієнтів померли (середній вік  $63,36 \pm 11,12$  року). У структурі летальності переважали жінки (57 %;  $64,25 \pm 10,25$  року) порівняно з чоловіками (43 %;  $62,17 \pm 13,04$  року). Госпітальна та позагоспітальна летальність були однаковими — по 7 випадків.

Аналіз факторів ризику показав, що серед померлих пацієнтів достовірно частіше відзначалися: відсутність ВТЕ в анамнезі (0 % проти 24,2 %;  $p=0,0328$ ), проведення хіміотерапії (28,6 % проти 3,2 %;  $p=0,0015$ ), паралітичний інсульт (28,6 % проти 6,5 %;  $p=0,0339$ ), стенокардія (42,9 % проти 16,1 %;  $p=0,0373$ ), а також вищий клас за PESI (V клас — 35,7 % проти 2,6 %;  $p=0,0015$ ) та високий ризик за sPESI (88,9 % проти 31,6 %;  $p=0,0026$ ). Середній бал за шкалою sPESI становив  $135,77 \pm 58,03$  у групі померлих проти  $89,10 \pm 26,28$  у тих, хто вижив ( $p=0,0005$ ).

Клініко-інструментальний аналіз продемонстрував, що у пацієнтів із летальним наслідком були достовірно нижчі показники  $SpO_2$  ( $86,00 \pm 4,28$  % проти  $90,72 \pm 6,84$  %;  $p=0,0322$ ), систолічного артеріального тиску ( $109,14 \pm 36,68$  мм рт. ст. проти  $127,05 \pm 24,89$  мм рт. ст.;  $p=0,0230$ ), фракції викиду лівого шлуночка ( $48,08 \pm 16,33$  % проти  $62,26 \pm 6,55$  %;  $p=0,0011$ ), а також нижчі рівні гемоглобіну ( $114,64 \pm 34,28$  г/л проти  $130,43 \pm 18,11$  г/л;  $p=0,0024$ ), лімфоцитів ( $24,07 \pm 16,35$  % проти  $31,47 \pm 9,42$  %;  $p=0,0184$ ) та моноцитів ( $6,86 \pm 4,40$  % проти  $8,95 \pm 2,12$  %;  $p=0,0346$ ).

Водночас у цій групі відзначено підвищення рівнів лейкоцитів ( $9,21 \pm 2,53$  проти  $6,26 \pm 1,80$ ;  $p=0,0005$ ), сечовини ( $9,02 \pm 5,35$  ммоль/л проти  $4,92 \pm 1,87$ ;  $p=0,0159$ ), глюкози ( $9,52 \pm 5,84$  ммоль/л проти  $6,64 \pm 2,29$ ;  $p=0,0160$ ), D-димеру ( $7,08 \pm 3,26$  мкг/мл проти  $0,62 \pm 0,58$ ;  $p=0,0001$ ), NT-proBNP ( $13635,83 \pm 7122,51$  пг/мл проти  $5802,52 \pm 4915,19$ ;  $p=0,0441$ ) та тропоніну I ( $1,13 \pm 1,16$  нг/мл проти  $0,78 \pm 1,53$ ;  $p=0,0014$ ), а також більші розміри лівого передсердя ( $42,75 \pm 7,19$  мм проти  $38,26 \pm 5,36$  мм;  $p=0,0459$ ) та КСР ЛШ

(37,75±11,76 мм проти 29,00±4,90 мм;  $p=0,0038$ ).

Встановлено, що показник PWR був достовірно нижчим у пацієнтів, які померли (26,55±12,07 проти 34,35±11,59;  $p=0,0304$ ). Нижчі значення PWR асоціювалися з більшими розмірами правого передсердя (>45 мм: 28,33±13,87 проти 34,44±11,14;  $p=0,0443$ ), правого шлуночка (>30 мм: 29,02±12,94 проти 36,57±15,27;  $p=0,0326$ ), а також із високим ризиком ранньої смерті (23,11±10,69 проти 34,98±13,72;  $p=0,0047$ ).

З урахуванням відсутності у сучасній науковій літературі референтних значень PWR було визначено його медіану в загальній групі обстежених, яка становила 30,61, що дозволило розподілити пацієнтів на дві групи: I група з PWR < 30,61 ( $n=36$ ) та II група — PWR > 30,61 ( $n=35$ ). У групі з PWR < 30,61 частіше спостерігалися пацієнти високого ризику (27,8 % проти 8,6 %;  $p=0,0356$ ), ураження на рівні біфуркації легеневої артерії (30,6 % проти 11,4 %;  $p=0,0450$ ) та тромбоз поверхневих вен (44,4 % проти 14,3 %;  $p=0,0053$ ). Натомість у групі з PWR>30,61 переважали пацієнти помірно низького ризику (40,0 % проти 13,9 %;  $p=0,0127$ ).

Клінічні особливості пацієнтів із низьким PWR включали нижчі значення SpO<sub>2</sub> (87,74±6,57 % проти 92,68±7,33 %;  $p=0,0295$ ), TAPSE (15,28±2,85 мм проти 18,11±4,50 мм;  $p=0,0293$ ), а також вищі рівні лейкоцитів (8,41±2,46 проти 5,75±1,44;  $p=0,0002$ ), тропоніну I (0,96±1,05 проти 0,41±0,50;  $p=0,0396$ ) при зниженні тромбоцитів (180,92±51,74 проти 242,84±44,67;  $p=0,0039$ ) та моноцитів (7,12±2,96 проти 9,65±2,64;  $p=0,0025$ ).

За результатами мультиваріантного аналізу у загальній групі виявлено тенденцію до прогностичної значущості PWR ( $p=0,0616$ ) та рівня гемоглобіну ( $p=0,0514$ ). При гендерному аналізі встановлено, що незалежними чинниками пов'язаними з летальністю у чоловіків є співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів ( $p=0,0373$ ) та рівень тромбоцитів ( $p=0,0451$ ), тоді як у жінок незалежним предиктором був рівень гемоглобіну ( $p=0,0031$ ).

ROC-аналіз показав, що порогове значення PWR  $\leq 21,28$  є предиктором летальності (AUC=0,692; 95% ДІ 0,546–0,815; чутливість 49,2 %, специфічність 78,2 %).

специфічність 94,4 %). При гендерній стратифікації встановлено різні порогові значення PWR: для чоловіків -  $\leq 19,89$  (AUC=0,605; 95% ДІ 0,392-0,793, специфічність 94,7 %, чутливість 33,3 %), для жінок -  $\leq 30,60$  (AUC=0,743; 95% ДІ 0,530-0,895; чутливість 75,0 %, специфічність 70,6 %).

В представленій роботі вперше в українській популяції було вивчено гендерні особливості тромбоемболії легеневої артерії. Встановлено наявність суттєвих гендерних відмінностей у клінічному перебігу, факторах ризику та прогнозі ТЕЛА. Отримані результати обґрунтовують необхідність врахування статевих особливостей при стратифікації ризику у пацієнтів із ТЕЛА. Вивчено та встановлено гендерний диморфізм у процесах ремоделювання серця після ТЕЛА. Доведено, що співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів є інформативним маркером тяжкості та прогнозу ТЕЛА.

Практичне значення отриманих результатів. У дисертаційній роботі визначено гендерні особливостей клінічного перебігу та факторів, які впливають на перебіг тромбоемболії легеневої артерії, що дозволяє удосконалити підходи до стратифікації ризику та ведення пацієнтів. Визначено незалежні предиктори госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, на основі чого розроблено та валідовано прогностичну модель і шкалу SBAFS для оцінки індивідуального ризику летального наслідку. Запропоновано гендер-орієнтовану модель прогнозування для жінок із ТЕЛА, що забезпечує підвищення точності стратифікації ризику. Встановлено гендерні особливості ремоделювання серця після перенесеної ТЕЛА, що має значення для планування подальшого спостереження пацієнтів. Доведено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як доступного лабораторного маркера тяжкості перебігу та ризику летального наслідку, визначено його порогові значення з урахуванням гендерних відмінностей. Впровадження отриманих результатів у клінічну практику сприяє підвищенню ефективності діагностики, стратифікації ризику та прогнозування перебігу тромбоемболії легеневої артерії.

*Ключові слова:* тромбоемболія легеневої артерії, гендерні особливості, стать, фактори ризику, прогноз, ремоделювання серця, ультразвукове дослідження, стратифікація ризику, госпітальна летальність, співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів, ТЕЛА високого ризику.

*Список публікацій здобувача за темою дисертації*

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Особливості перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2023. № 46. С. 33–42.
2. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2023. Т. 30, № 5-6. С. 40–50.
3. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Курінна М. В., Аскеров Р. Н., Харченко Л. В., Шило Н. Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369.
4. Целуйко В. Й., Харченко Л. В., Курінна М. В. Особливості ремоделювання серця в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від статі. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2025. Т. 32, № 5. С. 27–38.
5. Tseluyko V. I., Yakovleva L. M., Mishchuk N. E., Kurinna M. V., Kharchenko L. V., Askierov R. N., Shylo N. G. Risk stratification of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences in Eastern Europe*. 2024. Vol. 34, № 8. P. 89–95. doi: 10.35988/sm-hs.2024.381.
6. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як новий прогностичний показник несприятливого результату тромбоемболії легеневої артерії. *Ліки України*. 2026. № 1 (297). С. 34–40. doi: 10.37987/1997-9894.2026.1(297).357812.

*Опубліковані праці апробаційного характеру:*

1. Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. *XI Bukovinian International Medical Congress (BIMCO 2024)*, 2–5 квітня 2024 р., м. Чернівці. Чернівці, 2024.
2. Tseluyko V.Y., Kurinna M.V., Yakovleva L.Y., Askierov R.N., Kharchenko L.V., Shylo N.M., Mishchuk N.V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*, Oct 10–12 2024, Bologna, Italy. Bologna : European Society of Cardiology, 2024. P. 31.
3. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. *XXVI Національний конгрес кардіологів України*, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Київ, 2025.
4. Kharchenko L., Tseluyko V. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2026. Vol. 27, Issue Suppl. 1. Art. jeaf367.130. doi: 10.1093/ehjci/jeaf367.130.

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

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Міщук Н.Є., Курінна М.В., Харченко Л.В. Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 4. С. 61–67. doi: 10.31928/2664-4479-2024.4.6167.

## ABSTRACT

*Kharchenko L. V.* Gender peculiarities of clinical manifestations and prognosis for patients with pulmonary embolism. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Healthcare in the specialty 222 Medicine – V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2026.

The dissertation is devoted to optimizing the management strategy for patients with pulmonary embolism by identifying gender-specific features of the clinical course, the nature of cardiac remodeling, and prognostic factors of the disease.

To achieve the stated aim and accomplish the defined objectives, the design of our study included retrospective and prospective parts. The retrospective study included 635 patients hospitalized at the Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 8” of the Kharkiv City Council in the period from January 1, 2017 to January 1, 2023 (243 patients were hospitalized in the period from January 1, 2017 to December 31, 2018). All retrospective patients were divided into groups by sex: men  $n=369$  (58.11%) and women  $n=266$  (41.89%). According to the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC, 2019) [20], all patients were stratified by the level of early mortality risk. Group I (high risk) included 113 (17.8%) patients, of whom 46 were men (mean age —  $62.25\pm 12.09$  years) and 67 were women (mean age —  $67.68\pm 15.60$  years). Group II (non-high risk) included 522 (82.2%) patients, among whom 323 were men and 199 were women with a mean age of  $58.21\pm 14.31$  and  $63.30\pm 12.96$  years, respectively. In order to accomplish the study objectives, an in-depth analysis was focused on the cohort of high-risk patients. For comparative assessment, this cohort was divided into two groups (IA and IB) depending on the outcome of the hospital stage. Group IA included patients with acute pulmonary embolism (PE) who were discharged from the hospital with a favorable prognosis. Group IB consisted of patients with acute high-risk PE who died during the hospital period. In turn, the prospective part

of the study involved dynamic observation of patients at two stages: the acute period (at hospitalization) and the long-term period — 12 months after PE. In studying the platelet-to-white blood cell ratio (PWR), patients were also divided into two groups: Group I — patients with  $PWR < 30.61$  and Group II — patients with  $PWR > 30.61$ .

At the beginning of our work, a retrospective analysis of 243 medical records of patients with a verified diagnosis of pulmonary embolism (PE) based on multispiral computed tomography angiography of the pulmonary arteries (MSCT PA), hospitalized in the period from January 1, 2017 to December 31, 2018 at the Municipal Non-Profit Enterprise “Kharkiv City Clinical Hospital No. 8”, was conducted. The examined patients were divided into two groups: 138 men (56.79%) and 105 women (43.21%). The mean age of patients was  $60.16 \pm 14.36$  years, while men were significantly younger than women ( $58.12 \pm 14.59$  vs  $62.84 \pm 13.67$  years;  $p=0.0003$ ).

In the gender analysis, a significant predominance of certain risk factors for pulmonary embolism was established, namely, in women more often than in men were recorded advanced age (53.3% vs 39.9%;  $p=0.037$ ) and a history of diabetes mellitus (31.4% vs 18.1%;  $p=0.016$ ), whereas the frequency of oncological diseases did not differ significantly (18.1% vs 17.1%).

According to the PESI scale, patients were distributed as follows: class I was observed in 19.6% of men vs 15.2% of women, II — 30.4% of men and 27.6% of women, III — 21.7% of men and 18.1% of women, IV — 10.1% of men and 14.3% of women, V — 18.2% of men and 24.8% of women. Gender analysis according to the sPESI scale showed that low risk was more often observed in men (41.3% vs 24.8%), whereas high risk — in women (75.2% vs 59.7%),  $p=0.007$ . The proportion of patients with high clinical risk (shock/hypotension) was 11% among men and 20% among women. At hospitalization, women were in a more severe condition:  $SpO_2$  level was  $87.92 \pm 10.96\%$  vs  $91.36 \pm 6.09\%$  in men ( $p=0.007$ ), heart rate —  $98.17 \pm 21.11$  vs  $89.36 \pm 19.10$  ( $p=0.001$ ), systolic blood pressure —  $119.43 \pm 29.20$  mmHg vs  $126.67 \pm 26.36$  mmHg ( $p=0.044$ ). Among laboratory indicators, only total

cholesterol level had significant gender differences:  $5.55 \pm 1.32$  mmol/L in women vs  $4.80 \pm 1.16$  mmol/L in men ( $p=0.017$ ).

According to ECG data, signs of left ventricular hypertrophy were more frequently recorded in women in percentage terms (85.00% vs 68.42%), whereas in men — signs of right heart overload: ST-segment and T-wave changes (58.62% vs 40.00%), SI-QIII-TIII syndrome (44.00% vs 33.33%), deviation of the electrical axis of the heart (58.06% vs 13.33%), and right bundle branch block (61.76% vs 42.86%). Radiologically, enlargement of the cardiac borders was detected equally often (72.2% in men and 72.0% in women), however, in men more frequently there was the presence of free fluid in the pleural cavity (21.88% vs 13.64%), dilation of the pulmonary artery trunk (11.11% vs 5.26%), and lung parenchyma consolidation (46.43% vs 35.29%), whereas in women — a high diaphragm position (16.67% vs 7.14%) and foci of atelectasis (11.76% vs 3.7%).

According to echocardiography, men had statistically larger left ventricular dimensions (LVEDD  $49.81 \pm 8.89$  mm vs  $46.67 \pm 5.41$  mm,  $p=0.0001$ ; LVESD  $34.75 \pm 7.34$  mm vs  $31.85 \pm 5.07$  mm,  $p=0.0007$ ) and a larger aortic diameter ( $36.78 \pm 3.92$  mm vs  $33.84 \pm 3.30$  mm;  $p=0.011$ ). According to MSCT angiography, no significant gender differences in pulmonary artery dimensions were found ( $p>0.05$ ).

The overall in-hospital mortality was 18.93% ( $n=46$ ) and was higher in women (22.86% vs 15.94% in men), especially among high-risk patients (16.19% vs 6.52% of the total number of patients in the respective group) — in the group of high-risk women mortality was 58.6% vs 37.5% in the group of high-risk men.

According to the results of multivariate logistic regression analysis, it was established that in men independent predictors of unfavorable prognosis are leukocytosis ( $p=0.047$ ), atrial fibrillation ( $p=0.031$ ), increased mean pulmonary artery pressure ( $p=0.032$ ), and increased left ventricular end-diastolic dimension ( $p=0.018$ ), whereas in women — age ( $p=0.027$ ), obesity ( $p=0.023$ ), leukocytosis ( $p=0.017$ ), and increased mean pulmonary artery pressure ( $p=0.008$ ).

At the next stage of the study, 635 medical records of patients with a confirmed diagnosis of pulmonary embolism were analyzed, hospitalized in the period from January 1, 2017 to January 1, 2023. According to the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC, 2019), all patients were stratified by early mortality risk: 113 (17.8%) individuals were included in the high-risk group, of whom 46 were men (mean age  $62.25 \pm 12.09$  years) and 67 were women ( $67.68 \pm 15.60$  years); 522 (82.2%) patients were included in the non-high-risk group (323 men and 199 women; mean age  $58.21 \pm 14.31$  and  $63.30 \pm 12.96$  years, respectively).

An in-depth analysis was focused on the cohort of high-risk patients ( $n=113$ ), which was divided into subgroups: IA — 63 patients with a favorable prognosis and IB — 50 patients with a fatal outcome. Among the deceased patients, women significantly predominated (72.0% vs 28.0%;  $p=0.014$ ). The clinical condition of IB patients was characterized by greater severity: lower SpO<sub>2</sub> values ( $77.13 \pm 11.96\%$  vs  $86.41 \pm 6.65\%$ ;  $p=0.000043$ ) and lower systolic blood pressure ( $67.87 \pm 20.42$  mmHg vs  $85.79 \pm 12.42$  mmHg;  $p=0.00001$ ).

Among the risk factors in subgroup IB, obesity (54.2% vs 22.2%;  $p=0.0005$ ) and deep vein thrombosis of the lower extremities (52.1% vs 27.0%;  $p=0.007$ ) were more frequently recorded. According to MSCT angiography, bilateral segmental involvement of the pulmonary arteries was more often detected (2.1% vs 14.3%;  $p=0.025$ ), and according to echocardiography — lower left ventricular ejection fraction ( $49.90 \pm 9.16\%$  vs  $56.43 \pm 9.25\%$ ;  $p=0.008$ ).

According to the results of multivariate logistic regression analysis ( $\chi^2=63.11$ ;  $p<0.0001$ ; AUC=0.888), independent predictors of in-hospital mortality were identified, including: female sex ( $p=0.0048$ ), thrombus localization at the pulmonary artery bifurcation ( $p=0.015$ ), decreased SpO<sub>2</sub> ( $p=0.0014$ ), decreased systolic blood pressure ( $p=0.0008$ ), and decreased left ventricular ejection fraction ( $p=0.011$ ). Based on the obtained data, a prognostic model of individual risk of in-hospital mortality was developed:  $Y = \exp(17.47 - 0.11 \times \text{SpO}_2 + 1.58 \times \text{PA bifurcation} - 0.09 \times \text{SBP} + 1.66 \times \text{sex} - 0.08 \times \text{LVEF}) / (1 + \exp(17.47 - 0.11 \times \text{SpO}_2 + 1.58 \times \text{PA}$

bifurcation –  $0.09 \times \text{SBP} + 1.66 \times \text{sex} - 0.08 \times \text{LVEF}$ ), where  $Y > 0.5$  corresponds to a high risk of fatal outcome. The model demonstrated high predictive ability (AUC=0.7861; 95% CI: 0.784–0.93;  $p < 0.0001$ ) with sensitivity 64% and specificity 92.1%. Based on the model, the SBAFS scale was developed (SpO<sub>2</sub><78%, thrombus localization at PA bifurcation, SBP<80 mmHg, female sex, LVEF<52%), where  $\geq 2$  points corresponds to a high additional risk of in-hospital death.

Gender analysis showed that among deceased patients, men had a more severe clinical profile (lower SpO<sub>2</sub> —  $70.50 \pm 8.61\%$  vs  $79.55 \pm 12.20\%$ ;  $p = 0.022$  and larger right ventricular size;  $p = 0.036$ ), whereas in women obesity was more often observed (61.1% vs 28.6%;  $p = 0.039$ ).

In the group of discharged patients, gender differences were identified: in men, a history of VTE was more frequently observed (31.25% vs 9.68%;  $p = 0.034$ ), whereas in women — diabetes mellitus (29.03% vs 9.38%;  $p = 0.047$ ). Also, men had larger dimensions of the right pulmonary artery ( $27.39 \pm 4.07$  mm vs  $24.17 \pm 2.90$  mm;  $p = 0.002$ ), pulmonary trunk ( $32.71 \pm 3.85$  mm vs  $30.33 \pm 3.92$  mm;  $p = 0.032$ ), LVEDD ( $49.00 \pm 12.63$  mm vs  $42.39 \pm 5.17$  mm;  $p = 0.009$ ), LVESD ( $34.52 \pm 8.17$  mm vs  $29.38 \pm 3.83$  mm;  $p = 0.003$ ), interventricular septum ( $11.07 \pm 1.72$  mm vs  $9.80 \pm 1.21$  mm;  $p = 0.001$ ), and aortic diameter ( $36.48 \pm 3.77$  mm vs  $32.03 \pm 3.64$  mm;  $p = 0.00002$ ).

To identify independent factors associated with in-hospital mortality in high-risk pulmonary embolism, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. Considering that the limited sample of deceased men ( $n = 14$ ) does not allow drawing substantiated conclusions, identification of mortality predictors was carried out exclusively for women, after which a personalized mortality risk prediction model was constructed separately for female patients, where independent factors of mortality were identified as arterial hypertension ( $p = 0.043$ ), thrombus localization at the pulmonary artery bifurcation ( $p = 0.012$ ), and decreased systolic blood pressure ( $p = 0.0003$ ). According to ROC analysis, the proposed model has high predictive ability: (AUC=0.867; 95% CI: 0.762–0.938;  $p < 0.0001$ ) with sensitivity 75.0% and specificity 83.9%.

The next stage of the study included a prospective analysis of 97 patients with acute pulmonary embolism hospitalized in the period from January 1, 2023 to January 1, 2024, among whom the male group consisted of 47 patients and the female group — 50. The mean age of male patients was  $61.00 \pm 12.25$  years, and of female patients  $65.86 \pm 11.22$  years ( $p=0.047$ ); all patients underwent MSCT angiography of the pulmonary vessels and echocardiographic examination on the first day, followed by dynamic observation after 12 months.

Analysis of risk factors showed that in women significantly more often were observed hospitalization due to heart failure and atrial fibrillation within three months before the onset of acute pulmonary embolism (14.0% vs 2.2%;  $p=0.0362$ ), infections (12.0% vs 0%;  $p=0.0161$ ), diabetes mellitus (38.0% vs 14.9%;  $p=0.0102$ ), atrial fibrillation (36.0% vs 17.0%;  $p=0.0350$ ), advanced age (58.0% vs 25.5%;  $p=0.0012$ ), and obesity (50.0% vs 29.8%;  $p=0.0425$ ). According to the PESI scale, the distribution of patients was similar in both groups, with a mean score of  $91.30 \pm 29.07$  in men and  $99.69 \pm 39.66$  in women ( $p=0.2982$ ). The proportion of patients at high risk of early death was 21.3% and 22.0%, respectively.

Echocardiographic analysis showed that in men, both in the acute period and after 12 months, there were significantly larger left ventricular sizes and volumes: LVEDD  $48.38 \pm 7.06$  mm vs  $42.87 \pm 6.55$  mm ( $p=0.00017$ ) at hospitalization and  $48.37 \pm 5.77$  mm vs  $44.87 \pm 5.82$  mm ( $p=0.0093$ ) after one year; LVESV  $51.17 \pm 25.27$  ml vs  $33.26 \pm 12.50$  ml ( $p=0.0017$ ) and  $47.09 \pm 16.30$  ml vs  $35.31 \pm 9.74$  ml ( $p=0.0034$ ); LVESV index —  $23.92 \pm 11.48$  vs  $16.85 \pm 6.07$  ( $p=0.0062$ ) and  $22.38 \pm 8.36$  vs  $17.94 \pm 4.58$  ( $p=0.0244$ ). In the acute period, higher values of LVESD ( $33.40 \pm 8.80$  vs  $29.65 \pm 5.09$ ;  $p=0.014$ ), LVEDV ( $110.16 \pm 26.51$  vs  $86.28 \pm 22.94$ ;  $p=0.0012$ ), and LVEDV index ( $51.92 \pm 10.75$  vs  $43.90 \pm 11.64$ ;  $p=0.0160$ ) were also observed.

Analysis of right heart dynamics showed a significant decrease in right atrial size ( $p=0.0030$  in men and  $p=0.00001$  in women), right atrial volume index ( $p=0.00002$  and  $p=0.00006$ ), right ventricular size ( $p=0.0023$  and  $p=0.0001$ ), as well as a decrease in systolic pulmonary artery pressure ( $p=0.00001$  and  $p=0.00006$ ) and an increase in TAPSE ( $p=0.00001$  in both groups).

It was established that right ventricular recovery was more pronounced in men, particularly according to RA volume index ( $p=0.043$ ) and sPAP ( $p=0.028$ ). Correlation analysis showed that in men, lack of recovery was associated with obesity ( $p=0.0207$ ), atrial fibrillation ( $p=0.0137$ ), heart and respiratory failure ( $p=0.0047$ ), and advanced age ( $p=0.0355$ ), whereas in women — only with the presence of diabetes mellitus ( $p=0.0073$ ).

According to the results of multivariate logistic regression analysis, in men independent predictors of unfavorable remodeling were: oncology ( $p=0.036$ ), coronary artery disease ( $p=0.019$ ), and a history of hypertension ( $p=0.027$ ), as well as the presence of overweight ( $p=0.0470$ ). In women, independent predictors were: older age ( $p=0.036$ ), increased body mass index ( $p=0.0193$ ), chronic kidney disease ( $p=0.0288$ ), diabetes mellitus ( $p=0.059$ ), congestive heart and respiratory failure ( $p=0.0099$ ), and a history of coronary artery disease ( $p=0.052$ ).

Additionally, in the prospective part of the study, the prognostic significance of the platelet-to-white blood cell ratio (PWR) was investigated; 76 patients with confirmed acute pulmonary embolism were included in the study. The mean age was  $60.75\pm 13.51$  years. According to treatment outcomes, 62 patients (81.6%) were discharged from the hospital (mean age  $61.74\pm 14.01$  years), whereas 14 patients died (mean age  $63.36\pm 11.12$  years). In the mortality structure, women predominated (57%;  $64.25\pm 10.25$  years) compared to men (43%;  $62.17\pm 13.04$  years). In-hospital and out-of-hospital mortality were equal — 7 cases each.

Analysis of risk factors showed that among deceased patients, the following were significantly more frequent: absence of a history of VTE (0% vs 24.2%;  $p=0.0328$ ), chemotherapy (28.6% vs 3.2%;  $p=0.0015$ ), paralytic stroke (28.6% vs 6.5%;  $p=0.0339$ ), angina pectoris (42.9% vs 16.1%;  $p=0.0373$ ), as well as a higher PESI class (class V — 35.7% vs 2.6%;  $p=0.0015$ ) and high risk according to sPESI (88.9% vs 31.6%;  $p=0.0026$ ). The mean sPESI score was  $135.77\pm 58.03$  in the deceased group versus  $89.10\pm 26.28$  in survivors ( $p=0.0005$ ).

Clinical and instrumental analysis demonstrated that patients with a fatal outcome had significantly lower SpO<sub>2</sub> ( $86.00\pm 4.28\%$  vs  $90.72\pm 6.84\%$ ;  $p=0.0322$ ),

systolic blood pressure ( $109.14 \pm 36.68$  mmHg vs  $127.05 \pm 24.89$  mmHg;  $p=0.0230$ ), left ventricular ejection fraction ( $48.08 \pm 16.33\%$  vs  $62.26 \pm 6.55\%$ ;  $p=0.0011$ ), as well as lower levels of hemoglobin ( $114.64 \pm 34.28$  g/L vs  $130.43 \pm 18.11$  g/L;  $p=0.0024$ ), lymphocytes ( $24.07 \pm 16.35\%$  vs  $31.47 \pm 9.42\%$ ;  $p=0.0184$ ), and monocytes ( $6.86 \pm 4.40\%$  vs  $8.95 \pm 2.12\%$ ;  $p=0.0346$ ).

At the same time, this group showed increased levels of leukocytes ( $9.21 \pm 2.53$  vs  $6.26 \pm 1.80$ ;  $p=0.0005$ ), urea ( $9.02 \pm 5.35$  mmol/L vs  $4.92 \pm 1.87$ ;  $p=0.0159$ ), glucose ( $9.52 \pm 5.84$  mmol/L vs  $6.64 \pm 2.29$ ;  $p=0.0160$ ), D-dimer ( $7.08 \pm 3.26$   $\mu$ g/ml vs  $0.62 \pm 0.58$ ;  $p=0.0001$ ), NT-proBNP ( $13635.83 \pm 7122.51$  pg/ml vs  $5802.52 \pm 4915.19$ ;  $p=0.0441$ ), and troponin I ( $1.13 \pm 1.16$  ng/ml vs  $0.78 \pm 1.53$ ;  $p=0.0014$ ), as well as larger left atrial size ( $42.75 \pm 7.19$  mm vs  $38.26 \pm 5.36$  mm;  $p=0.0459$ ) and LVESD ( $37.75 \pm 11.76$  mm vs  $29.00 \pm 4.90$  mm;  $p=0.0038$ ).

It was established that the PWR value was significantly lower in patients who died ( $26.55 \pm 12.07$  vs  $34.35 \pm 11.59$ ;  $p=0.0304$ ). Lower PWR values were associated with larger right atrial size ( $>45$  mm:  $28.33 \pm 13.87$  vs  $34.44 \pm 11.14$ ;  $p=0.0443$ ), right ventricular size ( $>30$  mm:  $29.02 \pm 12.94$  vs  $36.57 \pm 15.27$ ;  $p=0.0326$ ), as well as a high risk of early death ( $23.11 \pm 10.69$  vs  $34.98 \pm 13.72$ ;  $p=0.0047$ ).

Considering the absence of reference PWR values in modern scientific literature, its median in the overall examined group was determined as 30.61, which allowed the division of patients into two groups: Group I with PWR  $< 30.61$  ( $n=36$ ) and Group II — PWR  $> 30.61$  ( $n=35$ ). In the group with PWR  $< 30.61$ , high-risk patients were more frequently observed ( $27.8\%$  vs  $8.6\%$ ;  $p=0.0356$ ), involvement at the level of the pulmonary artery bifurcation ( $30.6\%$  vs  $11.4\%$ ;  $p=0.0450$ ), and superficial vein thrombosis ( $44.4\%$  vs  $14.3\%$ ;  $p=0.0053$ ). In contrast, in the group with PWR  $> 30.61$ , patients with moderately low risk predominated ( $40.0\%$  vs  $13.9\%$ ;  $p=0.0127$ ).

Clinical features of patients with low PWR included lower SpO<sub>2</sub> values ( $87.74 \pm 6.57\%$  vs  $92.68 \pm 7.33\%$ ;  $p=0.0295$ ), TAPSE ( $15.28 \pm 2.85$  mm vs  $18.11 \pm 4.50$  mm;  $p=0.0293$ ), as well as higher levels of leukocytes ( $8.41 \pm 2.46$  vs  $5.75 \pm 1.44$ ;  $p=0.0002$ ) and troponin I ( $0.96 \pm 1.05$  vs  $0.41 \pm 0.50$ ;  $p=0.0396$ ), with decreased

platelets ( $180.92 \pm 51.74$  vs  $242.84 \pm 44.67$ ;  $p=0.0039$ ) and monocytes ( $7.12 \pm 2.96$  vs  $9.65 \pm 2.64$ ;  $p=0.0025$ ).

According to the results of multivariate analysis in the overall group, a tendency toward prognostic significance of PWR ( $p=0.0616$ ) and hemoglobin level ( $p=0.0514$ ) was identified. In gender analysis, it was established that independent factors associated with mortality in men were the platelet-to-white blood cell ratio ( $p=0.0373$ ) and platelet level ( $p=0.0451$ ), whereas in women the independent predictor was hemoglobin level ( $p=0.0031$ ).

ROC analysis showed that a threshold value of PWR  $\leq 21.28$  is a predictor of mortality (AUC=0.692; 95% CI 0.546–0.815; sensitivity 49.2%, specificity 94.4%). Gender stratification revealed different threshold values of PWR: for men —  $\leq 19.89$  (AUC=0.605; 95% CI 0.392–0.793, specificity 94.7%, sensitivity 33.3%), for women —  $\leq 30.60$  (AUC=0.743; 95% CI 0.530–0.895; sensitivity 75.0%, specificity 70.6%).

In the presented work, for the first time in the Ukrainian population, gender-specific features of pulmonary embolism were studied. The presence of significant gender differences in the clinical course, risk factors, and prognosis of pulmonary embolism was established. The obtained results substantiate the necessity of considering sex-specific characteristics in risk stratification of patients with pulmonary embolism. Gender dimorphism in the processes of cardiac remodeling after pulmonary embolism was studied and established. It was proven that the platelet-to-white blood cell ratio is an informative marker of severity and prognosis of pulmonary embolism.

*Practical significance of the results.* The dissertation identifies gender-specific features of the clinical course and prognostic factors of pulmonary embolism, which allows improving approaches to risk stratification and management of patients. Independent predictors of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism were identified, on the basis of which a prognostic model and the SBAFS scale for assessing individual mortality risk were developed and validated. A gender-oriented prediction model for women with

pulmonary embolism was proposed, which ensures increased accuracy of risk stratification. Gender-specific features of cardiac remodeling after pulmonary embolism were established, which is important for planning further follow-up of patients. The prognostic significance of the platelet-to-white blood cell ratio (PWR) as an accessible laboratory marker of disease severity and risk of fatal outcome was proven, and its threshold values were determined taking into account gender differences. Implementation of the obtained results into clinical practice contributes to improving the effectiveness of diagnosis, risk stratification, and prognosis of pulmonary embolism.

*Keywords:* pulmonary embolism, gender peculiarities, sex, risk factors, prognosis, heart remodeling, ultrasound, risk stratification, hospital mortality, platelet-to-white blood cell ratio, high-risk pulmonary embolism.

*List of the Applicant's Publications on the Dissertation Topic*

*Scientific works in which the main results of the dissertation are published:*

1. Tseluyko V. Y., Kharchenko L. V. Clinical course features of acute pulmonary embolism in women. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2023. No. 46. P. 33–42.
2. Tseluyko V. Y., Kharchenko L. V. Factors of unfavorable prognosis in women with high-risk acute pulmonary embolism. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2023. Vol. 30, No. 5-6. P. 40–50.
3. Tseluyko V. Y., Yakovleva L. M., Kurinna M. V., Askierov R. N., Kharchenko L. V., Shylo N. G. Risk stratification of unfavorable short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Emergency Medicine*. 2023. Vol. 19, No. 5. P. 361–369.
4. Tseluyko V. Y., Kharchenko L. V., Kurinna M. V. Features of cardiac remodeling in patients with pulmonary embolism depending on gender. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2025. Vol. 32, No. 5. P. 27–38.
5. Tseluyko V. I., Yakovleva L. M., Mishchuk N. E., Kurinna M. V., Kharchenko L. V., Askierov R. N., Shylo N. G. Risk stratification of in-hospital

mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences in Eastern Europe*. 2024. Vol. 34, No. 8. P. 89–95. doi: 10.35988/sm-hs.2024.381.

6. Tseluiko V. Y., Kharchenko L. V. Platelet-to-white blood cell ratio (PWR) as a new prognostic indicator of adverse outcome in pulmonary embolism. *Medicine of Ukraine*. 2026. No. 1 (297). P. 34–40. doi: 10.37987/1997-9894.2026.1(297).357812.

*Published works of an approbatory nature:*

1. Female sex as an additional risk factor for unfavorable outcomes in PE. *XI Bukovinian International Medical Congress (BIMCO 2024)*, April 2–5, 2024, Chernivtsi. Chernivtsi, 2024.

2. Tseluyko V. Y., Kurinna M. V., Yakovleva L. Y., Askierov R. N., Kharchenko L. V., Shylo N. M., Mishchuk N. V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*, Oct 10–12, 2024, Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology, 2024. P. 31.

3. Prognostic value of platelet-to-white blood cell ratio (PWR) in pulmonary embolism. *XXVI National Congress of Cardiologists of Ukraine*, September 23–26, 2025, Kyiv. Kyiv, 2025.

4. Kharchenko L., Tseluyko V. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2026. Vol. 27, Issue Suppl. 1. Art. jeaf367.130. doi: 10.1093/ehjci/jeaf367.130.

*Scientific works that additionally reflect the scientific results of the dissertation:*

1. Tseluyko V. Y., Yakovleva L. M., Mishchuk N. E., Kurinna M. V., Kharchenko L. V. Optimization of risk stratification for unfavorable short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 31, No. 4. P. 61–67. doi: 10.31928/2664-4479-2024.4.6167.

## ЗМІСТ

	с.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	26
ВСТУП .....	29
РОЗДІЛ 1. ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ .....	36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	62
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів .....	62
2.2 Методи дослідження .....	71
2.3 Методи статистичної обробки даних дисертаційного дослідження .....	73
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК .....	75
РОЗДІЛ 4. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО НАЙБЛИЖЧОГО ПРОГНОЗ У ХВОРИХ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ВИСОКОГО РИЗИКУ .....	90
РОЗДІЛ 5. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ .....	107
РОЗДІЛ 6. ПОКАЗНИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ У РОЗГЛЯДІ ВІДНОШЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ ДО ЛЕЙКОЦИТІВ (PWR) .....	122
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	141
ВИСНОВКИ .....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	164
ДОДАТОК А. Список публікацій здобувача за темою дисертації .....	192
ДОДАТОК Б. Відомості про апробацію результатів дисертації .....	194
ДОДАТОК В. Акти впровадження результатів дослідження .....	195

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АГ — артеріальна гіпертензія;  
АТ — артеріальний тиск;  
АВК — антагоністи вітаміну К;  
ВТЕ — венозний тромбоемболізм;  
ВШ — відношення шансів;  
ДІ — довірчий інтервал;  
ДН — дихальна недостатність;  
ЕКГ — електрокардіографія;  
ЕКМО — екстракорпоральна мембранна оксигенація;  
ЕхоКГ — ехокардіографія;  
ГКС — гострий коронарний синдром;  
ІМТ — індекс маси тіла;  
ІО ПП — індекс об'єму правого передсердя;  
ІХС — ішемічна хвороба серця;  
КДО — кінцево-діастолічний об'єм;  
КДР — кінцево-діастолічний розмір;  
КНП — комунальне некомерційне підприємство;  
КСО — кінцево-систолічний об'єм;  
КСР — кінцево-систолічний розмір;  
ЛА — легенева артерія;  
ЛП — ліве передсердя;  
ЛШ — лівий шлуночок;  
МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія;  
НМГ — низькомолекулярні гепарини;  
ПЛА — права легенева артерія;  
ПОАК — прямі оральні антикоагулянти;  
ПП — праве передсердя;  
ПШ — правий шлуночок;

- SAT — систолічний артеріальний тиск;
- CH — серцева недостатність;
- СТЛА — систолічний тиск у легеневій артерії;
- ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії;
- УЗДД — ультразвукове доплер-дослідження;
- ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка;
- ФП — фібриляція передсердь;
- ХХН — хронічна хвороба нирок;
- AUC — Area Under the Curve (площа під ROC-кривою);
- ЕСМО — екстракорпоральна мембранна оксигенація;
- ER — естрогенові рецептори;
- ESC — European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіологів);
- ET-1 — ендотелін-1;
- eNOS — ендотеліальна NO-синтаза;
- NO — оксид азоту;
- NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду);
- PESI — Pulmonary Embolism Severity Index (індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії);
- PWR — Platelet-to-White blood cell Ratio (співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів);
- ROC analysis — Receiver Operating Characteristic analysis;
- SBAFS — Scale (SpO<sub>2</sub>, bifurcation of pulmonary artery, systolic blood pressure, sex, left ventricular ejection fraction), шкала ризику (сатурація кисню, біфуркація легеневої артерії, систолічний артеріальний тиск, стать, фракція викиду лівого шлуночка);
- SpO<sub>2</sub> — сатурація;
- sPESI — simplified Pulmonary Embolism Severity Index (спрощений індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії);

TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систоличне зміщення площини кільця тристулкового клапана).

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це третє за частотою захворювання серцево-судинної системи, із загальною щорічною захворюваністю 1-2 випадки на 1000 осіб, а у хворих старше 75 років цей показник доходить до 1 на 100 осіб. В останні роки відзначається зростання частоти розвитку ТЕЛА, що пов'язано з поширеністю тромботичного ураження вен внаслідок загального старіння населення, зі збільшенням онкологічних захворювань, все частішим виникненням спадкових і набутих порушень системи гемостазу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів, зростанням травматизму, тощо. Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, діагностика та лікування ТЕЛА залишаються одними із найважчих проблем. Це зумовлено варіабельністю клінічної симптоматики захворювання, що ускладнює своєчасну діагностику та лікування і високою летальністю, яка за літературними джерелами становить до 40 % і вище для пацієнтів без патогенетичної терапії та досягає 70 % для ТЕЛА високого ризику.

На даний час окреслено перелік факторів ризику виникнення ТЕЛА, що постійно поповнюється в результаті отримання нових даних. Щодо гендерних особливостей, у факторах ризику виникнення венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у жінок репродуктивного віку виділяють застосування пероральних контрацептивів, вагітність, особливо третій триместр та післяпологовий період. У жінок постменопаузального віку дані щодо провокуючих факторів різняться: є повідомлення, що застосування гормонозамісної терапії (деяких препаратів) може певним чином впливати на ризик виникнення ВТЕ, але дане питання ще недостатньо вивчено.

Наведені факти визначають необхідність аналізу існуючих у реальній клінічній практиці підходів до ведення пацієнтів зі ТЕЛА для подальшої оцінки факторів ризику, клініко-анамнестичного перебігу та прогнозу захворювання в залежності від гендерних особливостей.

**Мета дослідження** - підвищення ефективності ведення пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на підставі вивчення гендерних особливостей клініко-анамнестичного перебігу, інструментальних та лабораторних показників, опрацювання шкал ризику ускладнень в госпітальний та відтермінований період у жінок з ТЕЛА.

Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети передбачалось вирішити такі **завдання**:

1. Визначити особливості клінічного перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії в залежності від статі пацієнтів.
2. Визначити фактори ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії в залежності від статі.
3. Визначити гендерні особливості ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді, в динаміці річного спостереження після епізоду гострої ТЕЛА.
4. Оцінити прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як предиктора несприятливого перебігу (летальності) у віддаленому періоді для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії протягом року після виписки зі стаціонару з визначенням гендерних особливостей його клінічної інтерпретації.

**Об'єкт дослідження.** Пацієнти з тромбоемболією легеневої артерії різної статі.

**Предмет дослідження.** Гендерні особливості клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників, а також їх вплив на перебіг, ремоделювання серця та прогноз у пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнез захворювання і життя, оцінка факторів ризику тромбоемболії легеневої артерії, а також визначення ступеня ризику ранньої летальності з урахуванням гендерних особливостей); фізикальні (проведення загальноклінічного обстеження пацієнтів включаючи огляд, пальпацію, перкусію, аускульту, а

також вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та сатурації кисню), лабораторні (проведення клінічного аналізу крові з визначенням співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів, а також біохімічного аналізу крові з оцінкою функції нирок (креатинін, сечовина) та печінки (білірубін, АЛТ, АСТ), показників ліпідного обміну та електролітів, досліджувалися маркери пошкодження міокарда (тропонін I), тромбоемболії та фібринолізу (D-димер), а також рівень NT-proBNP), інструментальні (електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, а також проведення спекл-трекінг ехокардіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з ангиографією легеневих артерій, повне дуплексне ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок); статистичний метод із використанням сучасних пакетів прикладних програм.

#### **Наукова новизна отриманих результатів:**

1. Вперше в Україні проведено комплексне обстеження хворих із тромбоемболією легеневої артерії з урахуванням гендерних особливостей, що дозволило розширити сучасні уявлення про вплив статі на клінічний перебіг, фактори ризику, прогноз та результати захворювання.

2. Вперше визначено незалежні предиктори госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, на основі яких розроблено і валідовано математичну модель прогнозування, а також запропоновано шкалу SBAFS та визначено її граничні значення ( $\geq 2$  балів), асоційовані з додатковим ризиком летального наслідку. Розроблено гендер-орієнтовану прогностичну модель для пацієток із ТЕЛА, що дозволяє підвищити точність прогнозування госпітальної летальності.

3. Вперше встановлено гендерні особливості структурно-функціонального ремоделювання серця після перенесеної ТЕЛА за результатами річного спостереження. Визначено гендерно-специфічні фактори, асоційовані з несприятливим ремоделюванням серця після ТЕЛА.

4. Вперше встановлено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів у пацієнтів із ТЕЛА та визначено його порогові

значення, пов'язані з несприятливим перебігом захворювання з урахуванням гендерних особливостей ( $\leq 21,28$  для загальної групи,  $\leq 19,89$  — для чоловіків та  $\leq 30,60$  — для жінок).

**Практичне значення результатів дослідження.** Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для удосконалення підходів до оцінки стану пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії. Встановлені гендерні особливості клінічного перебігу, фактори ризику та прогнозу захворювання дозволяють підвищити точність стратифікації ризику та індивідуалізувати оцінку перебігу патології. Визначення незалежних предикторів госпітальної летальності стало основою для розробки та впровадження прогностичної моделі і шкали SBAFS, застосування яких забезпечує більш точну ідентифікацію пацієнтів із підвищеним ризиком несприятливого перебігу. Запропонований гендер-орієнтований підхід до прогнозування, зокрема використання окремої моделі для жінок, підвищує точність оцінки ризику та дозволяє враховувати особливості перебігу захворювання залежно від статі. Встановлені гендерні особливості ремоделювання серця після перенесеної ТЕЛА мають значення для динамічного спостереження пацієнтів та оцінки відновлення структурно-функціонального стану серця. Доведена інформативність співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів як доступного лабораторного показника дозволяє використовувати його для оцінки тяжкості стану та прогнозування перебігу ТЕЛА у пацієнтів. Визначені порогові значення цього показника з урахуванням гендерних відмінностей підвищують точність прогнозування летального наслідку. Впровадження отриманих результатів у клінічну практику сприяє покращенню діагностичних підходів, стратифікації ризику та прогнозування перебігу тромбоемболії легеневої артерії.

**Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес.** Отримані в ході дисертаційного дослідження результати впроваджено в клінічну практику наступних лікувальних установ: Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради

“Центр серцево-судинних та цереброваскулярних патологій”, Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону, комунальному підприємстві “Хмельницька міська лікарня” Хмельницької обласної ради. Теоретичні та практичні положення дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та кафедри військової терапії Української військово-медичної академії. Впровадження результатів дослідження у клінічну практику та освітній процес підтверджується відповідною офіційною документацією.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача. Усі положення та результати, представлені до захисту, отримані автором особисто. Концепція дослідження розроблена у співпраці з науковим керівником, спільно визначено мету та сформульовано основні завдання роботи. Автором проведено вичерпний аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових джерел, що дозволило обґрунтувати актуальність та наукову новизну обраної проблематики. Здобувачем особисто виконано роботу з архівними матеріалами, проведено цілеспрямований відбір пацієнтів, розроблена структура електронної бази даних, систематизація ретроспективної та проспективної інформації. Проведено статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів із подальшим їх узагальненням. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. Підготовка тексту дисертації та оформлення роботи згідно з чинними вимогами здійснені здобувачем самостійно. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, внесок автора є визначальним і полягає у формуванні бази хворих, проведенні статистичного аналізу та підготовці рукописів до друку. Концепція та дизайн дослідження розроблялися спільно з науковим керівником. При виконанні роботи автором не використовувалися ідеї чи розробки інших співавторів без відповідного посилання, конфлікт інтересів відсутній.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати

дисертаційної роботи були представлені на наступних наукових конгресах та конференціях:

1. Гендерні особливості у хворих на ТЕЛА. *XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022, м. Київ. Усна доповідь.*
2. Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. *XXIV Національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.*
3. Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. *XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м. Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.*
4. Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.*
5. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. *XXVI Національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Публікація тез, конкурс молодих вчених, усна доповідь.*
6. L. Kharchenko, V. Tseluyko. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism . *EACVI 2025 Congress. Vienna, Austria, 11 Dec - 13 Dec 2025. Публікація тез, стендова доповідь.*
7. Гендерні відмінності ремоделювання серця через рік після тромбоемболії легеневої артерії. *XVI Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності: «Стандарти і новітні досягнення у лікуванні серцевої недостатності», 15-16 квітня 2026, м. Київ. Конкурс молодих вчених, усна доповідь.*

**Публікації.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті у вітчизняних фахових наукових виданнях, що

індексуються в наукометричній базі Scopus, та 4 тез доповідей у матеріалах наукових конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках машинописного тексту, містить 27 таблиць та 12 рисунків. Робота структурно включає анотацію, вступ, шість основних розділів, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Перелік використаної літератури налічує 222 джерела, а саме 5 кирилицею і 217 латиницею.

## РОЗДІЛ 1. ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) у всьому світі посідає друге місце серед причин раптової смерті, після зупинки кровообігу внаслідок серцевих захворювань, та третє за частотою смерті населення від серцево-судинних захворювань після інфаркту міокарда (ішемічної хвороби серця) та інсульту [1,2,3,4].

Вона є причиною понад 3 мільйонів випадків смертей на рік у світі [5]. У Європі ТЕЛА є безпосередньою причиною загибелі одного із 1500 жителів [6,7], а рівень захворюваності становить 1,0-0,5% на 1000 населення на рік. Щорічно у США, за даними різних авторів, помирає 50000-100000 пацієнтів, що становить 10-20% від загальної кількості хворих, що переносять ТЕЛА [8, 22]. У Франції щорічно реєструється понад 100000 випадків ТЕЛА, в Англії – 65000 госпіталізованих пацієнтів, в Італії – 60000 випадків ТЕЛА [9,10, 11]. В Україні ТЕЛА ускладнює 0,1-0,3% хірургічних оперативних втручань і діагностується у 12% усіх випадків аутопсій, а у хворих похилого віку через серцево-судинні захворювання – більш ніж у 20% випадків [12]. Летальність серед хворих, які не отримували антитромботичну терапію 30-40%; при масивних ТЕЛА – понад 70% навіть у разі адекватної терапії. ТЕЛА – досить складна для діагностики патологія, за життя пацієнтів вона діагностується лише у 25% випадків; 18% летальності посідає хірургічну патологію, 82% – на терапевтичну. Однак оцінка точного рівня випадків смертності від ТЕЛА може бути складною, оскільки вважається, що багато пацієнтів, які перенесли раптову серцеву смерть, мали асоційовану тромбоемболічну подію, таку як тромбоемболія легеневої артерії [13]. Дані про зв'язок статі з ТЕЛА відрізняються, проте аналіз національної бази даних США виявив, що у чоловіків смертність на 20-30% вища, ніж у жінок [8]. Захворюваність на венозну тромбоемболію серед літніх людей вище у чоловіків, але у пацієнтів молодше 55 років — вище у жінок [14, 15].

Вивчення тромбоемболії легеневої артерії почалося близько 300 років тому, коли Д. Б. Морганьї (1682-1771) вперше припустив взаємозв'язок легеневої патології з наявністю ураження вен нижніх кінцівок. Пізніше Р. Лаенек (1781-1826) вперше описав геморагічний інфаркт легені, ймовірно обумовленої ТЕЛА та назвав його «легеневою апоплексією». Першим, хто чітко зазначив зв'язок такої апоплексії з ТЕЛА, був видатний німецький патолог Р. Вірхів. Ним описана патофізіологія венозного тромбозу, відома як триада Вірхова, яка включає стаз, пошкодження ендотелію та гіперкоагуляцію [16]. Він дав цьому явищу назву та експериментально довів, що тромби у венах нижніх кінцівок є основною причиною ТЕЛА [17]. Усі дослідники відзначали складність верифікації цієї патології у хворих різного профілю. Діагностика ТЕЛА тривалий час залишалася долею патологоанатомів.

Складність своєчасної діагностики пов'язана насамперед із недостатньою настороженістю лікарів щодо розвитку ТЕЛА у хворих із факторами ризику даного захворювання, які зустрічаються у 80% випадків [18]. Згідно з американськими даними, розрахункова частота захворюваності в групі ризику, з поправкою на вік і стать, вища у чоловіків (130 випадків на 100000 суб'єктів), ніж у жінок (110 на 100000 суб'єктів). Загальний рівень захворюваності у жінок дещо вищий, ніж у чоловіків того ж віку, оскільки обидві групи піддаються впливу різних зовнішніх факторів ризику. Фактично, у жінок в молодших популяціях частіше трапляються тромбоемболічні події, пов'язані з гормональними коливаннями, які змінюють співвідношення між естрогеном і прогестероном, як це відбувається під час вагітності та післяпологового періоду [19]. З іншого боку, якщо ми розглядаємо дві гендерні групи після вікового порогу 45 років, частота тромбоемболічних подій, виявляється, вища у чоловіків. Причини цього явища в даний час науковою літературою не вивчені до кінця. У сукупності спостереження останніх років показують, що можливість виникнення будь-якого тромбоемболічного явища є постійним і незначним явищем протягом життя, і що цей ризик залишається постійним як для чоловіків, так і для жінок, хоча

літературні джерела погоджуються, що чоловіки мають вищий ризик ВТЕ, ніж у жінок.

Тромбоз виникає внаслідок взаємодії трьох факторів: пошкодження ендотелію, венозного стазу та гіперкоагуляції. Немає жодного тромботичного стану без цих факторів ризику, які впливають на різні рівні тріади та мають різну прогностичну цінність залежно від того, як вони розглядаються. Фактори ризику ВТЕ можна розділити на слабкі, середні та сильні [20, 21, 22]. Слабкими факторами ризику (*відношення шансів (ВШ) > 2*) є похилий вік, ожиріння, іммобілізація в ліжку більше трьох днів, нещодавня лапароскопічна операція та вагітність. Проміжні фактори ризику (*ВШ 2-9*) включають наявність активного новоутворення, застосування хіміотерапії, хронічну серцеву та дихальну недостатність, тромбофілію, попередню венозну тромбоемболію, використання естрогенів-прогестеронів, післяпологовий період. Сильними факторами ризику (*ВШ > 10*) є великі загальні операції (ортопедичні, онкологічні, нейрохірургічні та великі травми), фібриляція передсердь тощо [23,24,25].

Численні дослідження показали, що жінки з ТЕЛА частіше мають діагноз ревматологічних розладів (6,1% жінок проти 3,3% чоловіків;  $p < 0,01$ ) порівняно з чоловіками [84, 85]. Зокрема, виявлено, що системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит (РА) є значущими факторами ризику розвитку ТЕЛА після поправки на вік, стать та інші супутні захворювання. У великому загальнонаціональному дослідженні 23,7 мільйонів осіб з Китаю - 29238 осіб мали ревматоїдний артрит (РА), переважна більшість з яких були жінками (77%), і ризик розвитку ТЕЛА був більш ніж удвічі вищий у тих, хто страждав на РА, порівняно з тими, хто їм не хворів [86]. Однак серед пацієнтів з РА не виявлено статевих відмінностей у частоті ТЕЛА [86]. Також було встановлено, що серцева недостатність є важливим фактором ризику ТЕЛА у жінок [87,88], хоча чоловіки з серцевою недостатністю та ТЕЛА частіше страждають від внутрішньолікарняної смертності під час госпіталізації в порівнянні з жінками з серцевою недостатністю та ТЕЛА [87]. Серед інших факторів ризику

нешодавня операція в анамнезі, іммобілізація [19, 89, 90] і травма також були суттєво пов'язані з розвитком ТЕЛА і більш поширені у жінок порівняно з чоловіками (38,4% жінок проти 29,5% чоловіків,  $p = 0,026$ ) [91]. Примітно, що в обох порівняльних дослідженнях, які оцінювали ВТЕ та тотальне ендопротезування суглобів, було виявлено, що жіноча стать є значущим незалежним фактором ризику ТЕЛА для тотального ендопротезування колінного та кульшового суглобів [92, 93]. Інші відповідні характеристики включають більш високу поширеність деменції серед жінок з ТЕЛА [84]. Це узгоджується з іншими дослідженнями, які повідомляють про відносно підвищену частоту ТЕЛА серед літніх жінок порівняно з чоловіками того ж віку.

Середній вік хворих на гостру ТЕЛА становить 62 роки, тоді як фактором ризику в загальноприйнятих оціночних шкалах клінічної ймовірності ТЕЛА вказується вік хворих понад 65 років. В осіб старше 80 років частота ТЕЛА у 8 разів більша, ніж у пацієнтів молодше 50 років [26, 27, 28].

До 70 років спостерігалася гендерна різниця на користь чоловіків, а не жінок, що пов'язано з внутрішнім ризиком ВТЕ (без урахування можливих зовнішніх чи провокуючих факторів). З іншого боку, більш висока частота ВТЕ, що спостерігається у жінок у фертильному віці, багато в чому обумовлена транзиторними або загальними явищами, обмеженими за часом, такими як вагітність та післяпологовий період, використання естроген-прогестинових препаратів, що використовуються з метою контрацепції або як терапії для профілактики інших захворювань статевих органів, які поширені у дітородному віці [29]. Імовірність виникнення тромбоемболічної події значно вища у вагітних жінок, ніж у невагітних, через явища, що регулюють імплантацію трофобласту в матку, а потім і тих, що регулюють відшарування плаценти. Ризик ТЕЛА у п'ять разів вищий у післяпологовому періоді, коли у третьому триместрі вагітності спостерігаються серйозні порушення згортання крові, зокрема збільшення факторів згортання та зниження природних

антикоагулянтів, які зберігаються після пологів [30]. Естроген-прогестинові фактори, а також вагітність і післяпологовий період чинять синергічний вплив у поєднанні з набутими та спадковими формами тромбофілії, зокрема дефіцитом антитромбіну III, протеїнів C і S, хоча зазначені порушення трапляються відносно рідко [31], вроджені дефекти антитромбіну, протеїну C та протеїну S разом відповідальні за приблизно одну п'яту тромботичних епізодів у молодих людей віком до 50 років. Lian T.Y. та співавт. встановлено, що чоловіча стать є важливим незалежним предиктором вродженої тромбофілії у пацієнтів з ТЕЛА [94], також це було узгоджено з усіма групами спадкових тромботичних розладів, включаючи дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S, дефіцит антитромбіну 3, аномальний вовчаковий антикоагулянт, антифосфоліпідний синдром, фактор V Лейдена та гіпергомоцистеїнемії [95]. Також варто зазначити, що через генетичний феномен неповної пенетрантності цих дефектів не у всіх дефіцитних людей розвивається тромбоз. У суб'єкта з відсутністю дефіциту протеїнів C та S більш високі концентрації протеїну C та протеїну S спостерігалися у чоловіків, ніж у жінок, але якісно у жінок середня активність протеїну C та протеїну S збільшується з віком. У чоловіків було зазначено, що середні рівні протеїну C збільшуються до 50 років і згодом мають тенденцію до зниження, тоді як рівні протеїну S знижуються після 50 років. Рівні антитромбіну III, з іншого боку, залишаються стабільними з часом у жінок, натомість вони мають тенденцію до значного зниження після 50 років у чоловіків [31]. Абсолютний ризик тромбозу високий та значно зростає у післяпологовий період порівняно з попереднім періодом [32]. Більшість досліджень [33,34,35,36] сходяться на думці, що молоді та фертильні жінки більш схильні до ризику тромбоемболічних подій, і навпаки вважають що чоловіки старше 50 років більш схильні до тромбоемболічного ризику в порівнянні з жінками, хоча після 70 років захворюваність збільшується однаково в обох гендерів, і, за даними деяких досліджень, захворюваність у жінок може бути вищою, ніж у чоловіків [33,36]. Однак даних, доступних для людей похилого віку, недостатньо, і лише нещодавно, у

дослідженні датської загальнонаціональної когорти, яке також розглядало ризик смерті, пов'язаний з тромбоемболічними подіями, частота першого епізоду ВТЕ була трохи вищою у жінок, ніж у чоловіків [33]. Таким чином, на підставі цих даних можна зробити висновок про наявність у жінок своєрідного ефекту «наздоганяючого» розвитку, який, ймовірно, пояснюється супутніми ризиками (наприклад, смертю від інших причин у чоловіків або коротшою тривалістю життя у чоловіків, ніж у жінок).

Тромбоемболія легеневої артерії є першим проявом ВТЕ та найчастіше зустрічається у жінок, тоді як тромбоз глибоких вен переважає у чоловіків. Оскільки різниця значніша при розгляді осіб з ідіопатичним ВТЕ, впливає, що у жінок немає зовнішніх факторів ризику, специфічних для жіночої статі, але це явище пов'язане із самою жіночою статтю. На жаль, навіть це немає правильного і переконливого пояснення. Тому слід пам'ятати, що відносно ТЕЛА діагноз необхідно брати до уваги навіть без клінічних ознак тромбозу периферичних вен, приділяючи більше уваги жінкам.

ТЕЛА – це захворювання, що має складний та багатофакторний генез, оскільки воно виникає через взаємодію набутих та спадкових факторів, які дозволяють встановити протромботичний стан в організмі [37, 38]. Фактори навколишнього середовища та набуті фактори відіграють визначальну роль у захворюваності на ВТЕ у представників двох різних статей [38]. Наявність хронічних захворювань, новоутворень, інвалідності, тощо, а також різний спосіб життя можуть сприяти різній захворюваності на ВТЕ, яка існує між чоловіками та жінками [39,40,41,42]. Що стосується іммобілізації та всіх станів, пов'язаних з нею, Хейт та ін [43] підрахували, що ВТЕ дуже поширена у чоловіків, виявляючись в основному як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, у той час як, навпаки, подальше дослідження не показало жодної різниці між двома статями [38]. Наступне дослідження [44] вивчало зв'язок між курінням сигарет та ВТЕ у молодих чоловіків та жінок, намагаючись продемонструвати позитивний зв'язок між курінням та тромбоемболічними подіями у цих пацієнтів. Хоча було виявлено синергічний зв'язок між курінням

та ВТЕ у чоловіків і жінок середнього віку, було також відзначено, що у жінок цей зв'язок був дійсним для всіх доз тютюну, тоді як у чоловіків зв'язок був значним лише для споживання високих доз тютюну. Було показано, що у затятих курців ризик тромбоемболії легеневої артерії вищий, ніж у чоловіків із помірним вживанням тютюну, хоча скорочення вживання цигарок не було ефективним для зниження ризику ВТЕ у цієї категорії суб'єктів. Кілька досліджень виявили, що чоловіки з ТЕЛА частіше курять і мають супутнє хронічне обструктивне захворювання легень [14, 45, 46], цей висновок, ймовірно, відображає гендерну модель поведінки, оскільки чоловіки частіше курять, ніж жінки в загальній популяції [47].

Добре відомо, що існують очевидні фізичні відмінності між чоловіками та жінками, особливо щодо антропометричного компонента (зріст та вага) та складу тіла, включаючи розподіл жиру у різних частинах тіла. Чоловіки в середньому вищі за жінок. Більший зріст було визначено як фактор ризику ВТЕ як у чоловіків, так і у жінок [48]. Крім того, малорухливий спосіб життя і всі стани, які викликають венозний застій, вважаються елементами, які збільшують ризик у людей високого зросту [31,49]. Однак, розглядаючи лише зріст як важливий фактор у детермінізмі тромбоемболічних явищ, повного пояснення будь-яких гендерних відмінностей не отримано. Необхідні подальші дослідження для вивчення того, як різні антропометричні параметри, такі як зріст, ожиріння, кількість та різний розподіл вісцерального жиру в паренхімі печінки, поєднуються один з одним і можуть викликати зміни в метаболізмі організму і, отже, сприяти запальному стану, який завжди супроводжується гемокоагуляційними явищами і, зрештою, збільшенням тромбоемболічного ризику. Абдомінальне ожиріння, яке завжди вважалося фактором ризику серцево-судинних захворювань як у чоловіків, так і у жінок, викликає підвищений ризик тромбозу, в декілька разів більше, ніж у худих людей, оскільки абдомінальний жир пов'язаний з більшим утворенням тромбіну і, отже, більшою протромботичною активністю [50]. Зазначається [31,51], що метаболічний синдром супроводжується вищим ризиком

ідіопатичної ВТЕ, особливо у чоловіків, ніж у жінок, саме тому, що абдомінальне ожиріння легше засвоюється у чоловічої статі, ніж у жіночої. Високий індекс маси тіла та ожиріння з цієї причини тепер вважаються консолідованими факторами ризику ВТЕ [52]. Збільшення загального жиру в організмі та кількості вісцерального жиру часто призводить до підвищення рівня прокоагулянтних факторів [50, 53]. Запалення та порушення метаболізму, а також висока концентрація факторів згортання, що переплітаються один з одним, відіграють ключову роль у патогенезі ВТЕ [54]. Хоча механізми, за допомогою яких запалення пов'язане із системною тромбоемболією, ще не з'ясовано, хронічний запальний стан лежить в основі будь-яких клінічних міркувань у всіх пацієнтів з високим ризиком ВТЕ. Крім того, було виявлено, що разом із підвищеними концентраціями тригліцеридів у печінці спостерігається підвищення фактора згортання крові IX [55]. В іншому дослідженні поширеність ВТЕ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки була приблизно втричі вищою, ніж у контрольній групі [55, 56], і жінки, були менш схильні до тромбоемболічних подій, оскільки, на відміну від чоловіків, у них більш висока загальна концентрація жиру в організмі, але частка вісцерального та печінкового жиру нижча, ніж у чоловіків [57].

Виходячи з вищесказаного можна зробити висновок, що чоловіки мають більше факторів ризику розвитку ВТЕ, ніж жінки, але необхідно виділити набуті схильності до тромбозу та репродуктивні фактори у жінок. Для жіночої статі слід назвати такі фактори ризику, як використання оральних контрацептивів, необхідність гормональної терапії та терапії селективним модулятором естрогенових рецепторів, вагітність та післяпологовий період. Наприклад, використання ін'єкційного депо-медроксипрогестерону ацетату для контрацепції було пов'язане з трикратним збільшенням ризику венозної тромбоемболії, тоді як альтернатива розміщення внутрішньоматкової спіралі на основі левоноргестрелу не несе жодного ризику. Гормональна терапія значно збільшує ризик ВТЕ, хоча він варіюється залежно від типу

використовуваного естрогену та шляхів введення, починаючи від високого ризику при системному введенні до незначного або нульового ризику при трансдермальній терапії [58]. Загальна захворюваність на ВТЕ, пов'язану з вагітністю, становить близько 200 на 100000 жінок. Порівняно з невагітними жінками дітородного віку ризик ВТЕ збільшується щонайменше вчетверо. Ризик ВТЕ у післяпологовий період у п'ять разів перевищує ризик тромбоемболічних подій під час вагітності. Наявність попередньої події тромбозу поверхневих вен є незалежним фактором ризику ВТЕ як під час вагітності, так і у післяпологовий період [59].

Також відомо, що венозна тромбоемболія пов'язана з певною генетичною схильністю. Основні спадкові фактори схильності до ВТЕ можуть бути обумовлені значною мірою факторами, що залежать від генетичних характеристик, та факторами, що залежать від концентрації рівнів статевих гормонів [60]. Найбільш поширеними генетичними змінами в генезі тромбоемболії є мутації, що торкаються факторів, які регулюють каскад згортання крові. Мутація гена V фактора Лейдена, виражена як у гомозиготній, так і в гетерозиготній формі, мутація в гені протромбіну, генетично обумовлений дефіцит протеїну C і протеїну S, а також мутація, що зачіпає ген, що кодує антитромбін III, є визнаними детермінантами ВТЕ [61, 62]. Було зазначено, що всі групи крові, крім O групи, також мають певну схильність до ВТЕ. Однак, незважаючи на всі ці докази, зрозуміло що неможливо з цих мутацій вивести гендерні відмінності в ризику більшої тяжкості ВТЕ [63]. На відміну від цих мутацій, була висунута гіпотеза, що мутації в генах, що кодують фактори згортання крові VIII і IX, пов'язані з підвищеним ризиком ВТЕ та при їх високому рівні, можуть призвести до змін, специфічних для статі, оскільки місце мутації знаходиться на X-хромосомі. Однак на практиці, дослідження, отримані на великій серії пацієнтів, які спостерігаються на предмет тромбоемболічного ризику, не дали корисних пояснень різної схильності до ВТЕ у двох статей [34,64,65]. Мутація нормальної гаплогрупи чоловічої статевої хромосоми Y також була поставлена під сумнів, але навіть

у цьому випадку вважається малоймовірним, що ця мутація може бути основою різниці в ризику утворення нової ВТЕ або рецидивної ТЕЛА між жінками та чоловіками [34, 66].

Статеві гормони також приписувалися підвищенню ризику ВТЕ, хоча наявні в літературі дані нечисленні та суперечливі. Тому може здатися, що між двома статями немає жодного зв'язку між рівнями естрогену та тестостерону та ризиком ВТЕ [67]. Був лише зв'язок між статевими гормонами у вагітних жінок та ризиком ВТЕ протягом дев'яти місяців гестації. Фактично, з прогресуванням вагітності, паралельно з рівнями естрогену та прогестину, концентрації факторів згортання мають тенденцію до підвищення, а разом із ними і ризик ВТЕ [68]. Інша ситуація, зовсім відмінна від фізіологічної вагітності, у якій статеві гормони грають протромботичну роль - це патологічна ситуація синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). У кількох дослідженнях було зазначено, що надлишок андрогенів, характерний для цієї патології, специфічної для статі, пов'язані з вищими концентраціями прокоагулянтних і прозапальних чинників [69]. Зважаючи на дані щодо жінок поза вагітністю та СПКЯ, мало що відомо про значущість ролі, яку відіграють рівні статевих гормонів у визначенні ризику ВТЕ. З наявних даних можна зробити висновок, що існує помірно підвищений ризик ВТЕ у всіх жінок з вищим рівнем естрогену та у всіх випадках гіперандрогенії, виявлених у молодих жінок. Гіперандрогенія, мабуть, є важливим ендокринним розладом, також враховуючи добре продемонстрований ризик серйозних тромбоемболічних подій у чоловіків, хоча вищі рівні тестостерону не є єдиними факторами, що сприяють вищому ризику ВТЕ у чоловіків.

Також хотілось би зазначити статеві відмінності у функції ендотелію. Ендотелій відіграє фундаментальну роль у біологічних процесах, які гарантують фізіологічну цілісність судини, синтезуючи численні речовини, здатні модулювати тонус судин, запальну та імунну системи, а також функцію тромбоцитів [70]. Здоровий ендотелій характеризується відповідним вивільненням оксиду азоту (NO) судинними ендотеліальними клітинами у

відповідь на вазодилатуючий стимул. Повідомлялося про гендерні відмінності у регуляції ендотеліальної функції при вивільненні NO [71]. Ці відмінності в основному полягають у функціонуванні внутрішньоклітинних систем передачі сигналу ангіотензину та ендотеліну-1 (ET-1) [71, 72]. Ці механізми, які сприяють статевим відмінностям в ендотеліальній функції у здорових молодих жінок та чоловіків, можуть пояснити, чому жінки захищені у пременопаузі, тоді як чоловіки мають більш високий ризик серцево-судинних подій вже у молодому віці [73]. Статеві гормони впливають на ендотеліальну функцію. У жінок естрогенові рецептори (ER), будучи активованими, сприяють вивільненню NO шляхом ендотеліальної активації NO-синтази (eNOS), тоді як взаємодія рецепторів андрогенів може викликати ендотеліальне вивільнення NO. У чоловіків андрогени можуть спричиняти підвищення артеріального тиску за допомогою механізмів, що включають активні форми кисню (ROS) [73]. Однак андрогени також відіграють кардіопротекторну роль у чоловіків шляхом прямого перетворення на естроген або впливу на нього. Існують також відмінності, пов'язані зі статтю, як зв'язані з ендотеліальною сигнальною трансдукцією, опосередкованою статевими гормонами, наприклад, що стосуються функції ренін-ангіотензинової системи та ET-1 [73]. Старіння та супутнє зниження рівня статевих гормонів сприяють втраті серцево-судинного захисту у жінок у порівнянні з чоловіками того ж віку після менопаузи [74, 75, 76]. Загалом гендерні відмінності в механічному контролі та підтримці ендотеліальної функції відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, і тому виявлення гендерно-специфічних елементів для лікування або профілактики цих станів має важливе значення для більшого стримування захворюваності та смертності обох гендерів на кожному етапі життя.

Статеві відмінності в проявах серцево-судинних захворювань (ССЗ) добре відомі [77, 78, 79]. Так, наприклад, визнається, що у жінок з гострим коронарним синдромом (ГКС) часто спостерігаються нетипові прояви, такі як біль в епігастрії, симптоми, схожі на розлад травлення, або ізольована задишка

[80,81,82,83], а оцінка жінок із симптомами, що вказують на ІХС, затруднена визначенням «типової» стенокардії, отриманим із досліджень, в яких це було більш характерно для чоловічої статі [19, 83]. Наявні ж на даний момент дані про статеві відмінності та клінічні прояви при тромбоемболії легеневої артерії є обмеженими та суперечливими.

Клінічні ознаки та симптоми ТЕЛА неспецифічні. У більшості випадків ТЕЛА підозрюють у пацієнтів із задишкою, болем у грудях, передсинкопе, синкопе або кровохарканням [20, 23, 96]. Гемодинамічна нестабільність є рідкісною, але важливою формою клінічної картини, оскільки вона вказує на центральну або поширену ТЕЛА з різко зниженим гемодинамічним резервом. Може виникнути синкопе, що асоціюється з більшою поширеністю гемодинамічної нестабільності та дисфункції ПШ [20, 23, 97]. І навпаки, згідно з результатами досліджень, гостра ТЕЛА може бути частою знахідкою у пацієнтів із синкопе (17%), навіть за наявності альтернативного пояснення [98]. Задишка може бути гострою та тяжкою при центральній ТЕЛА, при невеликій периферичній ТЕЛА вона часто легка і може бути тимчасовою. У пацієнтів із наявною серцевою недостатністю або захворюванням легень посилення задишки може бути єдиним симптомом, що вказує на ТЕЛА. Біль у грудній клітці є частим симптомом тромбоемболії легеневої артерії і зазвичай спричинений подразненням плеври через дистальну емболію, що спричиняє інфаркт легені [100, 101]. При центральній ТЕЛА біль у грудній клітці може мати характер типової стенокардії, можливо, відображаючи ішемію ПШ, і потребує диференціальної діагностики від гострого коронарного синдрому або розшарування аорти. Також у деяких випадках ТЕЛА може протікати безсимптомно або виявлятися випадково під час діагностики іншого захворювання.

Основні клінічні прояви ТЕЛА можна поділити на декілька синдромів:

1. Больовий синдром, який включає біль у грудній клітині, що посилюється під час глибокого вдиху, покашлювання у хворих при ускладненні інфаркт-пневмонією із запаленням плеври. Біль може ірадіювати в

міжлопатковий простір під час гострого розширення легеневої артерії, подразнень нервових закінчень у перикарді.

2. Синдром гострої дихальної недостатності - раптове виникнення експіраторної задишки, ціанозу, бронхоспазму. Задишка виникає в результаті подразнення дихального центру у відповідь на гіпоксію, гіперкапнію та легеневу гіпертензію. При масивній ТЕЛА може виникати ціаноз обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Раптово виниклий ціаноз у поєднанні з задишкою, тахікардією та болем в грудній клітці є найбільш характерною ознакою ТЕЛА.

3. Синдром гострої судинної недостатності - виникає при рефлекторному падінні АТ у великому колі кровообігу та зменшенні надходження крові в лівий шлуночок, що зумовлено різким підвищенням тиску в малому колі кровообігу.

4. Синдром гострої правошлуночкової недостатності: розвиток гострого легеневого серця внаслідок рефлекторного спазму судин легень і різкого підвищення діастолічного тиску, перенапруги та зниження скоротливої здатності правого шлуночка. До його клінічних ознак відноситься епігастральна пульсація, зміщення границь відносної тупості серця вправо, набухання шийних вен, позитивний венозний пульс. Інколи вислуховується діастолічний шум Грехема-Стілла, зумовлений розширенням кільця легеневої артерії, та регургітацією крові з легеневої артерії у правий шлуночок. Гостра лівошлуночкова недостатність може розвиватися при зміщенні міжшлуночкової перетинки в порожнину лівого шлуночка за рахунок дилатації правого шлуночка.

5. Синдром гострого порушення ритму серця: синусова тахікардія, екстрасистолії, фібриляція передсердь, блокади правої ніжки пучка Гіса, що розвиваються внаслідок гіпоксії міокарда та перевантаженням правого шлуночка.

6. Синдром гострої коронарної недостатності - зумовлений невідповідністю між кровопостачанням і метаболічною потребою міокарда

шлуночків, артеріальною гіпоксемією, зниженням АТ. На електрокардіограмі виникає депресія сегменту ST та інверсія зубця T - субендокардіальна ішемія.

7. Церебральний синдром включає психомоторне збудження, менінгіальні симптоми, судоми, інколи кому внаслідок гіпоксії мозку, енцефалопатії та набряку мозку.

8. Абдомінальний синдром характеризується болем у ділянці печінки, нудотою, блювотою, метеоризмом.

9. Лихоманковий синдром включає підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, інколи – фебрильних, тривалістю до 12 днів.

10. Імунологічний синдром, що проявляється уртикарподібними висипками на шкірі, пульмонітом, рецидивуючим плевритом, еозинофілією, появою в крові циркулюючих імунних комплексів спостерігається протягом 2-3 тижнів [99].

Вивчаючи статеві відмінності в проявах ТЕЛА можна зазначити, що пацієнти обох гендерів із гострою ТЕЛА найчастіше мають задишку (56–89% пацієнтів), хоча жінки дещо частіше повідомляють про задишку, ніж чоловіки (59,8% жінок проти 52% чоловіків) [105]. Біль у грудях є другим найпоширенішим симптомом серед пацієнтів з діагнозом ТЕЛА (19–59%), який дещо частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок [89, 102, 103, 107], хоча за даними інших досліджень [91, 105] не спостерігалось жодних статевих відмінностей у кількості пацієнтів із болем у грудях, проте чоловіки частіше хворіли ІХС. Синкопе менш розповсюджений як первинна скарга (4%–22% пацієнтів) і може бути дещо більш поширеним у жінок, хоча ретроспективне когортне дослідження понад 300000 пацієнтів дійшло висновку, що зв'язок між жіночою статтю та непритомністю був результатом демографічних факторів і супутніх медичних захворювань [104]. Кровохаркання порівняно рідко зустрічається як первинна скарга (2%–7% пацієнтів), але частіше зустрічається у чоловіків (1,9% жінок проти 4,0% чоловіків) [91, 104, 105]. Біль у литках також може бути кращим прогностичним фактором ТЕЛА у чоловіків, ніж у жінок [14, 106]. Кровохаркання та задишка були пов'язані зі

збільшенням внутрішньолікарняної смертності у чоловіків, тоді як задишка, лихоманка та серцебиття були пов'язані з вищою смертністю у жінок [107].

Поєднання симптомів і клінічних даних із наявністю факторів схильності до ВТЕ дозволяє класифікувати пацієнтів із підозрюваною ТЕЛА на окремі категорії клінічної або передтестової ймовірності, які відповідають зростаючій фактичній поширеності підтвердженої ТЕЛА з використанням клінічного судження та структурованих інструментів клінічного прийняття рішень. Ці інструменти, такі як шкала Уеллса та переглянута Женевська оцінка, не включають стать як об'єктивний фактор ризику [20, 108]. Оцінка Уеллса, зокрема, була незалежно проаналізована на будь-які статеві відмінності в продуктивності, і виявилось, що вона однаково добре працює як у жінок, так і у чоловіків [109]. Пацієнти з низькою претестовою вірогідністю, які відповідають усім 8 критеріям виключення легеневої емболії (PERC), можуть бути виключені з ТЕЛА лише на основі клінічних ознак, тоді як пацієнти, які не відповідають критеріям PERC або мають проміжну претестову ймовірність, потребують тестування D-димеру сироватки. Особи з аномально підвищеним рівнем D-димеру або високою ймовірністю до тестування повинні отримати діагностичну візуалізацію для оцінки ТЕЛА [110, 111, 112, 114]. Слід зазначити, що когорти для виведення та перевірки PERC склалися приблизно на дві третини з жінок. Стать оцінювалася в дослідженні виведення, але не була визнана значущою, тому не була включена в інструмент прийняття рішення [113]. Дослідження Kline JA та співавт. [114] підтвердило ефективність нейтрального за статтю інструмента в цій популяції. Структуровані клінічні інструменти прийняття рішень для оцінки передтестової ймовірності ТЕЛА мають однакову ефективність і частоту невдач у жінок і чоловіків, хоча, ймовірно, вони менш специфічні для жінок [109].

Незважаючи на цей структурований підхід до діагностичної оцінки та подібні загальні показники випадків ТЕЛА у чоловіків і жінок, існують великі відмінності у використанні та результатах тестування на ТЕЛА за статтю.

Жінки становлять >60% пацієнтів, які беруть участь у багатьох великих дослідженнях пацієнтів із підозрою на ТЕЛА, що свідчить про те, що лікарі можуть частіше розглядати діагноз ТЕЛА у жінок [19, 115, 116, 117]. Неінвазивне тестування має більшу ефективність у чоловіків, і жінки, які остаточно перевіряються на ТЕЛА за допомогою КТ-ангіопульмонографії, мають на 35–55% менше шансів отримати діагноз ТЕЛА порівняно з чоловіками такого ж віку [109, 116]. Декілька потенційних механізмів можуть сприяти цій невідповідності, включаючи вищий передбачуваний ризик ТЕЛА у жінок, статеві відмінності в характеристиках тесту на D-димер або відмінності у використанні чи діагностичній ефективності візуалізаційних тестів. Відмінності в рівнях D-димеру можуть бути частково причиною статевих відмінностей у тестуванні на гостру ТЕЛА. У більшій частці чоловіків із підозрою на ТЕЛА це захворювання було виключено на основі D-димеру порівняно з жінками (43% проти 36%) [118]. Кілька факторів, ймовірно, сприяють цій різниці. Декілька ретроспективних досліджень асоціювали жіночу стать з вищими значеннями D-димеру - жінки, які використовують екзогенний естроген, мають більш високі рівні D-димеру, ніж жінки, які цього не роблять [109, 119]. Крім того жінки з підозрою на ТЕЛА в середньому старші за чоловіків, а вік позитивно корелює з рівнями D-димеру. Наразі існує велика кількість літератури, яка пропонує використання скоригованих за віком порогових значень D-димеру для покращення характеристик ефективності тесту у пацієнтів старше 50 років [120]. Хоча порогові значення D-димеру залежно від статі не використовуються зазвичай у клінічній практиці, такі порогові значення можуть підвищити специфічність тестування на D-димер у жінок.

Існує відносно небагато досліджень, присвячених відмінностям у візуалізації при ТЕЛА, пов'язаних із статтю. КТ-ангіопульмонографія є кращим методом візуалізації як у чоловіків, так і у жінок [20]. У субаналізі проспективного дослідження діагностики ТЕЛА II (PIOPED II), КТ-ангіопульмонографія має подібну чутливість і вищу специфічність (97% проти

93%) для діагностики ТЕЛА у жінок порівняно з чоловіками, хоча у дослідженні в основному використовувалися 4-зрізові сканери комп'ютерної томографії (КТ), які не можна порівняти з сучасними багатоспіральними системами КТ [121]. Інше дослідження показало, що стать пацієнта не впливає на легеневий кровотік під час КТ-ангіопульмонографії [122].

Після постановки діагнозу, оцінка тяжкості ТЕЛА має важливе значення для призначення лікування та прогнозування результатів, оскільки ступінь тяжкості може варіюватися від легких симптомів до раптової смерті [20, 123, 124]. ТЕЛА високого ризику (також класифікується як масивна ТЕЛА) визначається гемодинамічною нестабільністю та гіпотензією, спричиненою гострою правошлуночковою (ПШ) недостатністю, і несе майже 25% ризик смертності протягом 30 днів [20]. Гемодинамічно стабільних пацієнтів із ТЕЛА слід оцінювати за допомогою перевіреного індексу тяжкості ТЕЛА (PESI) або спрощеного PESI (sPESI), щоб розділити пацієнтів на категорії низького, середнього та високого ризику щодо 30-денної смертності (табл. 1.1) [20].

Таблиця 1.1

Класифікація ризику ранньої (в лікарні чи 30-денної) смерті та спрощеної шкали оцінки індексу тяжкості ТЕЛА  
(згідно до рекомендацій ESC 2019)

Прогностичний фактор	Шкала PESI (кількість балів)	Шкала sPESI (кількість балів)
Вік	вік у роках	1 (якщо > 80-ти років)
Чоловіча стать	10	-
Злоякісна пухлина	30	1
Хронічна серцева недостатність	10	1
Хронічне легеневе захворювання	10	

продовження таблиці 1.1

Пульс $\geq 110$ /хв	20	1
Систолічний артеріальний тиск < 100 мм рт.ст	30	1
Частота дихання > 30/хв	20	-
Температура < 36 °С	20	-
Порушення психічного стану	60	-
Насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові < 90%	20	1
<b>Інтерпретація шкали PESI</b>		
Кількість балів	Ризик	
Клас I: $\leq 65$	дуже низький (0-1,6%)	
Клас II: 66-85	низький (1,7-3,5%)	
Клас III: 86-105	середній (3,2-7,1%)	
Клас IV: 106-125	високий (4,0-11,4%)	
Клас V: $\geq 125$	дуже високий (10-24,5%)	
<b>Інтерпретація шкали sPESI</b>		
Кількість балів	Ризик	
0	1,0% (95% СІ: 0-2,1%)	
$\geq 1$	10,9% (95% СІ: 8,5-13,2%)	

Особи з низьким рівнем ризику (клас 1–2 за PESI або 0 балів за sPESI) мають низьку 30-денну смертність. Пацієнтів із проміжним показником ризику (клас PESI >2 або бал sPESI >0) слід оцінити на напругу правих відділів серця за допомогою лабораторних досліджень (підвищений рівень тропоніну

або натрійуретичного пептиду В-типу [BNP]) та візуалізації (напруга правого шлуночка на ехокардіографії або КТ) [20]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) від 2019 р. пацієнти з лабораторними та рентгенографічними ознаками дисфункції ПШ далі класифікуються як проміжно-високий ризик, тоді як пацієнти з 1 або 0 показниками дисфункції ПШ класифікуються як проміжно-низький ризик [20].

Інструменти стратифікації ризику можуть по-різному працювати у чоловіків і жінок, однак тахікардія та гіпоксія надійно передбачають несприятливі результати в обох гендерів [91]. Хоча стаття була включена до оцінки PESI 2005 року, під час визначення спрощеної оцінки PESI у 2010 році вона не виявилася значущим предиктором смертності [45, 124, 125, 126]. Оцінка sPESI з тих пір була як внутрішньо, так і зовнішньо підтверджена в когортах, які склалися переважно з жінок (55%-60%) [14]. Хоча стаття не є фактором у sPESI, кілька досліджень припустили, що він може точніше прогнозувати несприятливі результати у жінок, ніж у чоловіків, незважаючи на те, що він ефективний для обох статей [19, 91].

Жінки частіше, ніж чоловіки, мають серйозні клінічні ознаки ТЕЛА під час госпіталізації, про що свідчить вищий рівень артеріальної гіпотензії та шоку, вищий тиск у легеневій артерії, вищий рівень BNP та більш часті докази дисфункції ПШ на ехокардіографії [127, 128, 129, 130, 131, 132]. Також є дані щодо статевих відмінностей на ЕКГ. Дослідження Deng X. та співавт. показало, що у жінок може бути більша ймовірність інверсії зубця Т перегородки, що вказує на розтягнення ПШ, хоча поточні рекомендації не включають цей критерій як компонент оцінки тяжкості ПЕ [133]. У проспективному дослідженні Келлера та ін., що проходило протягом 10 років виявили, що у жінок з ТЕЛА ймовірність наявності дисфункції ПШ на ехокардіографії вище, ніж у чоловіків, хоча показники розширення ПЖ на КТ-ангіографії суттєво не відрізнялися [91]. Інше дослідження, що включало більше 47000 пацієнтів, виявило значно вищий відсоток жінок з дисфункцією ПШ на ехокардіограмі, виміряної за кільцевою екскурсією тристулкового

клапана та розрахунковим тиском у легеневій артерії [134]. На жаль, жодне дослідження не пов'язувало ці висновки з пред'явленням основної скарги, хоча це передбачає, що жінки частіше відчують задишку. Цікаво, що за даними наступного дослідження було виявлено, що у жінок і чоловіків можуть бути різні моделі та темпи поліпшення функції ПШ, виміряні на ехокардіограмі [135]. Моделі деформації та відновлення ПШ, що залежать від статі, становлять інтерес для майбутніх досліджень.

Щодо лікування ТЕЛА високого ризику, її слід лікувати системною антикоагуляцією у поєднанні з тромболітичною терапією, якщо у пацієнта немає абсолютних протипоказань [20, 136, 137, 138]. Пацієнти з абсолютними протипоказаннями або ті, хто має рефрактерний шок, незважаючи на системний тромболізис, можуть бути розглянуті для проведення черезшкірного катетерного лікування, хірургічної легеневої емболектомії або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) [20].

Незважаючи на дані, які свідчать про те, що жінки частіше мають ознаки високого ризику, кілька реєстрових досліджень у Сполучених Штатах, Іспанії та Японії свідчать про те, що частота тромболізісу не відрізняється за статтю, хоча існують суперечливі дані [139]. Проспективне обсерваційне дослідження в Німеччині дійшло висновку, що жінки частіше піддавались лікуванню тромболізисом, ніж чоловіки (16,4% проти 9,2%) [19], тоді як ретроспективне когортне дослідження виявило протилежне - що жінки значно менше отримували тромболізис [140].

Існують обмежені дані щодо статевих відмінностей у використанні або результатах інших реперфузійних втручань. У великому дослідженні Marshall AL та співавт, в якому приймали участь понад 300000 пацієнтів із гострою ТЕЛА, згідно з Національним стаціонарним опитуванням, чоловіки мали статистично більшу ймовірність отримати хірургічну тромбектомію, ніж жінки (3,0% проти 2,6%), що свідчить про те, що жінки можуть бути менш схильні до отримання інвазивних втручань, навіть при контролі тяжкості захворювання [141]. У ретроспективному дослідженні 219 пацієнтів високого

ризик, які отримували лікування ЕСМО, більшість пацієнтів були чоловічої статі (67%), в той час як жіноча стать була незалежним предиктором смертності (OR, 2,19; 95% ДІ, 1,03-4,67), що свідчить про те, що жінки можуть мати меншу ймовірність отримати ЕСМО, а жінки, які її отримують, можуть мати вищу смертність [142].

Щодо терапії ТЕЛА низького та середнього ризику, основою лікування цих пацієнтів є системна антикоагуляція; додаткові втручання можна розглянути для пацієнтів, у яких спостерігається подальше клінічне погіршення. Для таких пацієнтів лікування зазвичай включає системну антикоагулянтну терапію гепаринами (нефракціонованими або низькомолекулярними), антагоністами вітаміну К (АВК) або прямими пероральними антикоагулянтами (ПОАК) [20]. ПОАК швидко стали найпоширенішою пероральною антикоагулянтною терапією для ТЕЛА, замінюючи АВК у більшості ситуацій, враховуючи їх клінічну ефективність і відносну легкість застосування [143]. Переваги ПОАК є однаковими для чоловіків і жінок, статевих відмінностей у частоті рецидиву ВТЕ для пацієнтів, які отримують лікування пероральні антикоагулянти немає [144, 145]. Попередні дані з реєстру ТЕЛА куди було включено більше 40000 пацієнтів показали, що під час курсу антикоагулянтної терапії (середня тривалість: 311 днів для жінок і 315 днів для чоловіків) жінки отримували вищу середню дозу низькомолекулярного гепарину (181  $[+/-41]$  міжнародних одиниць (МО)/кілограм (кг)/ день проти 178  $[+/-40]$  МО/кг/день,  $p < 0,001$ ) порівняно з чоловіками. Під час тривалої терапії жінки рідше отримували ПОАК (7,3% проти 8,0%,  $P < 0,01$ ) [146].

Незважаючи на те, що антикоагулянти ефективні при лікуванні ТЕЛА та знижують кількість рецидивів як у чоловіків, так і у жінок, жінки, які отримують антикоагулянтну терапію, частіше мають ускладнення пов'язані з кровотечею та частіше потребують переливання крові [129, 134, 146]. Цей висновок підтверджено багатьма дослідженнями, як при ТЕЛА, так і при інших серцево-судинних захворюваннях [147, 148]. Хоча це не є показником у

більшості досліджень, менструальна кровотеча може бути важливим фактором клінічно значущої невеликої кровотечі притаманної для жінок. Жінки, які отримують лікування низькомолекулярним гепарином (НМГ), одержують вищі середні дози (МО/кг/день) порівняно з чоловіками [146]. Навіть при контролі дози у жінок більш високі рівні сироваточного гепарину та активованого часткового тромбoplastинового часу [149], що свідчить про фізіологічну реакцію, зумовлену статтю. Серед осіб із ТЕЛА, які отримують терапію АВК, жінки частіше мають міжнародне нормалізоване співвідношення  $>3,0$  [134]. У пацієнтів, які отримували прямі оральні антикоагулянти, частота великих кровотеч та клінічно значущих невеликих кровотеч у чоловіків була на 21–46 % нижчою порівняно з жінками [106]. Хоча деякі з цих відмінностей можуть бути зумовлені дозуванням, статеві відмінності в абсорбції, розподілі, фармакокінетиці та виведенні антикоагулянтів можуть сприяти підвищенню частоти ускладнень кровотечі у жінок. Крім того, епідеміологічні фактори, такі як вік і супутні захворювання, можуть бути винні в підвищеній схильності жінок до кровотеч, як припускає дослідження Blanco-Molina A. та співавт. в яке входило більше 47000 пацієнтів, та яке показало, що стать сама по собі не є фактором ризику кровотечі в багатофакторному аналізі [134]. Для пацієнтів, які мають абсолютні протипоказання до антикоагулянтної терапії, особливо для пацієнтів з ТЕЛА проміжного та високого ризику, можуть розглядатися встановлення фільтру нижньої порожнистої вени. Однак численні дослідження показали, що жінки також значно рідше одержують фільтри нижньої порожнистої вени в порівнянні з чоловіками [139]. В дослідженнях, які вивчають прийом тромболітиків для пацієнтів із проміжним ризиком ТЕЛА, було зазначено, що жінки знову мають більший ризик, ніж чоловіки. У Реєстрі стратегії лікування та прогнозу легеневої емболії (MARPET) тромболізіс асоціювався зі статистично значущим зниженням 30-денної смертності для чоловіків (11,0% проти 2,7%;  $P = 0,03$ ), але не для жінок (11,1% проти 6,3%,  $P = 0,18$ ) [150]. Подібним чином дослідження Meyer G та співавт.

виявило, що жінки з ТЕЛА проміжного ризику, рандомізовані в групу тромболізу, мали значно вищий показник первинного результату (комбінована кінцева точка внутрішньолікарняної смертності або посилення терапії) порівняно з чоловіками (відносний ризик 2,68 [1,34–5,36],  $P = 0,005$ ) [151]. Ризик кровотечі під час тромболізу також був більшим у жінок - дослідження показали, що тромболізіс був пов'язаний зі значно вищою частотою великих кровотеч (порівняно з плацебо) у жінок, але не у чоловіків [150, 151].

Вивчаючи довгострокові результати ВТЕ та гендерні відмінності хотілося б зазначити, що деякі ретроспективні дослідження [19, 152], які аналізували результати пацієнтів, показали, що навіть гемодинамічно стабільні пацієнтки мають більшу смертність як у лікарні, так і через місяць після госпіталізації, ймовірно, через старший вік і супутні захворювання, а також через відмінності в тромботичній та фібринолітичній активності та розповсюдженості захворювання на легені. Крім того, скорочення госпіталізації також може бути наслідком тенденції недооцінки ознак і симптомів, пов'язаних із тривожними станами, особливо в молодому віці із затримкою діагностично-терапевтичного часу [153]. Щодо антикоагулянтної терапії дані суперечливі. У деяких дослідженнях жінки схильні до більшого ризику кровотечі, навіть із новими пероральними антикоагулянтами, через різну фармакокінетику двох гендерів, головним чином пов'язану з різним розподілом жирової тканини, кліренсом креатиніну та іншим об'ємом розподілу, а також з різною абсорбцією ліків, різним зв'язуванням з білками плазми та відмінностями в екскреції з сечею [134, 154, 159]. У мета-аналізі 2015 року Dentali et al. [155] продемонстрували безпеку застосування антикоагулянтів у пацієнтів з ВТЕ та неклапанною фібриляцією передсердь, не виявивши гендерних відмінностей у частоті побічних ефектів. З іншого боку, у мета-аналізі Chobanov et al. [156] було підкреслено складність аналізу даних щодо ризику кровотечі у жінок при порівнянні ПОАК із варфарином, оскільки для деяких типів кровотеч гендерні оцінки доступні лише з

обмежених обсерваційних даних, що відображає загальну нижчу представленість жінок у цих аналізах [156]. Однак інше дослідження вказало на те, що існує висока частота побічних ефектів у жінок навіть при застосуванні низькомолекулярного підшкірного гепарину, особливо при введенні у високих дозах [157]. У випадку ТЕЛА найважливішим прогностичним фактором для визначення короткочасної смертності вважається стан гемодинаміки на момент звернення [20]. Що стосується ризику наступної тромбоемболічної події після першого епізоду ВТЕ, обидві статі мали подібну частоту рецидивів протягом однорічного періоду спостереження. Крім того, після подолання першого епізоду гострого ВТЕ було помічено, що під час опитування жінок за допомогою відповідних клінічних анкет показники якості життя та задоволеності отриманим лікуванням були нижчими, ніж очікувалося, в порівнянні з чоловіками [158].

Приблизно у 30% пацієнтів, які перенесли тромбоемболію, рецидив спостерігався протягом 10 років після першої події [38]. З даних, доступних у літературі, можна помітити, що ризик рецидиву не завжди однаковий, а зменшується з кожним роком, коливаючись від більш високого ризику, поширеного в перші 6–12 місяців, до значно нижчого ризику у наступні роки. Однак ризик рецидиву наявний завжди. Крім того, пацієнти, які страждають на повторну тромбоемболію, мають значно більше шансів мати саме таку клінічну картину, як і при першій події ВТЕ. За даними літератури основними предикторами майбутнього рецидиву ВТЕ є збільшення віку пацієнта, вищий індекс маси тіла, чоловіча стать, супутня наявність активної неопластичної патології та умови постійної нерухомості, пов'язані з інвалідизуючими захворюваннями нижніх кінцівок або через неврологічні, травматичний аспекти чи через дегенеративну основу [159].

Як було зазначено, у чоловіків частіше трапляється повторна емболія легеневої артерії [165]. У багатоцентровому реєстрі Verso et al. при оцінці віддалених результатів ВТЕ було встановлено, що чоловіча стать є незалежним фактором ризику рецидиву ВТЕ [165, 166]. Так само Tagalakakis et

a). виявили, що у чоловіків значно вищий рівень рецидиву ТЕЛА порівняно з жінками (скоригований HR (коефіцієнт ризику): 1,13; 95% ДІ: 1,07–1,19) протягом середнього періоду спостереження 3,9 року [166]. Дослідники виявили невелику, але значущу різницю в кумулятивній 5-річній ймовірності рецидиву ВТЕ між статями (12,4% у чоловіків проти 10,9% у жінок;  $p = 0,0001$ ) [166]. Слід зазначити, що, незважаючи на більш високу частоту рецидиву ТЕЛА та загальну частоту ТЕЛА з поправкою на вік, чоловіки з гострою ТЕЛА, незалежно від того, вперше чи з рецидивом, частіше приймали антитромбоцитарні препарати на момент звернення [84].

Додатковими предикторами рецидиву є всі форми ідіопатичної ВТЕ або ті, що пов'язані з наявністю підвищених циркулюючих рівнів антикоагулянтних вивчаючих або антифосфоліпідних антитіл, дефіциту антитромбіну III або генетичного дефіциту протеїну C або протеїну S, чи підвищеного рівня гомоцистеїну в плазмі крові, або стійкого підвищення рівня D-димеру в плазмі крові, що є частим порушенням і зазвичай виявляється у пацієнтів з ідіопатична ВТЕ або, якщо можлива наявність залишкового венозного тромбозу. У онкологічних пацієнтів з активним або неконтрольованим раком ризик рецидиву ВТЕ може бути високим залежно від розташування первинної пухлини. Новоутворення, такі як рак підшлункової залози, головного мозку, легенів і яєчників, різні мієлопроліферативні або мієлодиспластичні розлади, а також усі ракові захворювання на пізній стадії IV, пов'язані з супутніми ситуаціями інвалідності, мають підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень [160]. Роль, яку відіграє похилий вік у рецидиві ВТЕ, ще не повністю зрозуміла, але тромбоемболічні події не пов'язані з віком пацієнта, оскільки старший і молодший вік є групами, які найбільш пов'язані з ризиком рецидиву переважно серед жінок [22, 161], тоді як у в іншому дослідженні [162] не було гендерної різниці з огляду на вік пацієнта під час рецидиву. У онкологічних пацієнтів з активною формою захворювання та супутньою ВТЕ чоловіча стать, локалізація новоутворення, поширена форма раку та попередній анамнез ВТЕ вважалися предикторами рецидиву ТЕЛА,

незважаючи на антикоагулянтну терапію [163]. Серед активних ракових пацієнтів із ВТЕ стать пацієнта, локалізація раку (легені, молочна залоза), стадія раку та попередній ВТЕ були предикторами рецидиву ВТЕ під час антикоагулянтної терапії [164]. Усі ці дані разом свідчать про те, що ВТЕ у більшості випадків може бути захворюванням, обмеженим одним епізодом, але в деяких випадках це потенційно може бути хронічне захворювання з епізодичними рецидивами.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань, наше дослідження було розподілено на дві частини (ретроспективну та проспективну). На першому етапі роботи був проведений ретроспективний аналіз 635 історій хвороб пацієнтів з верифікованим діагнозом ТЕЛА, які були послідовно госпіталізовані до КНП «Міська клінічна лікарня No 8» Харківської міської ради за період з 1 січня 2017 року до 1 січня 2023 року. Після чого було проведено другий етап роботи - відкрите проспективне порівняльне багатоцентрове дослідження, в якому було проаналізовано отримані дані при клінічному та інструментальному обстеженні 97 пацієнтів послідовно включених та обстежених на базі КНП «Міської клінічної лікарня No 8» Харківської міської ради з 1 січня 2023 року по 1 січня 2024 року. Критерієм залучення в дослідження було наявність верифікованого діагнозу ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії (МСКТ-ангіографії) легневих судин та/або за результатами автопсії.

На початку ретроспективного дослідження була проведена оцінка загальної клінічної характеристики обстежених хворих, після чого пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від статі: першу групу склали чоловіки - 369 пацієнтів (58,11 %), другу групу жінки - 266 (41,89 %), загальний середній вік складав (середнє ± стандартне відхилення) 61,00±14,14 років. Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів в залежності від статі наведена у табл.2.1.

Таблиця 2.1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Пацієнти n=635 (100%)	Чоловіки n=369 (58,11%)	Жінки n=266 (41,89%)	$\chi^2, p$
Середній вік (M ± $\sigma$ ), роки	61,00±14,14	58,76±14,15	64,11±13,55	0,0001

продовження табл.2.1

<b>Фактори значного ризику (ВШ &gt; 10%), n (%)</b>				
ВТЕ в анамнезі	146 (23,32 %)	103 (27,91 %)	43 (16,17 %)	<b>0,0005</b>
Переломи нижніх кінцівок	26 (4,12 %)	13 (3,52 %)	13 (4,89 %)	0,392
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	14 (2,23 %)	9 (2,44 %)	5 (1,88 %)	0,636
ІМ (до 3 міс.)	15 (2,38 %)	8 (2,17 %)	7 (2,63 %)	0,704
Протезування колінного чи стегнового суглобів	10 (1,58 %)	6 (1,63 %)	4 (1,50 %)	0,841
<b>Фактори помірною ризику (ВШ 2-9%), n (%)</b>				
Хіміотерапія в анамнезі (до 6 міс.)	28 (4,46 %)	7 (1,90 %)	21 (7,89 %)	<b>0,0006</b>
Застійна СН та ДН	148 (23,45 %)	85 (23,04 %)	63 (23,68 %)	0,849
Запальні захворювання кишківника	23 (3,65 %)	9 (2,44 %)	14 (5,26 %)	0,096
Онкологічне захворювання	111 (17,68 %)	61 (16,53 %)	50 (18,94 %)	0,458
Тромбоз поверхневих вен	149 (23,69 %)	85 (23,04 %)	64 (24,06 %)	0,764
Тромбофілія	16 (2,54 %)	10 (2,71 %)	6 (2,26 %)	0,917
Артроскопічні операції на колінному суглобі	8 (1,27 %)	6 (1,63 %)	2 (0,75 %)	0,539
Гормонозамісна терапія	18 (2,86 %)	3 (0,81 %)	15 (5,64 %)	<b>0,0007</b>
<b>Фактори низького ризику (ВШ &lt; 9%), n (%)</b>				
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	6 (0,95 %)	1 (0,27 %)	5 (1,88 %)	0,099
Варикозне розширення вен	163 (25,91%)	88 (23,85 %)	75 (28,20 %)	0,216
ЦД	99 (16,07 %)	42 (11,38 %)	57 (21,43 %)	0,083
АГ	431 (68,41 %)	243 (65,85 %)	188 (70,68 %)	0,199
Ліжковий режим > 3 діб	42 (6,64 %)	25 (6,78 %)	17 (6,39 %)	0,848
Похилий вік *	332 (52,45 %)	166 (44,99 %)	166 (62,41 %)	<b>0,0001</b>
Ожиріння **	161 (25,56 %)	76 (20,60 %)	85 (31,95 %)	<b>0,001</b>

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, ВТЕ – венозний тромбоемболізм; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарду; ДН – дихальна недостатність; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія.

Жінки в дещо більшому відсотку мали в анамнезі запальні захворювання кишківника (5,26% проти 2,44%), онкологічні захворювання (18,94% проти 16,53%), варикозне розширення вен (28,20% проти 23,85%), цукровий діабет (21,43% проти 11,38%), артеріальну гіпертензію (70,68% проти 65,85%) та мали довготривали іммобілізацію в положенні сидячі (1,88% проти 0,27%) і переломи нижніх кінцівок (4,89% проти 3,52%). Щодо чоловіків, вони в дещо більшому відсотку мали артроскопічні операції на колінному суглобі (1,63% проти 0,75%). Жінки були достовірно старшими за чоловіків ( $64,11 \pm 13,55$  проти  $58,76 \pm 14,15$ ,  $p=0,0001$ ), більш похилого віку (62,41% проти 44,99%,  $p=0,0001$ ), достовірно частіше мали хіміотерапію в анамнезі (7,89% проти 1,90%,  $p=0,0006$ ) та ожиріння (31,95% проти 20,60%,  $p=0,001$ ), достовірно частіше приймали гормонозамісну терапію (5,64% проти 0,81%,  $p=0,0007$ ), чоловіки ж достовірно частіше мали венозний тромбоемболізм в анамнезі (27,91% проти 16,17%,  $p=0,0005$ ).

Далі відповідно до Європейських рекомендацій з лікування хворих із ТЕЛА (ESC-2019) [20] усі пацієнти були розподілені на групи залежно від рівня ризику (табл.2.2, 2.3).

Таблиця 2.2

Класифікація ступеня тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої  
(внутрішньолікарняної чи 30-денної) смерті

Ризик ранньої смерті		Індикатори ризику			
		Нестабільність гемодинаміки	Клінічні параметри ТЕЛА та/або супутніх захворювань, PESI III-V класів або sPESI $\geq 1$	Дисфункція ПШ за даними ЕхоКГ або КтАГ	Підвищений рівень серцевого тропоніну
Високий		+	+	+	+
Проміжний	Проміжний-високий	-	+	+	+
	Проміжний-низький	-	+	Один або жодного позитивного	

продовження табл.2.2

Низький	-	-	-	Оцінка необов'язкова; при оцінці - негативний
---------	---	---	---	--

Примітки: ПШ - правий шлуночок; ЕхоКГ - трансторакальна ехокардіографія; КТАГ - комп'ютерна ангіопульмонографія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів)

Таблиця 2.3

Класифікація ступеня тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої смерті у пацієнтів з ТЕЛА в залежності від гендерних особливостей

Показник	Пацієнти n=635 (100%)	Чоловіки n=369 (58,11%)	Жінки n=266 (41,89%)	$\chi^2, p$
<b>Ризик ранньої смерті від ТЕЛА, n (%)</b>				
Високий ризик	113 (17,80%)	46 (12,47 %)	67 (25,19 %)	<b>0,0001</b>
Високий проміжний ризик	126 (19,84%)	75 (20,33 %)	51 (19,17 %)	0,719
Низький проміжний ризик	182 (28,66%)	120 (32,52 %)	62 (23,31 %)	<b>0,011</b>
Низький ризик	214 (33,70%)	128 (34,69 %)	86 (32,33 %)	0,535
Летальність загальна****	104 (16,38%)	43 (11,65%)	61 (22,93%)	<b>0,0002</b>

Примітки: \*\*\*\* - розрахунок серед усіх пацієнтів не залежно від груп ризику.

Серед пацієнтів високого ризику ранньої (внутрішньолікарняної чи 30-денної) смерті достовірно переважали жінки (26,19% проти 12,47%,  $p=0,0001$ ). Низький проміжний ризик ранньої смерті достовірно переважав у чоловіків (32,52% проти 23,31%,  $p=0,011$ ).

З урахуванням того, що достовірна різниця була виявлена саме для пацієнтів високого ризику, в подальшому ми вирішили розподілити пацієнтів на дві групи (табл.2.4): до I групи – з високим ризиком ТЕЛА увійшли 113 (17,8 %) пацієнтів (46 чоловіків – середній вік  $62,25 \pm 12,09$  років; 67 жінок – середній вік  $67,68 \pm 15,60$  років. До II групи – з невисоким ризиком ТЕЛА

увійшли 522 (82,2 %) пацієнти (323 чоловіків – середній вік  $58,21 \pm 14,31$  років; 199 жінок – середній вік  $63,30 \pm 12,96$  років).

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів на ТЕЛА в залежності від ризику розвитку смерті у гострому періоді ТЕЛА

Показник	I група n= 113	II група n= 522	P
Середній вік ( $M \pm \sigma$ ), роки	64,93 $\pm$ 14,09	60,15 $\pm$ 14,02	0,001
Похилий вік *	71 (62,83%)	261 (50,19%)	0,013
Жіноча стать	67 (59,29%)	199 (38,12%)	0,011
Чоловіча стать	46 (40,71%)	323 (61,88%)	
<b>Фактори ризику виникнення ВТЕ</b>			
Переломи нижніх кінцівок	4 (13,79%)	22 (17,46%)	0,947
ВТЕ в анамнезі	18 (16,22%)	128 (24,85%)	0,049
Ліжковий режим > 3 діб	5 (4,42%)	37 (7,12%)	0,41
Протезування колінного чи стегнового суглобів	3 (2,65%)	7 (1,35%)	0,548
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0 (0,00%)	8 (1,54%)	0,39
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	1 (0,90%)	5 (0,96%)	0,643
Варикозне розширення вен	20 (17,70%)	143 (27,71%)	0,032
Тромбоз поверхневих вен	28 (25,23%)	121 (23,36%)	0,716
Тромбофілія	1 (0,90%)	15 (2,90%)	0,372
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	2 (1,79%)	12 (2,32%)	0,729
ІМ (до 3 міс.)	1 (0,90%)	14 (2,70%)	0,424
Застійна СН та ДН	28 (25,23%)	120 (23,08%)	0,683

продовження табл.2.4

ЦД	22 (20,18%)	77 (15,19%)	0,21
АГ	88 (79,28%)	343 (66,09%)	0,012
Запальні захворювання кишківника	4 (3,60%)	19 (3,65%)	0,959
Онкологічне захворювання	11 (9,91%)	100 (19,34%)	0,017
Хіміотерапія в анамнезі	4 (3,60%)	24 (4,64%)	0,807
Гормонозамісна терапія	1 (0,90%)	17 (3,28%)	0,287
Ожиріння **	40 (35,71%)	121 (23,36%)	0,007

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, ВТЕ – венозний тромбоемболізм; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарду; ДН – дихальна недостатність; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія.

Порівняльна характеристика груп залежно від ризику летальності у гострому періоді ТЕЛА дозволила виявити низку особливостей. Пацієнти І групи були достовірно старшими за осіб ІІ групи, при цьому в структурі групи високого ризику превалювала саме жіноча стать. Попри тяжкість стану, у цій групі зафіксовано статистично значущу меншу обтяженість такими факторами ризику, як ВТЕ та варикозна хвороба в анамнезі, онкологічні захворювання, АГ та ожиріння, порівняно з хворими ІІ групи. Це вказує на особливу роль вікового та гендерного чинників у формуванні несприятливого прогнозу при гострій ТЕЛА, незалежно від наявності традиційних супутніх захворювань

У подальшому для всіх пацієнтів низького ризику проводилось прогнозування тяжкості перебігу за допомогою шкали індексу тяжкості ТЕЛА PESI та спрощеної шкали sPESI (оригінальні версії), табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Оцінка індексу тяжкості ТЕЛА за допомогою шкал PESI та sPESI в залежності від статі

Показник	Пацієнти n=522 (100%)	Чоловіки n=323 (58,11%)	Жінки n=199 (41,89%)	$\chi^2, p$
<b>Бали за PESI, клас</b>				
Клас I	176 (33,72 %)	100 (30,96 %)	76 (38,19 %)	0,896
Клас II	131 (25,10 %)	88 (27,24 %)	43 (21,61 %)	0,141
Клас III	109 (20,88 %)	70 (21,67 %)	39 (19,60 %)	0,571
Клас IV	62 (11,88 %)	41 (12,69 %)	21 (10,55 %)	0,463
Клас V	44 (8,43 %)	24 (7,43 %)	20 (10,05 %)	0,295
<b>sPESI, ризик</b>				
Низький	206 (39,46 %)	131 (40,56 %)	75 (37,69 %)	0,515
Високий	316 (60,54 %)	192 (59,44 %)	124 (62,31 %)	
Бали	77,74±34,20	78,85±32,20	75,93±37,23	0,344

Оцінюючи наведені дані було встановлено, що у чоловіків вірогідно частіше зустрічався II (27,24% проти 21,61%), III (21,67% проти 19,60%) та IV (12,69% проти 10,55%) клас за шкалою PESI, а у жінок - I (38,19% проти 30,96%) та V (10,05% проти 7,43%) клас. За шкалою sPESI низький ризик частіше зустрічався у чоловіків (40,56% проти 37,69%), а високій ризик - у жінок (62,31% проти 59,44%).

При вивченні загальної летальності не залежно від груп ризику, було виявлено, що саме для жіночої статі цей показник є достовірно вищим (22,93% проти 11,65%,  $p=0,0002$ ) (табл.3).

У другий етап нашого дослідження були включені 97 пацієнтів, з них 47 чоловіків (48%) та 50 жінок (52%). Критеріями залучення окрім верифікації діагноза ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної

ангіографії (МСКТ-ангіографії) легневих судин, було проведення ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) та наявність результатів загального аналізу крові з присутністю повної лейкоцитарної формули, що були зроблені в першу добу госпіталізації. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

## Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів

	<b>Група чоловіки (n=47)</b>	<b>Група жінки (n=50)</b>	<b>P</b>
Вік	61,00±12,25	65,86±11,22	<b>0,047</b>
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)			
Переломи нижніх кінцівок	2/4,3	3/6,0	0,5296
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1/ 2,2	1/ 2,0	0,7369
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1/ 2,2	7/14,0	<b>0,0362</b>
ІМ (до 3 міс.)	1/ 2,2	0	0,4845
ВТЕ в анамнезі	6/12,8	5/10,0	0,9132
Фактори помірного ризику (ВШ 2-9%), n (%)			
Аутоімунні захворювання	3/6,4	2/4,0	0,4704
Гемотрансфузія	0	1/ 2,0	0,5155
Хіміотерапія	2/4,3	6/12,0	0,5155
Застійна СН та ДН	10/21,3	16/32,0	0,2334
Інфекції	0	6/12,0	<b>0,0161</b>
Запальні захворювання кишківника	1/ 2,2	0	0,4845
Онкологічне захворювання	5/10,6	11/22,0	0,3533
Паралітичний інсульт	5/12,8	11/22,	0,1082
Тромбоз поверхневих вен	19/40,4	16/32,0	0,3878
Тромбофілія	1/ 2,2	0	0,4845
Фактори низького ризику (ВШ <9%), n (%)			
Ліжковий режим >3 діб	2/4,3	6/12,0	0,1658
ЦД	7/14,9	19/38,0	<b>0,0102</b>
АГ	38/80,9	43/86,0	0,6824
ФП	8/17,0	18/36,0	<b>0,0350</b>
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	2/4,3	6/12,0	0,1551
Похилий вік	12/25,5	29/58,0	<b>0,0012</b>
Лапароскопічні операції	0	1/ 2,0	0,5155
Ожиріння	14/29,8	25/50,0	<b>0,0425</b>

продовження табл.2.6

Варикозна хвороба	22	26	
Клас за PESI, n (%)			
Клас I	4/10,8	6/15,8	0,3854
Клас II	14/37,8	9/23,7	0,1839
Клас III	12/32,4	11/28,9	0,7435
Клас IV	4/10,8	6/15,8	0,5260
Клас V	3/8,1	6/15,8	0,2534
Бали	91,30±29,07	99,69±39,66	0,2982
Бали sPESI, n (%)			
Низький	22/59,5	21/55,3	0,7134
Високий	15/40,5	17/44,7	
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА, n (%)			
Високий	10/21,3	11/22,0	0,9311
Помірно високий	16/34,0	23/46,0	0,3200
Помірно низький	14/37,8	11/22,0	0,3809
Низький	7/14,9	5/10,0	0,4644
Бали за PESI, M ±σ			
Бали	91,30±29,07	99,69±39,66	0,2982
летальність	6/12,8	8/16,0	0,4361
Рівень ураження за даними МСКТ-ангіографії			
1 - біфуркація	11/23,9	11/22,9	0,8689
2 - двобічні дольові	13/28,3	15/31,3	0,7993
3 – двобічні сегментарні	11/23,9	13/27,1	0,7672
4- дрібні гілки	11/23,9	9/18,7	0,6844

Примітки: ВШ-відношення шансів; СН - серцева недостатність; ФП - фібриляція передсердь; ІМ - інфаркт міокарда; ВТЕ - венозний тромбоемболізм; ДН - дихальна недостатність; ЦД - цукровий діабет; АГ - артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); МСКТ - мультиспіральна комп'ютерна томографія.

Жінки були достовірно старші за чоловіків (65,86±11,22 проти 61,00±12,25,  $p=0,047$ ), пацієнтів похилого віку нараховувалось 58% жінок проти 25,5% чоловіків ( $p=0,0012$ ). Серед жінок достовірно частіше зустрічались пацієнти з наявністю в анамнезі фібриляції передсердь (36% проти 17%,  $p=0,0350$ ), цукрового діабету (38% проти 14,9%,  $p=0,0102$ ), хронічною персистуючою інфекцією (12% проти 0%,  $p=0,0161$ ) та ожирінням (50% проти 29,8%,  $p=0,0425$ ). Також серед жінок достовірно частіше

зустрічались випадки шпиталізацій з приводу серцевої недостатності або фібриляції передсердя строком до трьох місяців від початку ТЕЛА (14% проти 2,2%,  $p=0,0362$ ).

## 2.2 Методи дослідження

Для всіх пацієнтів стандартно був проведений ретельний збір скарг, анамнезу, фізикального та лабораторно-інструментального дослідження, а саме здійснення клінічних та біохімічних аналізів крові з обов'язковим підрахунком лейкоцитарної формули та вирахуванням співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR), додатково до стандартних лабораторних методів вивчали показники D-димера, тропоніну I та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP), рівень тропоніну I в крові визначався шляхом застосування імунохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Tosoh AIA-2000, Японія. Рівень креатиніну визначався за кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, який розроблений компанією Horiba ABX, Франція. Розрахунок вимірювання індексу маси тіла (ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )) проводились за допомогою формули Кетле. L. Quetelet [167]:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \quad (2.1)$$

де  $m$  – маса тіла (кг);  $h$  – зріст (м).

Площу поверхні тіла (ППТ) визначали за формулою Du Bois [168]:

$$\text{ППТ} = m^{0,425} \times h^{0,725} \times 0,007184, \quad (2.2)$$

де  $m$  – маса тіла (кг);  $h$  – зріст (м).

Розрахунок величини ризику по групам проводився на базі критеріїв наведених в Європейських рекомендації з лікування хворих ТЕЛА [20]. Стратифікація раннього ризику смерті у пацієнтів з легеневою емболією проводилася за допомогою шкали індексу тяжкості ТЕЛА PESI [20] та спрощеної шкали sPESI (оригінальні версії) [169].

Усім хворим проводили електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження в рамках якого оцінювали такі показники, як: частоту серцевих скорочень, характер і походження ритму, електричну вісь серця (ЕВС), наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), неспецифічні зміни сегмента ST і зубця T (виявлення негативних зубців T у відведеннях III та V1-V2, а також у відведеннях V2-V4 до V6) та синдром SI-QIII-TIII.

За допомогою рентгенографії органів грудної порожнини (ОГК) вивчалася наявність таких ознак: збільшення висоти купола діафрагми, наявність рідини в плевральній порожнині, вогнищ ателектазу, ущільнення паренхіми та ознак гострого легеневого серця (видимість розширеної легеневої артерії та тіні серця вправо, вибухання конусу легеневого стовбура).

Стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували в першу добу госпіталізації хворого та при спостереженні 12 місяців на обладнанні Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням ультразвукового датчика із частотою 3,5 МГц. Відповідно до стандартного протоколу оцінювали розміри правого (ПП) та лівого передсердь (ЛП), кінцевий діастолічний (КДР ЛШ) та систолічний (КСР ЛШ) розмір лівого шлуночка (ЛШ), задню стінку ЛШ, діаметр аорти (D аорти), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном та розміри правого шлуночка (ПШ). Досліджували наявність легеневої гіпертензії з середнім тиском в легеневій артерії понад 25 мм. рт. ст., гіпокінезію вільної стінки правого шлуночка зі збереженою скоротливістю верхівки серця, присутність тромботичних мас у правих камерах серця. Також було виявлено ознаки перевантаження правого шлуночка (ПШ), які визначалися як діаметр ПШ, перевищуючий 30 мм в парастернальній позиції, або співвідношення розмірів ПШ до ЛШ більше 1; та/або систолічне згладжування або наявність відхилення міжшлуночкової перетинки (МШП); та/або наявність ознаки Мак-Конела — гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ при нормо- або гіперкінезії апікального сегменту ПШ, та/або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК), більший за 30 мм рт.ст. при відсутності гіпертрофії ЛШ або час

прискорення менший, ніж 90 мс; та/або наявність ознаки «60/60» — градієнт тиску на ТК, менший за 60 та більший за 30 мм рт.ст., та час прискорення в ЛА (менший 60 мс). Здійснювали вимірювання середнього тиску в легеневій артерії (Р сер. ЛА), а також встановлювали середній тиск в легеневій артерії шляхом порівняння часу прискорення кровотоку в вихідному тракті правого шлуночка з часом вигнання крові із ПШ.

Ультразвукове доплер-дослідження (УЗДД) вен нижніх кінцівок проводили на апараті S20Pro за стандартним протоколом. Оцінювали наявність тромботичних мас, характер розміщення у венах верхніх та нижніх кінцівок [170].

МКТ-ангіографію ЛА проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом, із використанням внутрішньовенного контрастування томогексолом 350, 50 мл. Оцінювали розміри лівої легеневої артерії (ЛЛА), правої легеневої артерії (ПЛА), легеневого стовбуру (ЛС), ознаки перенавантаження ПШ. Наявність ТЕЛА за даними МКТ-ангіографії ЛА визначали як знаходження дефектів контрастування, що частково та/або повністю перекривали просвіт хоча б однієї з гілок легеневої артерії з урахуванням поширеності рівня ураження (з розподілом на рівень біфуркації, двобічних дольових, двобічних сегментарних, дрібних гілок легеневої артерії) [20].

Усім пацієнтам з гострою ТЕЛА при госпіталізації до стаціонару призначалась антикоагулянтна терапія згідно рекомендацій ESC-2019 [20].

### **2.3 Методи статистичної обробки даних дисертаційного дослідження**

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 та Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013, MedCalc. Кількісні ознаки було представлено як середнє  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ) для оцінки відмінностей у якісних характеристиках між групами або як медіана (міжквартильний розмах). Для оцінки різниць у якісних ознаках між групами

був використаний критерій Стюдента при нормальному розподілі і критерій Mann-Whitney U-test при малих вибірках та ненормальному розподілі. Міжгрупові відмінності у якісних характеристиках були оцінені за допомогою критерію Пірсона  $\chi^2$  з поправкою Йетса та точним критерієм Фішера для малих вибірок. Достовірні відмінності враховувались за умови  $p < 0,05$ . Для аналізу взаємозв'язку між вивченими показниками використовували багатофакторний логістичний регресійний аналіз, де були обчислені стандартизовані коефіцієнти бета та відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом для визначення факторів, які пов'язані з несприятливими результатами (летальністю). Ці коефіцієнти дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної у передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими за умови  $p < 0,05$ . Використовували уні- та мультіваріантний лог-регресійний аналіз для визначення показників, що є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки. Оцінювали  $\beta$ -коефіцієнт, стандартну помилку, ВШ, 95% ДІ для кожного фактору. Для оцінки прогностичної ефективності побудованих моделей застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic Analysis) із визначенням площі під кривою (AUC, Area Under Curve). За результатами ROC-аналізу встановлювали оптимальне порогове значення («cut-off value») прогнозованої ймовірності клінічного результату. Відповідно до обраного порогу розраховували основні операційні характеристики моделі: чутливість, специфічність, а також прогностичну цінність позитивного і негативного результатів. Для кожного показника визначали 95% довірчі інтервали.

### **РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК ПОРІВНЯНО З ЧОЛОВІКАМИ**

Тромбоемболія легеневої артерії характеризується значною клінічною поліморфністю. Неспецифічність її симптомів, що часто імітують ознаки інших патологічних станів, створює суттєві перешкоди для своєчасної диференційної діагностики та верифікації остаточного діагнозу. З огляду на вищезазначене, критично важливим є комплексний підхід для оцінки пацієнта, який передбачає пріоритетний аналіз вікового профілю, ідентифікацію специфічних факторів ризику та особливого врахування гендерних відмінностей у клінічній картині тромбоемболії легеневої артерії.

Останнім часом дедалі більше досліджень наголошують на необхідності врахування впливу статі на фактори ризику, розвиток клінічного перебігу та прогнозу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Встановлено, що у чоловіків атеросклеротичне ураження коронарних артерій як етіологічний чинник інфаркту міокарда (ІМ) трапляється достовірно частіше [171]. Натомість у жінок ішемія міокарда має більш гетерогенну природу, що обумовлює необхідність індивідуалізованого та диференційованого терапевтичного підходу [172]. Крім того, у жінок значно частіше реєструються атипів клінічні прояви інфаркту міокарда, що призводить до затримки встановлення діагнозу, нижчою частотою проведення черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) та вищими показниками летальності порівняно з чоловіками [173, 174]. Відомо, що на початкових етапах розвитку серцевої недостатності (СН) простежується чітка залежність етіології та патогенезу від статі пацієнта. Зокрема, у жіночій популяції домінує формування діастолічної дисфункції, тоді як у чоловіків частіше спостерігається порушення систолічної функції міокарда [175, 176, 177]. Статеві відмінності також спостерігаються у факторах ризику, проявах, лікуванні та результатах інших серцево-судинних

захворювань, включаючи інсульт, стеноз сонної артерії та аневризму черевної аорти [178].

Відповідно до сучасних наукових уявлень, чоловіча стать асоціюється з більш несприятливим перебігом тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у госпітальному періоді. Саме ця закономірність стала підставою для включення чоловічої статі як незалежного прогностичного чинника до шкали оцінки ризику ранньої (внутрішньолікарняної чи 30-денної) летальності - PESI [20]. Однак незважаючи на широке впровадження валідизованих шкал стратифікації ризику, питання гендерної детермінованості прогнозу при тромбоемболії легеневої артерії залишається предметом наукових дискусій. Сучасний масив клінічних даних містить суперечливі результати щодо впливу статі на показники летальності. Хоча традиційні моделі прогнозування враховують саме чоловічу стать як фактор додаткового ризику, низка актуальних публікацій свідчить про зворотну тенденцію. Зокрема, існують докази того, що у жіночій популяції ТЕЛА може характеризуватися більш агресивним перебігом, вищою частотою госпітальних ускладнень та гіршим 30-денним прогнозом порівняно з чоловіками [128, 179]. Такі розбіжності в результатах досліджень обґрунтовують актуальність, важливість та необхідність подальшої прицільної оцінки клінічних та патофізіологічних особливостей перебігу ТЕЛА з урахуванням статевого диморфізму.

Завдання цього розділу дослідження полягало у визначенні гендерних особливостей перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок у порівнянні з чоловіками.

Дизайн дослідження передбачав ретроспективний аналіз даних 243 пацієнтів із верифікованим діагнозом ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій (МКТ-ангіографія ЛА), які були послідовно госпіталізованих до КНП «Харківська міська клінічна лікарня № 8» за період з 1 січня 2017 року по 31 грудня 2018 року. Вибірку було стратифіковано за статевою ознакою на дві групи: I група — чоловіки (середній вік яких складав  $58,12 \pm 14,59$  років, II група — жінки

(середній вік  $62,84 \pm 13,67$  років). Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Пацієнти(n=243)	y %
Середній вік ( $M \pm \sigma$ ), роки	60,16 $\pm$ 14,36	-
<b>Фактори значного ризику (ВШ &gt; 10), n (%)</b>		
Переломи нижніх кінцівок	19	7,82
Протезування колінного чи стегнового суглобів	3	1,23
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	9	3,70
ІМ (до 3 міс.)	8	3,29
ВТЕ в анамнезі	41	16,87
<b>Фактори помірнього ризику (ВШ 2-9), n (%)</b>		
Артроскопічні операції на колінному суглобі	3	1,23
Хіміотерапія в анамнезі	12	4,94
Застійна СН та ДН	14	5,76
Запальні захворювання кишківника	4	1,65
Онкологічне захворювання	43	17,70
Тромбоз поверхневих вен	114	46,91
Гормонозамісна терапія	5	2,06
<b>Фактори низького ризику (ВШ &lt;9), n (%)</b>		
Тромбофілія	10	4,12
Ліжковий режим > 3 діб	27	11,11
ЦД	58	23,87
АГ	151	62,14
ФП	45	18,52
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	4	1,65
Похилий вік *	111	45,68
Ожиріння **	56	23,05
Варикозне розширення вен	82	33,74
<b>Клас за PESI, n (%)</b>		
Клас I	43	17,70
Клас II	71	29,22
Клас III	49	20,16
Клас IV	29	11,93
Клас V	51	20,99
<b>Бали sPESI, n (%)</b>		
Низький	83	34,16
Високий	160	65,84

продовження табл.3.1

Бали	97,53±38,92	-
Летальність	46	18,93

Примітки: ВШ-відношення шансів; СН - серцева недостатність; ФП - фібриляція передсердь; ІМ - інфаркт міокарда; ВТЕ - венозний тромбоемболізм; ДН - дихальна недостатність; ЦД - цукровий діабет; АГ - артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); МСКТ - мультиспіральна комп'ютерна томографія. \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Відповідно до завдання дослідження, було проведено комплексне обстеження та порівняння 243 хворих на ТЕЛА. Залежно від статевої належності, обстежених було розподілено на дві репрезентативні групи: І групу сформували 138 чоловіків (56,79 %), ІІ групу — 105 жінок (43,21 %). За результатами проведеного аналізу було систематизовано та порівняно вихідні клінічні характеристики хворих в обох групах.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував, що пацієнти чоловічої статі були статистично значуще молодшими за жінок: їхній середній вік становив 58,12±14,59 року проти 62,84±13,67 року відповідно (p=0,0003). Отримані результати корелюють із даними досліджень Deisy Barrios та співавт., а також Grzegorz Procyk та співавт. в яких також було констатовано превалювання пацієток старшої вікової групи серед пацієнтів з ТЕЛА [180, 181].

За результатами аналізу поширеності факторів ризику виникнення ТЕЛА встановлено, що статистично значущими предикторами розвитку ТЕЛА (p < 0,05) є похилий вік пацієнтів та обтяжений анамнез щодо цукрового діабету (рис. 1). При проведенні гендерного аналізу виявлено достовірне переважання певних факторів ризику серед жіночої когорти порівняно з чоловічою. При цьому у жінок вірогідно частіше, ніж у чоловіків, зустрічалися такі чинники, як похилий вік – 56 (53,3 %) проти 55 (39,9 %) при p = 0,037 та цукровий діабет – 33 (31,4 %) проти 25 (18,1 %) при p = 0,016. Особливу увагу привертає порівняльний аналіз частоти онкологічних захворювань: у нашому

дослідженні цей показник не мав достовірних гендерних відмінностей (18,1 % проти 17,1 %), що суперечить даним Karsten Keller et al. та інш. [85, 182], які вказують на превалювання онкопатології серед пацієнтів чоловічої статі з ТЕЛА.

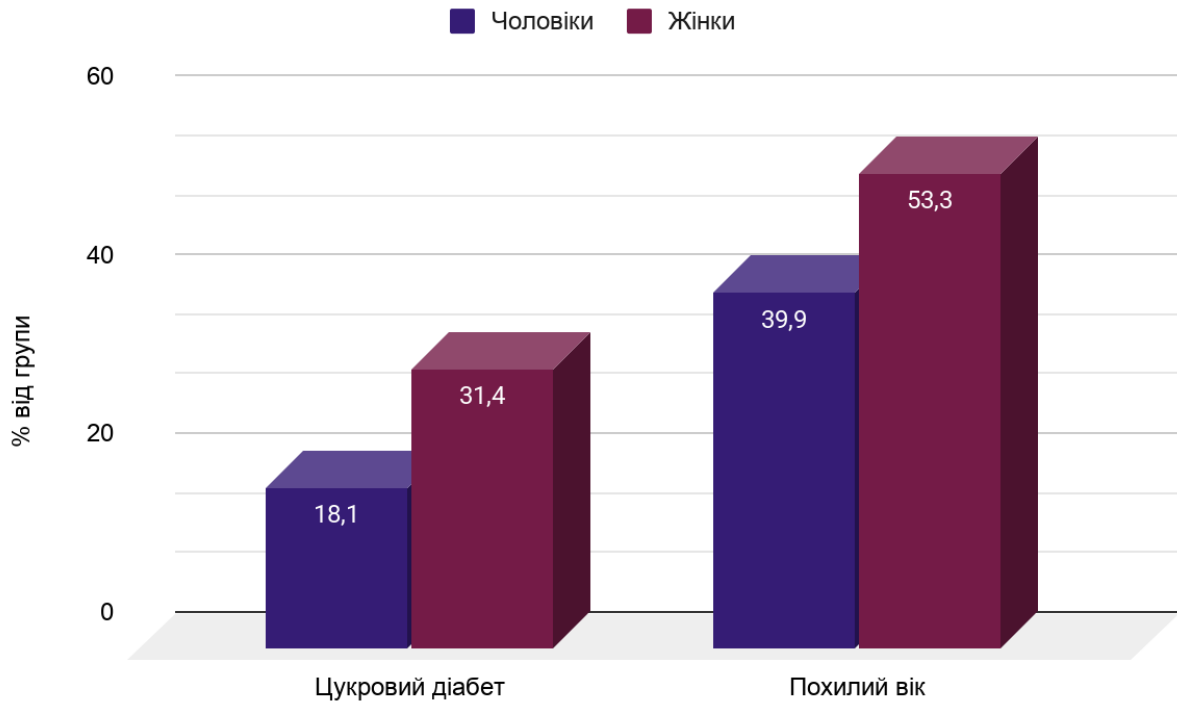


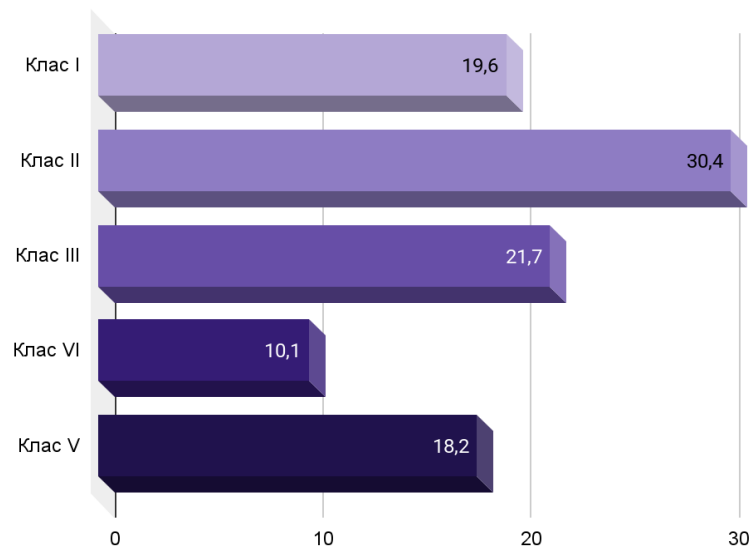
Рисунок 3.1 – Поширеність факторів ризику в залежності від статі, %

У результаті розподілу хворих за величиною ризику було виявлено, що до групи високого ризику, за такими клінічними ознаками, як шок та гіпотонія (САТ < 90 мм рт. ст. тривалістю > 15 хв, за відсутності аритмії, гіповолемії чи септичного стану) серед чоловіків можна віднести 11 % хворих, а серед жінок – 20 %. Дані результати вказують на більш агресивний клінічний маніфест ТЕЛА у пацієток жіночої статі.

Оцінку прогностичної тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів з легеневою емболією проводили шляхом стратифікації ризику ранньої 30-ти денної смертності за індексом тяжкості PESI (рис. 3.2) та його спрощеною шкалою sPESI. Аналіз даних за шкалою sPESI продемонстрував статистично значущі гендерні відмінності ( $p = 0,007$ ). Зокрема, категорію низького ризику

було верифіковано у 41,3 % (n=57) чоловіків порівняно з 24,8 % (n=26) жінок. Відповідно, високий ризик несприятливого прогнозу достовірно частіше реєстрували серед жінок— 75,2 % (n=79) проти 59,7 % (n=81) у чоловіків, при  $p = 0,007$ . Слід зауважити, що отримані результати частково суперечать даним К. Keller та співавт. [182], де зафіксована відсутність кореляції між статтю пацієнта та несприятливим 30-денним результатом.

Ризик за шкалою PESI серед чоловіків, у %



Ризик за шкалою PESI серед жінок, у %

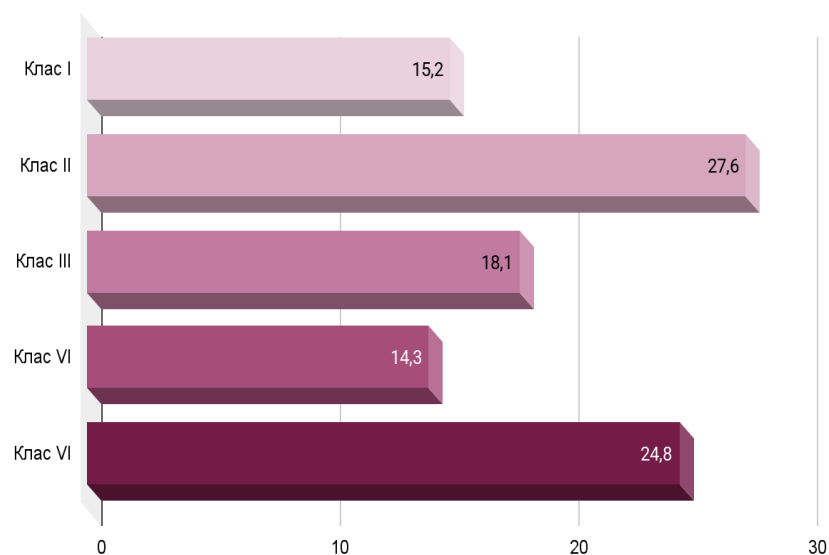


Рисунок 3.2 – Рівень ризику за шкалою PESI в залежності від статі, %

Порівняльний аналіз показників сатурації, частоти серцевих скорочень та систолічного артеріального тиску при надходженні до лікарні вказують на те, що жінки з ТЕЛА госпіталізуються у більш тяжкому стані, ніж чоловіки (рис.3.3). Це підтверджується статистично значущим зниженням рівня  $SpO_2$  ( $p = 0,007$ ), САТ ( $p = 0,044$ ) та одночасним зростанням ЧСС ( $p = 0,001$ ) у жінок на момент первинного огляду. Для групи чоловіків і групи жінок показник  $SpO_2$  становив  $91,36 \pm 6,09$  і  $87,92 \pm 10,96$  відповідно, при  $p = 0,007$ , для показника ЧСС –  $89,36 \pm 19,10$  і  $98,17 \pm 21,11$  при  $p = 0,001$ , для показника САТ –  $126,67 \pm 26,36$  і  $119,43 \pm 29,20$  при  $p = 0,044$ .

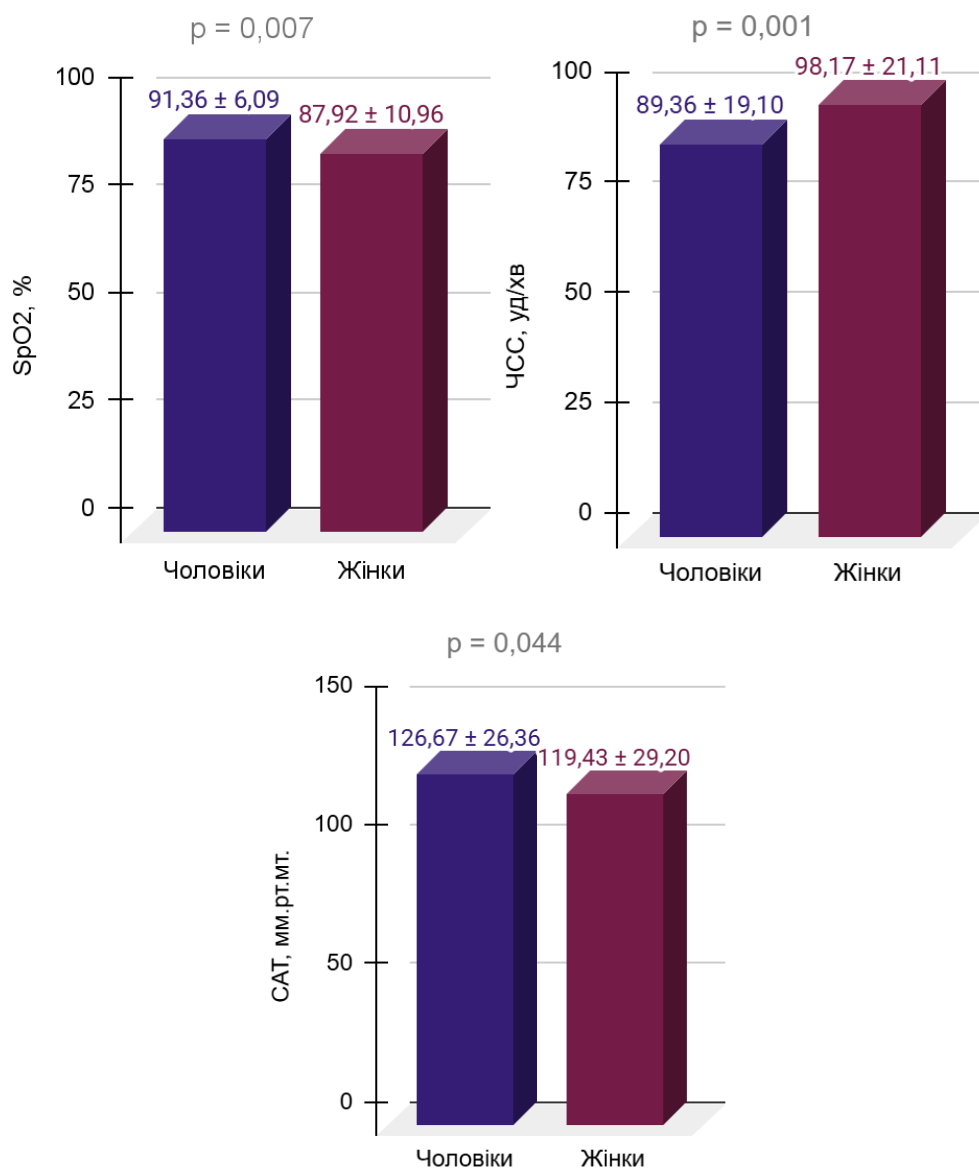


Рисунок 3.3 – Порівняльний аналіз показників сатурації, частоти серцевих скорочень та систолічного артеріального тиску в залежності від статі

При порівняльному аналізі лабораторних показників пацієнтів обох груп встановлено, що єдиним показником із статистично значущою гендерною диференціацією виявився рівень загального холестерину. Зокрема, у жінок концентрація загального холестерину була вірогідно вищою порівняно з чоловічою когортою і становила  $5,55 \pm 1,32$  проти  $4,80 \pm 1,16$  при  $p = 0,017$ . За рештою досліджуваних лабораторних параметрів не було виявлено статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Аналіз електрокардіографічного дослідження дозволив виявити специфічні особливості біоелектричної активності міокарда залежно від статі пацієнтів (рис. 3.4). Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) частіше реєструвалися у жінок — 85,00 % проти 68,42 % у чоловіків, що може вказувати на триваліший анамнез артеріальної гіпертензії. Натомість у чоловічій когорті тромбоемболія легеневої артерії частіше супроводжувалася типовими ознаками гострого перевантаження правих відділів серця, а саме неспецифічними змінами сегмента ST і зубця T (негативні зубці T у III і V1-V2 відведеннях, та у V2-V4 до V6 відведеннях) – 58,62 % проти 40,00 %, синдром SI-QIII-TIII – 44,00 % проти 33,33 %, відхилення електричної вісі серця (переважно праворуч) – 58,06 % проти 13,33 %, неповна або повна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) – 61,76 % проти 42,86 % відповідно.

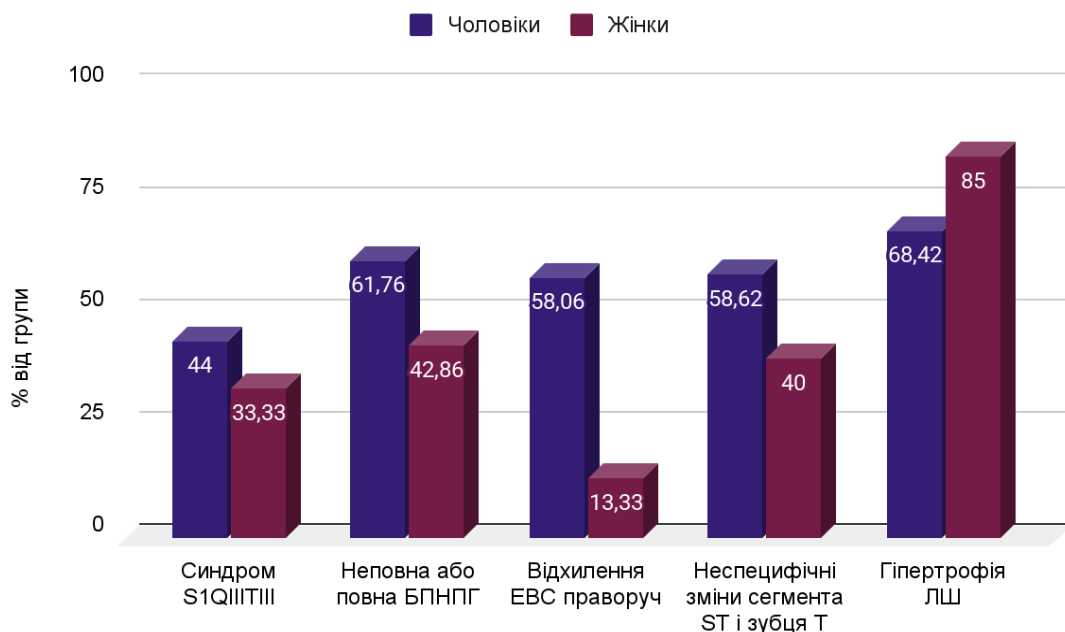


Рисунок 3.4 – Відмінності показників ЕКГ в залежності від статі, %

Аналіз рентгенологічної картини органів грудної клітки (рис. 3.5) у пацієнтів із ТЕЛА не виявив суттєвих гендерних відмінностей щодо частоти розширення меж серцевої тіні, яке спостерігалось у 72,22% чоловіків та 72,00% жінок. Проте було зафіксовано певні тенденції в частоті інших рентгенологічних ознак. Зокрема, у чоловіків частіше реєстрували наявність вільної рідини у плевральній порожнині (21,88 % проти 13,64 % у жінок), розширення стовбура легеневої артерії (11,11 % проти 5,26 %) та ущільнення легеневої паренхіми (46,43 % проти 35,29 %). Натомість у жінок частіше візуалізувалися ознаки порушення вентиляції та діафрагмальні зміни: високе стояння купола діафрагми виявлено у 16,67 % випадків (проти 7,14 % у чоловіків), а вогнища ателектазу — в 11,76 % (проти 3,7 % у чоловіків).

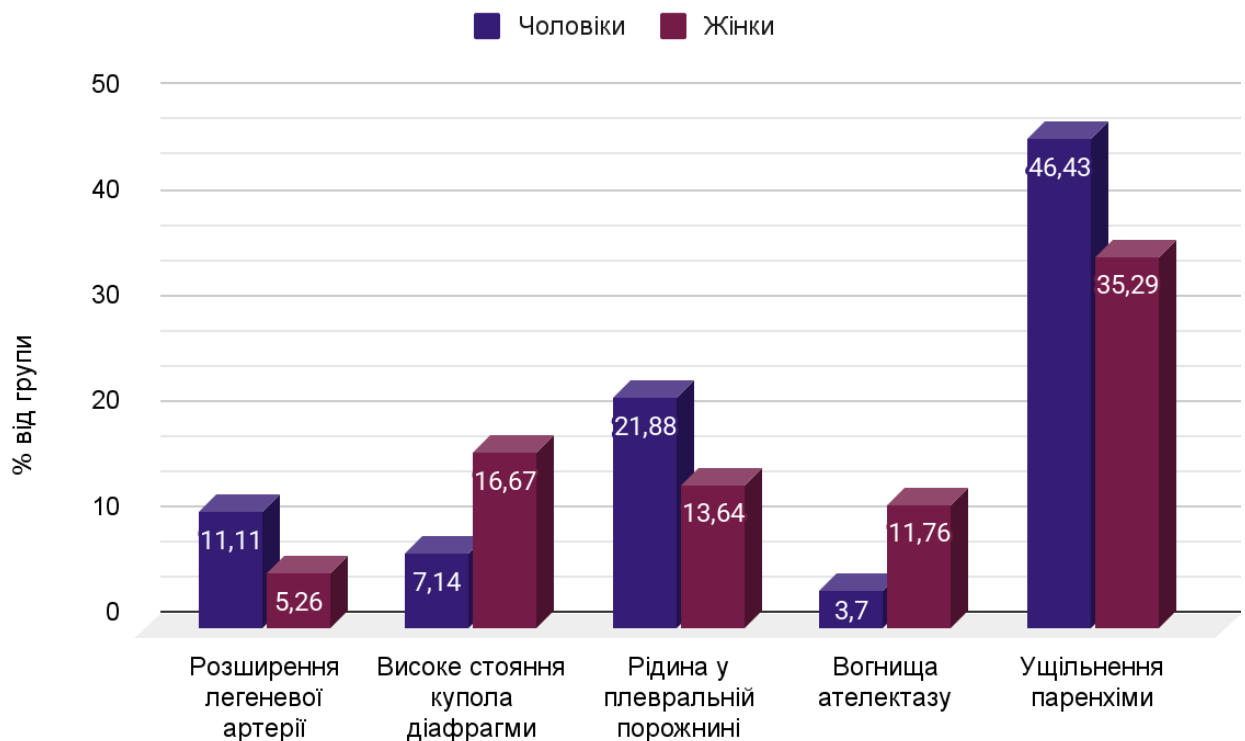


Рисунок 3.5 – Відмінності показників рентгенографії ОГК в залежності від статі, %

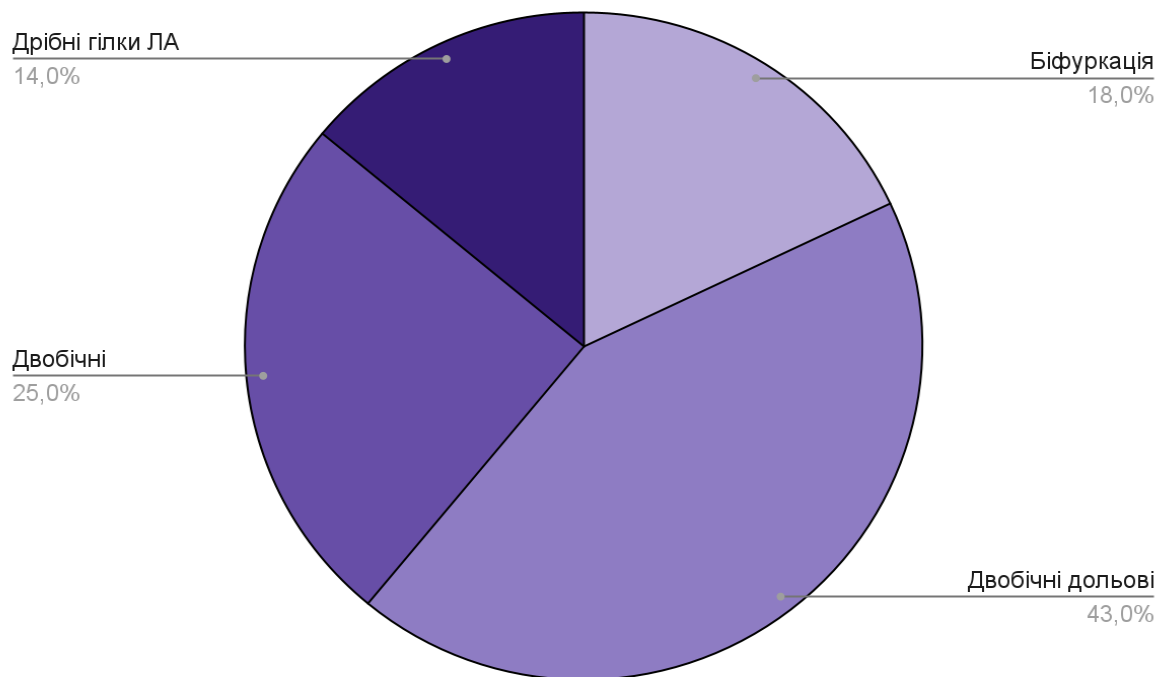
При порівняльному аналізі показників ЕхоКГ встановлено статистично значущу статеву відмінність лінійних параметрів лівого шлуночка (ЛШ) та аорти. Зокрема, у чоловіків показники кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-

систоличного розмірів (КСР) ЛШ вірогідно перевищували аналогічні значення у жінок: КДР ЛШ склав  $49,81 \pm 8,89$  мм проти  $46,67 \pm 5,41$  мм,  $p = 0,0001$ , а КСР ЛШ —  $34,75 \pm 7,34$  мм проти  $31,85 \pm 5,07$  мм,  $p = 0,0007$ . Крім того, у пацієнтів чоловічої статі спостерігався більший діаметр аорти, який становив  $36,78 \pm 3,92$  мм, тоді як у жінок цей показник становив  $33,84 \pm 3,30$  мм,  $p = 0,011$ .

При порівняльному аналізі даних мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легневих артерій, статистично значущих гендерних відмінностей між основними морфометричними параметрами судинного русла виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Зокрема, середній розмір лівої легеневої артерії (ЛЛА) у чоловіків та жінок був майже ідентичним і становив  $24,34 \pm 3,41$  мм для чоловіків та  $24,44 \pm 3,64$  мм для жінок відповідно ( $p = 0,849$ ). Аналогічна відсутність достовірних розбіжностей зафіксована для розмірів правої легеневої артерії (ПЛА):  $25,44 \pm 4,78$  мм для чоловічої групи та  $25,30 \pm 3,73$  мм для жіночої ( $p = 0,836$ ), а також для легеневого стовбура (ЛС):  $30,47 \pm 4,81$  мм проти  $29,86 \pm 5,14$  мм, відповідно ( $p = 0,42$ ).

Аналіз поширеності рівня ураження легеневої артерії з розподілом на рівень біфуркації, двобічних дольових, двобічних сегментарних, дрібних гілок в залежності від статі представлено на рис. 3.6. Оцінка топічної поширеності ТЕЛА виявила певну гетерогенність залежно від статі пацієнтів. Зокрема, жіноча стать асоціювалася з більш високою частотою, як проксимального ураження (на рівні біфуркації легеневого стовбура), так і дистальної емболії дрібних гілок ЛА. У чоловіків, навпаки, було зафіксовано переважання тромботичної оклюзії двобічних сегментарних гілок ЛА. Ураження двобічних дольових гілок ЛА не мала статистично значущих відмінностей між групами.

## Рівень ураження ЛА серед чоловіків, у %



## Рівень ураження ЛА серед жінок, у %

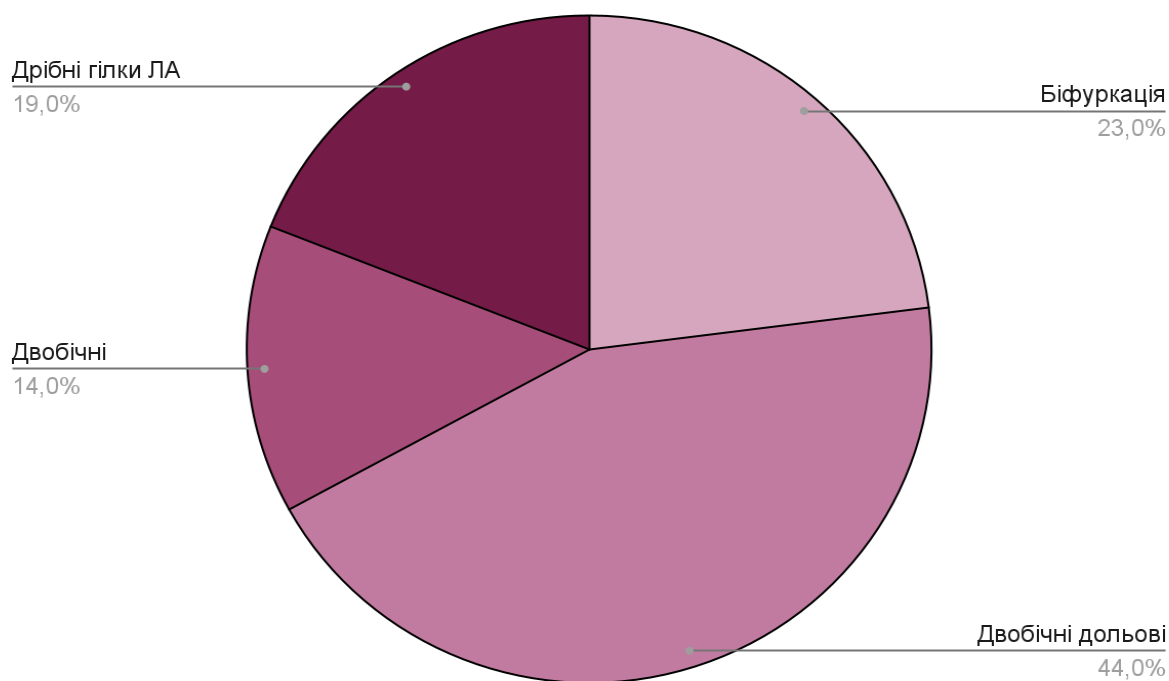


Рисунок 3.6 – Рівень ураження ЛА за даними МКТ-ангіографії при ТЕЛА в залежності від статі, %

Оцінюючи летальність, було з'ясовано що летальність у групі жінок була порівняно більшою ніж у групі чоловіків – 22,86 % проти 15,94 % відповідно.

Зазначена тенденція може бути обумовлена сукупним впливом декількох факторів: жінки порівняно з чоловіками були старші за віком, питома вага високого ризику для жінок була вищою, ніж для чоловіків. Характерно, що відносна летальність пацієнтів з високим ризиком у групі жінок у майже у 2,5 рази вища ніж у групі чоловіків – 16,19 % від усієї кількості пацієнтів у групі жінок, проти 6,52 % у групі чоловіків (рис. 3.7). Водночас летальність пацієнтів, віднесених до категорії невисокого ризику, була дещо вищою серед чоловіків, що відрізняється від загальноприйнятих літературних даних [19, 182], які вказують на специфічний вплив жіночої статі на прогноз навіть при менш тяжкому перебігу ТЕЛА.

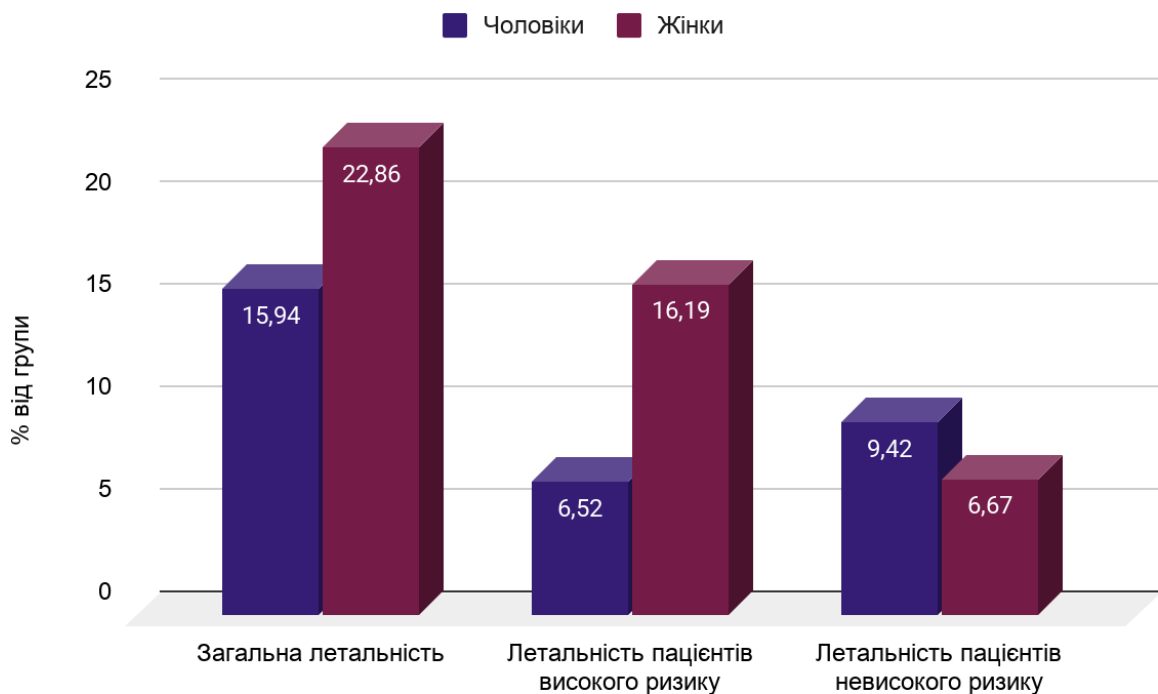


Рисунок 3.7 – Летальність пацієнтів в залежності від тяжкості, %

Для визначення незалежних чинників, пов'язаних з летальністю у хворих на ТЕЛА в залежності від статі, нами був проведений уні- та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз впливу досліджуваних чинників (табл. 3.2, 3.3). Виконаний регресійний аналіз показав вірогідну

незалежну асоціацію між показниками госпітальної летальності у пацієнтів з ТЕЛА чоловічої статі (рис.6) та наявністю лейкоцитозу ( $p=0,047$ ) та фібриляцією передсердь в анамнезі ( $p=0,031$ ), підвищеними показниками  $R_{\text{срЛА}}$  ( $p=0,032$ ) та КДР ЛШ ( $p=0,018$ ). Натомість у жінок домінуючими чинниками незалежно асоційованими з госпітальною летальністю є вік ( $p=0,027$ ), наявність ожиріння ( $p=0,023$ ), лейкоцитозу ( $p=0,017$ ) та підвищення середнього тиску в легеневій артерії ( $p=0,008$ ).

Таблиця 3.2

Чинники, що впливають на госпітальну летальність у чоловіків з ТЕЛА

Показники	Залежна складова: летальність (чоловіки)							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=22,52$ ; $P = 0,013$ )				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=19,58$ ; $P = 0,0006$ )			
	$\beta$ - коефіцієн т	ВШ	95% ДІ	Р	$\beta$ - коефіцієн т	ВШ	95% ДІ	Р
ФП	2,607	13,55 2	0,824- 222,86 1	0,06 8	2,109	8,24 8	1,209 - 56,22 9	0,03 1
Р ср. ЛА, мм.рт.ст.	0,094	1,099	0,997- 1,211	0,05 9	0,062	1,06 4	1,005 - 1,126	0,03 2
Онкологічне захворюван ня	-1,315	0,269	0,024- 2,979	0,28 4				
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	0,185	1,203	0,992- 1,459	0,06 0	0,160	1,17 4	1,002 - 1,374	0,04 7
ФВ ЛШ, %	-0,029	0,971	0,831- 1,135	0,71 2				
КДР ЛШ, мм	0,142	1,153	0,908- 1,463	0,24 3	0,137	1,14 7	0,938 - 1,402	0,01 8
ПП, мм	-0,059	0,943	0,754- 1,178	0,60 5				
ПШ, мм	-0,029	0,972	0,803- 1,175	0,76 6				
Вік	-0,047	0,954	0,879- 1,034	0,25 3				
ЦД	0,604	1,829	0,112- 29,951	0,67 2				

Примітки: ВШ - відношення шансів; ДІ - довірчий інтервал; ФП - фібриляція передсердь; СррЛА - середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; КДР ЛШ - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ПП - праве передсердя; ПШ - правий шлуночок; ЦД - цукровий діабет.

Таблиця 3.3

Чинники, що впливають на госпітальну летальність у жінок з ТЕЛА

Показник и	Залежна складова: летальність (жінки)							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=37,64$ ; $P < 0,0001$ )				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=31,60$ ; $P < 0,0001$ )			
	$\beta$ - коєфіцієнт	ВШ	95% ДІ	Р	$\beta$ - коєфіцієнт	ВШ	95% ДІ	Р
ЦД	0,585	1,794	0,049- 65,048	0,74 9				
SpO2	-0,263	0,769	0,510- 1,159	0,21 0				
Ожиріння	-4,413	0,012	0,0001- 1,107	0,05 5	-3.274	0.03 8	0.002 - 0.636	0.02 3
Вік	0,218	1,244	0,957- 1,617	0,10 4	0.107	1.11 3	1.013 - 1.223	0.02 7
ПП, мм	-0,326	0,722	0,379- 1,370	0,31 9				
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	0,225	1,253	0,883- 1,778	0,20 7	0.229	1.25 7	1.042 - 1.516	0.01 7
Р ср. ЛА, мм.рт.ст.	0,137	1,147	0,932- 1,411	0,19 6	0.105	1.11 1	1.028 - 1.202	0.00 8
ПШ, мм	0,256	1,292	0,813- 2,051	0,27 9				
КДР ЛШ, мм	-0,052	0,949	0,556- 1,620	0,84 8				
АГ	3,071	21,56 8	0,064- 7231,97 0	0,30 1				

Примітки: ВШ - відношення шансів; ДІ - довірчий інтервал; ЦД - цукровий діабет, SpO2 – насичення крові киснем; ПП - праве передсердя, СррЛА - середній тиск у легеневій артерії; ПШ - правий шлуночок, КДР ЛШ - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку, АГ - артеріальна гіпертензія.

Таким чином, аналіз структури коморбідності та факторів ризику виявив суттєві гендерні відмінності у пацієнтів із ТЕЛА. Встановлено, що серед жінок статистично значуще частіше реєструвалися такі предиктори, як похилий вік

(53,3 % проти 39,9 % у чоловіків;  $p = 0,037$ ) та наявність цукрового діабету (31,4 % проти 18,1 %;  $p = 0,016$ ).

За даними комп'ютерної томографії не виявлено достовірних гендерних відмінностей щодо локалізації, поширеності та об'єму ураження легеневих артерій при гострій ТЕЛА. Проте клінічний стан жінок при госпіталізації характеризувався вищим ступенем тяжкості. Зокрема, у жіночої статі частка осіб високого ризику була майже вдвічі більшою порівняно з чоловічою (20 % проти 11 %). Об'єктивні показники гемодинаміки та газообміну також демонстрували гіршу динаміку в жінок: рівень сатурації був достовірно нижчим ( $87,92 \pm 10,96$  проти  $91,36 \pm 6,09$  у чоловіків при  $p = 0,007$ ), а ЧСС — вищою ( $98,17 \pm 21,11$  проти  $89,36 \pm 19,10$  у чоловіків при  $p = 0,001$ ).

Рівень госпітальної летальності при ТЕЛА є гендерно залежним і суттєво переважає у жінок, як в цілому по групі, так і серед хворих високого ризику (відповідно 23,81 % та 11,43 % проти 15,94 % та 3,62 % у чоловіків).

Матеріали розділу опубліковані в науковій праці:

Целуйко В.Й, Харченко Л.В (2023). Особливості перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*, (46), 33-42. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-04>.

## **РОЗДІЛ 4. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО НАЙБЛИЖЧОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ВИСОКОГО РИЗИКУ**

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) посідає провідне місце у структурі кардіоваскулярної патології через значну поширеність та високий ризик летальності як у найближчому, так і у віддаленому періодах [1-5,20, 183]. Лише у США між 1999 та 2018 рр. було зареєстровано понад 159 тисяч летальних випадків від ТЕЛА [184,185]. Згідно з сучасними європейськими рекомендаціями, розрахункова частота виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень становить приблизно 0,5–1 на 1000 населення [22]. Сучасна стратегія ведення пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії базується на стратифікації ризику ранньої смерті [20], де ключовим предиктором несприятливого прогнозу є не лише анатомічні характеристики тромбу, а передусім тяжкість гемодинамічних розладів з наявністю гемодинамічної нестабільності. Вона включає зупинку серця з необхідністю серцево-легеневої реанімації, розвиток обструктивного шоку або стійку артеріальну гіпотензію (зниження систолічного артеріального тиску (САТ) < 90 мм рт. ст. або його падіння на  $\geq 40$  мм рт. ст. від вихідного рівня протягом 15 хвилин за відсутності інших причин). Дана категорія хворих характеризується найтяжчим перебігом та високим рівнем госпітальної летальності, що, за даними різних авторів, коливається від 25,4% до 70% [186,187,188]. Попри це, вплив статі на госпітальну летальність при ТЕЛА високого ризику вивчений недостатньо, що показує актуальність вивчення теми гендерних особливостей при прогнозі перебігу тромбоемболії легеневої артерії у хворих в Україні.

Завданням цього розділу дисертації було визначення факторів ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів з ТЕЛА в залежності від статі.

На цьому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз даних 635 пацієнтів із підтвердженим діагнозом ТЕЛА, які були послідовно госпіталізовані в КНП «МКЛ №8» ХМР у період з 1 січня 2017 року по 1 січня 2023 року.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) [20], усіх пацієнтів було стратифіковано за рівнем ризику ранньої летальності. До I групи (високого ризику) увійшло 113 (17,8 %) осіб, серед яких: 46 чоловіків (середній вік яких складав  $62,25 \pm 12,09$  років) та 67 жінок (із середнім роком  $67,68 \pm 15,60$ ). До групи II (невисокого ризику) було включено 522 особи (82,2 %): 323 чоловіки та 199 жінок із середнім віком  $58,21 \pm 14,31$  та  $63,30 \pm 12,96$  років відповідно.

Для реалізації завдань дослідження, поглиблений аналіз було зосереджено саме на когорті пацієнтів високого ризику. Для проведення порівняльної оцінки їх було розподілено на дві групи залежно від наслідку госпітального етапу: групу IA склали пацієнти з гострою ТЕЛА, які були виписані зі стаціонару зі сприятливим прогнозом; групу IB — хворі з гострою ТЕЛА високого ризику, які померли в госпітальний період (табл.4.1). Надалі, для верифікації гендерних особливостей, кожену групу було диференційовано за статевою ознакою.

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів високого ризику в залежності від летальності, n (%)

Показник	Група високого ризику I (n=113)	Група виписаних хворих IA (n=63)	Група померлих хворих IB (n=50)	$\chi^2, p$
<b>Данні при надходженні в стаціонар</b>				
Середній вік (M $\pm$ $\sigma$ ), роки	64,93 $\pm$ 14,09	64,92 $\pm$ 14,08	64,94 $\pm$ 14,25	0,994
Чоловіча стать, n(%)	46(40)	32(50,8)	14(28,0)	<b>0,014</b>

продовження табл.4.1

Жіноча стать, n(%)	67(59,3)	31(49,2)	36(72,0)	
Похилий вік, n(%)	71(62,8)	40(63,5)	31(62,0)	0,871
ВТЕ в анамнезі, n(%)	18(15,9)	13(20,6)	5(10,0)	0,099
Середня ЧСС (M ± σ), уд/хв	105,92±20,7 7	103,58±20,2 8	109,04±21,2 3	0,142
Середній САТ (M ± σ), мм,рт,ст,	78,14±18,52	85,79±12,42	67,87±20,42	0,00001
Середня температур а тіла (M ± σ), °C	36,39±0,52	36,42±0,58	36,35±0,43	0,276
Середня SpO2 (M ± σ), %	82,28±10,43	86,41±6,65	77,13±11,96	0,00004 3
<b>Клінічна характеристика</b>				
Варикозне розширенн я вен, n (%)	28 (25,2)	13 (20,6)	15 (31,3)	0,202
Ожиріння, n (%)**	40 (36,0)	14(22,2)	26 (54,2)	0,0005
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	42 (37,8)	17(27,0)	25 (52,1)	0,007
Тромбоз поверхневи х вен, n (%)	28 (25,2)	13 (20,6)	15 (31,3)	0,202
Застійна СН та ДН, n (%)	28 (25,2)	16 (25,4)	12 (25,0)	0,962
ФП, n (%)	27 (24,3)	15 (23,8)	12 (25,0)	0,885
ЦД, n (%)	22 (19,8)	12 (19,0)	10 (20,8)	0,815
АГ, n (%)	88 (79,3)	47 (74,6)	41 (85,4)	0,248
Онкологія, n (%)	11 (9,9)	6 (9,5)	5 (10,4)	0,560

продовження табл.4.1

Інфекції, n (%)	15 (13,5)	8 (12,7)	7 (14,6)	0,994
<b>Рівень оклюзії за даними КТ-ангіографії</b>				
На рівні біфуркації, n (%)	26 (23,4)	12 (19,0)	14 (29,2)	0,212
На рівні двобічних дольових гілок, n (%)	54 (48,6)	32 (50,8)	22 (45,8)	0,605
На рівних двобічних сегментарних гілок, n (%)	10 (9,0)	9 (14,3)	1 (2,1)	0,025
На рівні дрібних гілок, n (%)	2 (1,8)	2 (3,2)	0	0,320
<b>Результати за даними ЕхоКГ</b>				
ЛЛА (М ± σ), мм	25,49±2,68	25,44±2,75	25,73±2,41	0,426
ПЛА (М ± σ), мм	26,00±3,91	25,90±3,90	26,45±4,13	0,800
ЛС (М ± σ), мм	31,76±3,88	31,62±4,03	32,45±3,21	0,515
ЛП (М ± σ), мм	39,63±5,81	39,60±6,11	39,80±3,61	0,948
ПП (М ± σ), мм	45,90±6,87	45,58±6,20	47,90±10,33	0,225
ПШ (М ± σ), мм	36,23±10,28	35,56±9,93	41,38±12,19	0,216
КДР ЛШ (М ± σ), мм	45,56±9,62	45,69±10,14	44,70±5,76	0,864
КСР ЛШ (М ± σ), мм	32,19±6,64	32,00±6,82	33,40±5,54	0,449
МШП (М ± σ), мм	10,58±1,75	10,42±1,60	11,45±2,30	0,157
Ударний об'єм (М ± σ), мл	52,92±18,71	54,12±19,11	46,50±15,94	0,476
D аорти (М ± σ), мм	33,96±4,55	34,30±4,31	31,67±5,74	0,380
P ср, ЛА (М ± σ), мм,рт,ст,	51,70±16,90	50,78±16,86	58,00±16,85	0,163
ФВ ЛШ (М ± σ), %	55,52±9,45	56,43±9,25	49,90±9,16	0,008

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>Скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ - систолічний артеріальний тиск; SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна

недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перетинка; D аорти – діаметр аорти; P сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

Аналіз отриманих результатів продемонстрував статистично значуще переважання жінок у структурі групи померлих пацієнтів високого ризику (група ІВ), де їхня питома вага становила 72 % ( $p = 0,014$ ). Клінічний перебіг захворювання у пацієнтів ІВ підгрупи характеризувався більшою тяжкістю порівняно з ІА підгрупою. Про це свідчило статистично значуще зниження рівнів сатурації кисню ( $p = 0,000043$ ) та показників систолічного артеріального тиску ( $p = 0,00001$ ). Аналіз факторів ризику виявив, що у представників ІВ підгрупи достовірно частіше зустрічались такі чинники ризику ТЕЛА, як ожиріння ( $p = 0,0005$ ) та тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок ( $p = 0,007$ ). За даними МСКТ-ангіографії у цих хворих частіше верифікували двобічне сегментарне ураження легневих артерій ( $p = 0,025$ ), а за результатами ехокардіографії відзначалося достовірне зниження фракції викиду лівого шлуночка ( $p = 0,008$ ).

Для ідентифікації незалежних чинників, асоційованих із госпітальною летальністю у хворих з ТЕЛА високого ризику, нами було проведено уні- та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Чинники, що впливають на госпітальну летальність у хворих на ТЕЛА високого ризику

Показники	Залежна складова: летальність							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=77,35$ ; $P < 0,0001$ ) AUC=0.922(0.856-0.964)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=63,11$ ; $P < 0,0001$ ) AUC=0.888(0.815-0.940)			
	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
SpO <sub>2</sub> , n (%)	-0,118	0,889	0,82- 0,97	0,007	-0,114	0,893	0,83-0,96	0,0014

## продовження табл.4.2

АГ, n (%)	3,483	32,558	2,37-446,41	0,009				
Локалізація тромбу у біфуркації ЛА n (%)	2,292	9,894	1,36-71,84	0,024	1,58	4,857	1,35-17,48	0,015
Вік, n (%) роки	-0,049	0,952	0,89-1,007	0,087				
ВТЕ в анамнезі, n (%)	-0,663	0,515	0,07- 3,57	0,502				
Двобічна дольова локалізація тромбів у ЛА n (%)	0,459	1,583	0,35- 7,16	0,551				
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	0,286	1,331	1,04- 1,71	0,024				
Встановлене онкологічне захворювання n (%)	1,911	6,759	0,72 63,52	0,095				
Рсер ЛА, мм рт ст	0,013	1,014	0,97-1,06	0,519				
САТ, n (%) мм рт ст	-0,127	0,881	0,82- 0,95	0,001	-0,091	0,913	0,87-16,77	0,0008
Жіноча стать, n (%)	2,363	10,624	2,03-55,53	0,005	1,663	5,273	1,66-16,76	0,0048
ФВ ЛШ, n (%)	-0,097	0,908	0,83-0,99	0,044	-0,078	0,924	0,87-0,98	0,011
ФП, n (%)	0,751	2,119	0,44- 10,23	0,349	-	-	-	-
ЦД, n (%)	-0,858	0,424	0,08-2,19	0,306	-	-	-	-
ЧСС, n (%) уд/хв	0,0004	1	0,97-1,03	0,979	-	-	-	-

Скорочення: SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем; АГ – артеріальна гіпертензія; ЛА – легенева артерія; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; САТ – систолічний артеріальний тиск; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Побудована регресійна модель продемонструвала наявність прямого статистично значущого зв'язку між імовірністю летального наслідку та такими показниками, як жіноча стать ( $p = 0,0048$ ) і локалізація тромбу в ділянці біфуркації легеневої артерії ( $p = 0,015$ ). Водночас встановлено зворотну незалежну асоціацію ризику смерті з рівнем САТ ( $p = 0,0008$ ), показником SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,0014$ ) та фракцією викиду лівого шлуночка ( $p = 0,011$ ).

На основі результатів багатофакторного регресійного аналізу була отримана та опрацьована формула (4.1) для індивідуальної оцінки ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, яка базується на ідентифікованих незалежних чинниках, з якими було виявлено зв'язок:

$$Y = (\exp(17,47 - 0,11 \times \text{SpO}_2 + 1,58 \times \text{локалізація тромбу у біфуркації ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВ ЛШ}))/ (1 + \exp(17,47 - 0,11 \times \text{SpO}_2 + 1,58 \times \text{локалізація тромбу у біфуркації ЛА} - 0,09 \times \text{САТ} + 1,66 \times \text{стать} - 0,08 \times \text{ФВЛШ})). \quad (4.1)$$

Ця формула генерує значення індивідуальної імовірності ( $Y$ ) у діапазоні від 0 до 1. Значення, що перевищує пороговий рівень 0,5 класифікує випадок як той, що має високу ймовірність летального результату в госпітальний період. При  $Y < 0,5$  навпаки, ризик оцінюється як невисокий (негативний результат, відсутність події), вказує на низьку ймовірність госпітальної смерті та прогнозує сприятливий наслідок захворювання. Це дозволяє об'єктивізувати прогноз у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику та персоналізувати підхід до їхнього ведення.

Верифікація точності запропонованої формули за допомогою ROC-аналізу продемонструвала її високу роздільну здатність ( $\text{AUC} = 0,7861$ ;  $p < 0,0001$ ) з чутливістю 64,% та специфічністю моделі 92,1%. Отриманий довірчий інтервал (0,784–0,93) вказує на статистичну надійність та відтворюваність результатів прогнозування госпітальної летальності у хворих на ТЕЛА високого ризику (рис. 4.1).

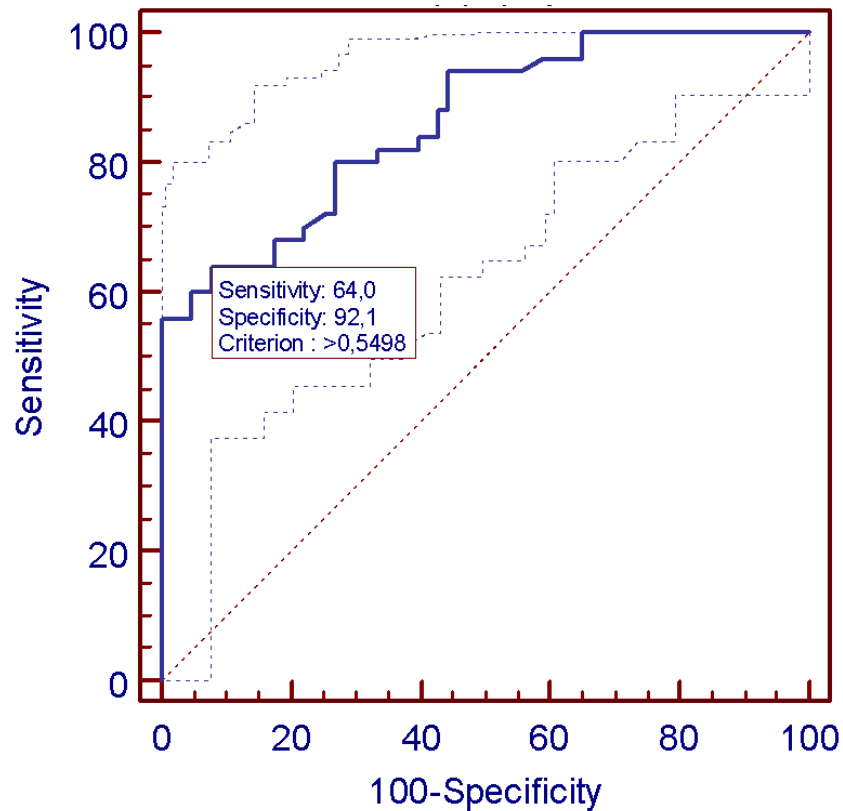


Рисунок 4.1 – ROC-крива до прогностичної формули логістичної регресії для визначення вірогідного (позитивного або негативного) прогнозу (AUC=0,7861 (0.784-0.919),  $p < 0.0001$ ).

Шляхом опрацювання та перевірки формули, було розроблено прогностичну шкалу для визначення ризику госпітальної смерті у когорті пацієнтів із ТЕЛА високого ризику (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Шкала для визначення додаткового високого ризику смерті хворих ТЕЛА високого ризику (SBAFS)

Показник	Бал
SpO <sub>2</sub> <78	1
Локалізація тромбу у біфуркації ЛА (1-є, 0-немає)	0 або 1
САТ<80 мм.рт.ст	1
Стать	1-ж 0-м
ФВ ЛШ<52%	1

Де S – сатурація, В- біфуркація, А-артеріальна гіпотензія, F- фракція викиду, S- жіноча стать. При сумі понад  $\geq 2$  бал – високий додатковий ризик госпітальної смерті у хворих ТЕЛА високого ризику.

Примітка: Якщо сума балів становить понад  $\geq 2$ , хворий із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії має високий додатковий ризик госпітальної смерті.

Отримані результати свідчать, що жіноча стать є одним із провідних чинників, асоційованих із летальністю в гострому періоді ТЕЛА. Це узгоджується з даними японського реєстру [189] та обґрунтовує доцільність подальшого вивчення впливу гендерних відмінностей на процеси стратифікації ризику при даній патології (табл. 4.4, 4.5). Тому подальша наша робота була присвячений саме пошуку відповідей на питання ролі гендерних особливостей у прогнозуванні перебігу тромбоемболії легеневої артерії.

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика обстежених померлих пацієнтів високого ризику, n (%)

Показник	Чоловіки (n=14)	Жінки (n=36)	P
Середній вік ( $M \pm \sigma$ ), роки	63,57 $\pm$ 13,61	65,47 $\pm$ 14,65	0,721
Похилий вік, n(%)	6/42,9	25/69,4	0,157
ВТЕ в анамнезі, n(%)	1/7,1	4/11,1	0,567
Середня ЧСС ( $M \pm \sigma$ ), уд/хв	118,00 $\pm$ 13,86	105,79 $\pm$ 22,64	0,095
Середній САТ ( $M \pm \sigma$ ), мм,рт,ст,	66,15 $\pm$ 21,81	68,53 $\pm$ 20,17	0,721
Середня температура тіла ( $M \pm \sigma$ ), °C	36,35 $\pm$ 0,50	36,35 $\pm$ 0,41	0,946
Середня SpO2 ( $M \pm \sigma$ ), %	70,50 $\pm$ 8,61	79,55 $\pm$ 12,20	<b>0,022</b>
Варикозне розширення вен, n (%)	0	6/16,7	0,123
Ожиріння, n (%)**	4/28,6	22/61,1	<b>0,039</b>
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	4/28,6	13/36,1	0,438
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	4/28,6	11/30,6	0,589
Застійна СН та ДН, n (%)	2/14,3	10/27,8	0,270
ФП, n (%)	4/28,6	9/25,0	0,529
ЦД, n (%)	3/21,4	7/19,4	0,426
АГ, n (%)	12/85,7	29/80,6	0,510
Онкологія, n (%)	2/14,3	3/8,3	0,398
Інфекції, n (%)	4/28,6	3/8,3	0,0698

продовження табл.4.4

На рівні біфуркації, n (%)	4/28,6	10/27,8	0,607
На рівні двобічних дольових гілок, n (%)	6/42,9	17/47,2	0,970
На рівних двобічних сегментарних гілок, n (%)	0	1/ 2,8	0,720
На рівні дрібних гілок, n (%)	0	0	
ЛЛА (M ± σ), мм	26,71±1,70	24,57±2,23	0,055
ПЛА (M ± σ), мм	26,14±4,78	26,00±3,42	0,701
ЛС (M ± σ), мм	33,00±2,51	32,00±3,61	0,609
ЛП (M ± σ), мм	41,20±1,92	39,25±3,88	0,164
ПП (M ± σ), мм	52,80±3,42	45,88±10,67	0,510
ПШ (M ± σ), мм	50,20±3,83	37,50±11,66	0,036
КДР ЛШ (M ± σ), мм	39,60±2,19	45,88±5,89	0,124
КСР ЛШ (M ± σ), мм	30,60±1,34	34,25±5,95	0,826
МШП (M ± σ), мм	10,20±1,10	11,78±2,44	0,257
Ударний об'єм (M ± σ), мл	36,80±2,69	50,33±16,88	0,411
D аорти (M ± σ), мм	34,00±2,35	30,43±5,99	0,516
P ср, ЛА (M ± σ), мм,рт,ст,	51,60±3,51	59,67±19,60	0,235
ФВ ЛШ (M ± σ), %	49,20±2,28	49,88±10,38	0,272

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>,

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ - систолічний артеріальний тиск; SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перетинка; D аорти – діаметр аорти; P ср ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Таблиця 4.5

Порівняльна характеристика пацієнтів високого ризику, які були  
виписані зі стаціонару, n (%)

Показник	Чоловіки (n=32)	Жінки (n=31)	P
Середній вік (M ± σ), роки	62,50±12,09	67,68±15,60	0,127
Похилий вік, n(%)	21/65,6	19/61,29	0,721
ВТЕ в анамнезі, n(%)	10/31,25	3/9,68	0,034
Середня ЧСС (M ± σ), уд/хв	106,07±21,91	101,10±18,54	0,347

продовження табл.4.5

Середній САТ (М ± σ), мм,рт,ст,	85,47±15,29	86,13±8,82	0,835
Середня температура тіла (М ± σ), °С	36,55±0,59	36,31±0,56	0,122
Середня SpO2 (М ± σ), %	62,25±12,09	67,68±15,60	0,660
Варикозне розширення вен, n (%)	7/21,88	7/22,58	0,814
Ожиріння, n (%)	6/18,75	8/25,81	0,762
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n (%)	14/43,75	11/35,41	0,503
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	9/28,13	4/12,90	0,118
Застійна СН та ДН, n (%)	6/18,75	10/32,26	0,346
ФП, n (%)	5/15,63	8/25,81	0,246
ЦД, n (%)	3/9,38	9/29,03	0,047
АГ, n (%)	27/84,38	20/64,52	0,064
Онкологія, n (%)	3/9,38	3/9,68	0,649
Інфекції, n (%)	4/12,50	4/12,90	0,628
На рівні біфуркації, n (%)	9/28,13	3/9,68	0,060
На рівні двобічних дольових гілок, n (%)	18/56,25	14/45,16	0,265
На рівних двобічних сегментарних гілок, n (%)	2/6,25	7/22,58	0,067
На рівні дрібних гілок, n (%)	1/3,13	1/3,23	0,746
ЛЛА (М ± σ), мм	25,96±2,60	24,83±2,85	0,141
ПЛА (М ± σ), мм	27,39±4,07	24,17±2,90	0,002
ЛС (М ± σ), мм	32,71±3,85	30,33±3,92	0,032
ЛП (М ± σ), мм	40,65±5,80	38,55±6,33	0,179
ПП (М ± σ), мм	45,13±6,80	46,03±5,61	0,571
ПШ (М ± σ), мм	33,77±10,63	37,35±9,00	0,158
КДР ЛШ (М ± σ), мм	49,00±12,63	42,39±5,17	0,009
КСР ЛШ (М ± σ), мм	34,52±8,17	29,38±3,83	0,003
МШП (М ± σ), мм	11,07±1,72	9,80±1,21	0,001
Ударний об'єм (М ± σ), мл	61,28±17,38	48,96±18,94	0,035
Д аорти (М ± σ), мм	36,48±3,77	32,03±3,64	0,00002
Р ср, ЛА (М ± σ), мм,рт,ст,	46,78±18,98	54,64±13,80	0,084
ФВ ЛШ (М ± σ), %	56,00±9,56	56,87±9,06	0,715

Примітки: \* – вік понад 60 років, \*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>

Скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перетинка; D аорти – діаметр аорти; P сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Аналіз гендерних особливостей у групі пацієнтів із летальним наслідком продемонстрував, що померлі чоловіки характеризувалися тяжчим клініко-інструментальним профілем порівняно з померлими жінками. Про це свідчили статистично значуще нижчі показники SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,022$ ) та більш виражена дилатація правого шлуночка за даними ехокардіографії ( $p = 0,036$ ). Натомість у структурі чинників ризику серед померлих жінок достовірно частіше реєстрували ожиріння, частота якого у 2,1 раза перевищувала аналогічний показник у чоловіків (61,1 % проти 28,6 % відповідно,  $p = 0,039$ ).

Задля ідентифікації незалежних чинників, що асоційовані з госпітальною летальністю при ТЕЛА високого ризику було проведено уні- та мультіваріативний логістичний регресійний аналіз впливу чинників, що досліджувалися. З огляду на обмежену кількість летальних наслідків серед чоловіків ( $n = 14$ ), яка не дозволяє зробити обґрунтовані висновки, детальна оцінка предикторів смертності проводилась тільки для групи жінок (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Фактори, що впливають на летальність у жінок з ТЕЛА високого ризику

Показник и	Залежна складова: летальність							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2 = 50,61$ ; $P < 0,0001$ ) AUC=0,937(0,850-0,982)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2 = 30,60$ ; $P < 0,0001$ ) AUC = 0,867(0,762-0,938)			
	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
SpO <sub>2</sub> , n (%)	-0,057	0,944	0,826- 1,080	0,405	-	-	-	-

продовження табл.4.6

АГ, n (%)	6,97 7	1071,47 9	3,257- 352471,0 9	0,01 8	0,64 1	5,16 1	1,055 - 25,24 7	0,043
Вік, n (%) роки	- 0,06 6	0,937	0,860- 1,019	0,12 8	-	-	-	-
ВТЕ в анамнезі, n (%)	0,38 1	1,464	0,003- 600,45	0,90 1	-	-	-	-
Біфуркація, n (%)	5,03 5	153,710	1,971- 11986,06	0,02 4	2,28 3	9,80 9	1,652 - 58,22 8	0,012
Двобічні дольові, n (%)	2,85 3	17,344	1,063- 282,93	0,04 5	-	-	-	-
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /Л	0,66 9	1,952	1,077- 3,538	0,02 8	-	-	-	-
Онкологія, n (%)	4,54 9	94,520	0,588- 15207,72	0,07 9	-	-	-	-
Р сер ЛА, мм рт ст	0,03 6	1,037	0,962- 1,117	0,34 1	-	-	-	-
САТ, n (%) мм рт ст	- 0,22 8	0,796	0,669- 0,947	0,00 9	- 0,14 3	0,86 7	0,802 - 0,937	0,000 3
Температур а тіла, n (%) °С	0,78 1	2,184	0,292- 16,33	0,44 7	-	-	-	-
ФВ ЛШ, n (%)	- 0,09 0	0,914	0,788- 1,059	0,23 3	-	-	-	-
ФП, n (%)	1,55 4	4,729	0,147- 151,997	0,38 0	-	-	-	-
ЦД, n (%)	- 1,59 5	0,203	0,011- 3,606	0,27 7	-	-	-	-
ЧСС, n (%) уд/хв	0,00 4	1,004	0,959- 1,050	0,87 8	-	-	-	-

SpO<sub>2</sub> – сатурація киснем крові; АГ – артеріальна гіпертензія; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; САТ – систолічний

артеріальний тиск; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Отримані результати засвідчили, що незалежними чинниками, асоційованими з госпітальною летальністю, виступили: наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі ( $p = 0,043$ ), зниження рівня систолічного артеріального тиску у гострому періоді ( $p = 0,0003$ ) та локалізація тромбу в ділянці біфуркації легеневої артерії ( $p = 0,012$ ). Дані спостереження узгоджуються з результатами інших досліджень [190, 191]. Встановлені параметри безпосередньо відображають ступінь гемодинамічного перевантаження правого шлуночка і є валідованими маркерами, що широко застосовуються в сучасних шкалах стратифікації ризику при гострій ТЕЛА [20, 124, 192].

На основі результатів багатфакторного логістичного регресійного аналізу нами було розроблена формула (4.2) для персоніфікованого прогнозування ризику госпітальної смерті пацієток із ТЕЛА високого ризику. Сформоване прогностичне рівняння базується на інтеграції найбільш значущих незалежних предикторів (наявність АГ в анамнезі, рівень САТ та локалізація тромбу) і має наступний вигляд:

$$Y = \frac{\exp(9.88 + 0.64AG + 2.28\text{біфуркація} - 0.14\text{САТ})}{1 + \exp(9.88 + 1.64AG + 2.28\text{біфуркація} - 0.14\text{САТ})} \quad (4.2)$$

Результат розрахунку за даною формулою є індивідуальним, з діапазоном коливання від 0 до 1. Прогноз позитивного результату (у даному випадку розвиток події, тобто смерть) вважався при  $Y > 0,5$ , а негативного результату (тобто відсутність події) — при  $Y < 0,5$ . За даними ROC-аналізу (рис. 4.2), розроблена модель продемонструвала високу роздільну здатність: площа під ROC-кривою (AUC) склала 0,867 (95% ДІ: 0,762–0,938;  $p < 0,0001$ ). Чутливість моделі становила 75,0%, специфічність — 83,9%

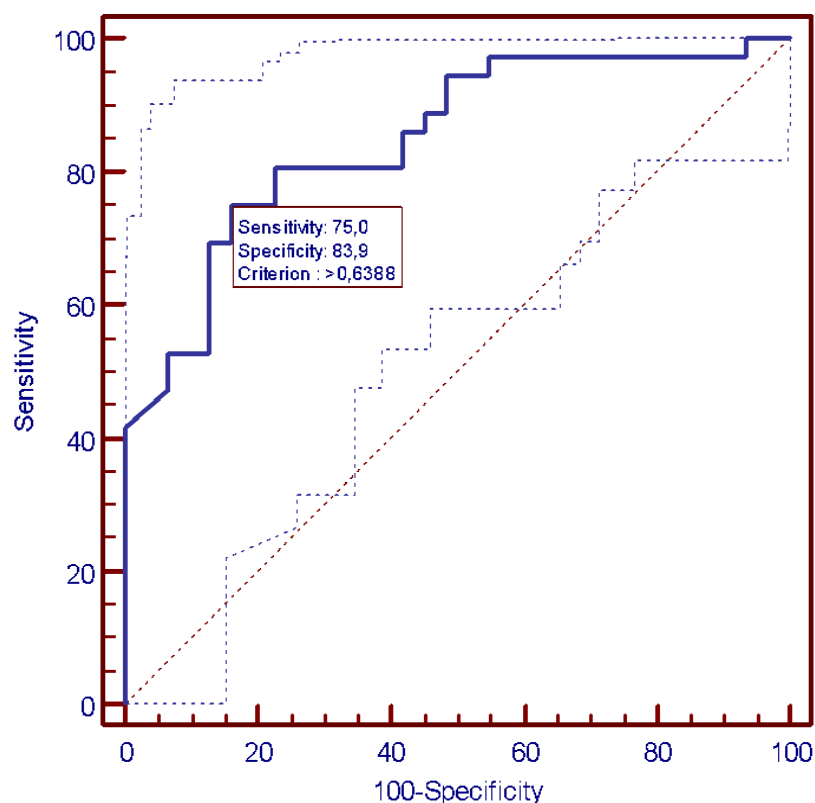


Рисунок 4.2 – Крива ROC-аналізу до прогностичної формули логістичної регресії для персоніфікованого прогнозування ризику госпітальної смерті пацієток із ТЕЛА високого ризику.

Розроблена нами формула (4.2) включає доступні загальноклінічні показники та дозволяє уточнити індивідуальний ризик госпітальної летальності для пацієнтів жіночої статі з ТЕЛА високого ризику.

Порівняльний аналіз загальної прогностичної формули (4.1) індивідуального ризику госпітальної летальності у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику та в подальшому виведеною нами гендерно-специфічної формули (4.2) для жінок свідчить про зміну пріоритетності прогностичних чинників при врахуванні гендерного аспекту.

Якщо в загальній когорті незалежними чинниками виступали жіноча стать, наявність тромбу в біфуркації ЛА, САТ, SpO<sub>2</sub> та ФВ ЛШ, то у формулі, адаптованій виключно для жінок, набір значущих змінних трансформувався. Зокрема, поряд із локалізацією тромбу на рівні біфуркації ЛА та рівнем САТ,

у пацієнок жіночої статі з'явилася нова незалежна асоціація — наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі, яка не була значущою у загальній моделі.

Таким чином, нами було доведено наявність гендерних особливостей клініко-інструментальних ознак у пацієнтів із летальним наслідком гострої ТЕЛА високого ризику. Для чоловічої статі був характерний більш важкий перебіг гострого періоду з нижчими показниками сатурації та вираженішою дилатацією правого шлуночка (за даними ЕхоКГ), тоді як для жіночої статі вагомим коморбідним чинником ризику є ожиріння.

За даними мультифакторного логістичного регресійного аналізу визначено специфічний профіль незалежних чинників, асоційованих із госпітальною летальністю саме у жінок. Окрім системної гіпотензії та центральної локалізації тромбу в ділянці біфуркації легеневої артерії, критичне значення має наявність артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі. Патогенетично це пояснюється тим, що тромбоз біфуркації та гіпотензія є прямими ознаками масивності емболії, а анамнестична АГ у жінок відображає наявність попереднього ремоделювання серцево-судинної системи, що робить міокард більш вразливим до гострого перевантаження тиском.

Розроблена та опрацьована формула (4.2) персоналізованої стратифікації ризику для жінок, яка інтегрує виявлені гендерно-специфічні предиктори. Виведена формула продемонструвала високу прогностичну потужність ( $AUC = 0,867$ ) яка за результатами ROC-аналізу забезпечує чутливість 75,0 % та специфічність 83,9 %. Встановлено, що порогове значення  $Y > 0,5$  є маркером несприятливого прогнозу, який вказує на наявність додаткового високого ризику госпітальної смерті у жінок із ТЕЛА високого ризику.

Матеріали розділу опубліковані в наукових працях:

1. Целуйко ВЙ, Харченко ЛВ “Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії”.

*Український кардіологічний журнал*, vol. 30, no. 5-6, Dec. 2023, pp. 40-50, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.4050>.

2. Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>

3. Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., & Kharchenko, L. V. (2024). “Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 61–67, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>

## РОЗДІЛ 5. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Тромбоемболія легеневої артерії залишається одним із найбільш критичних та прогностично несприятливих станів у сучасній медицині. Верифікована ТЕЛА зумовлює близько 250 тис. госпіталізацій щорічно (12% від загальної структури стаціонарної допомоги), призводячи до летальних наслідків у 50–140 тис. випадків у світі [13, 193]. Рівень смертності суттєво варіює залежно від тяжкості перебігу: від < 5% при немасивній формі до 25–50% при масивній ТЕЛА [20]. Згідно з даними автопсій, ТЕЛА залишається патологією зі складним діагностичним пошуком, оскільки прижиттєво діагностується лише у 30–45% випадків [13, 96]. Оптимізація алгоритмів швидкої діагностики є першочерговим завданням для покращення прогнозу та виживання пацієнтів з ТЕЛА.

У сучасній клінічній практиці комп'ютерна томографія з ангіографією визнана «золотим стандартом» верифікації ТЕЛА [20]. Водночас ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) зберігає свою фундаментальну діагностичну цінність та значущість для правильного визначення діагнозу, як допоміжний інструмент та експрес-метод візуалізації, особливо за умов гемодинамічної нестабільності пацієнта та при необхідності безпосередньої ідентифікації тромбоемболів у правих відділах серця [19, 194]. Крім того, ЕхоКГ відіграє ключову роль після перенесеної гострої ТЕЛА для прогностичної стратифікації ризику, оскільки виявлення дисфункції правого шлуночка, особливо у гемодинамічно стабільних пацієнтів є критичним прогностичним маркером несприятливих наслідків та показником летальності в цьому контексті [194, 195, 196].

Застосування ЕхоКГ у пацієнтів із підозрою на ТЕЛА забезпечує комплексну оцінку стану правого шлуночка в умовах гемодинамічного перевантаження, а також дозволяє ідентифікувати тромботичні маси в правих камерах серця та легеневій артерії. Діагностична цінність методу

доповнюється можливістю виявлення екстракардіальних ознак, таких як плевральний випіт та вогнища інфаркту легеневої паренхіми. Окрім діагностичної цінності при первинній оцінці підозри на ТЕЛА, Ехо-КГ відіграє фундаментальну роль у стратифікації ризику несприятливих наслідків. Застосування цього методу є доцільним для оптимізації стратегії лікування та здійснення динамічного моніторингу ефективності проведеної терапії в реальному часі.

Інтеграція ультразвукових методів дослідження з традиційними алгоритмами оцінки клінічної ймовірності ТЕЛА (PE possibility evaluation) на етапі, що передує комп'ютерній томографічній ангіографії (КТ-АЛА), дозволяє значно підвищити ефективність ранньої верифікації патології [196,197]. Такий підхід забезпечує диференційну діагностику в умовах дефіциту часу, дозволяючи виключити тромбоемболію та встановити альтернативний діагноз з верифікацією причин критичного стану пацієнта. Враховуючи, що затримка терапевтичного втручання асоціюється з високим ризиком розвитку правошлуночкової недостатності, гемодинамічної нестабільності та раптової смерті, оперативна діагностика набуває вирішального значення. Незважаючи на те, що Ехо-КГ із використанням сучасних доплерографічних технік є еталонним інструментом при багатьох серцево-судинних захворюваннях, її роль у визначенні подальшого прогнозу для пацієнтів з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії потребує подальшого поглибленого вивчення.

Завданням цього розділу дисертації було визначення гендерних особливостей ремоделювання серця в динаміці річного спостереження після епізоду гострої ТЕЛА.

В даний етап дослідження було включено 97 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострої ТЕЛА у період з 1 січня 2023 року по 1 січня 2024 року. Верифікацію діагнозу здійснювали методом мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих судин. Обов'язковим протоколом обстеження в першу добу госпіталізації було

проведення ехокардіографії (Ехо-КГ). Динамічне спостереження та порівняльний аналіз морфофункціональних показників серця проводили у два етапи: при первинній госпіталізації (гострий період) та через 12 місяців після перенесеного епізоду. Вихідна клінічна характеристика обстежених хворих при первинному надходженні представлена у табл. 16. З метою підвищення достовірності результатів щодо потенціалу відновлення серця, критерієм виключення з дослідження була наявність повторних тромбоемболічних подій в анамнезі. Розподіл хворих за основними клінічними ознаками представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Група чоловіків (n=47)	Група жінок (n=50)	p
Вік	61,00±12,25	65,86±11,22	0,047
Фактори значного ризику (ВШ > 10 %), n (%)			
Переломи нижніх кінцівок	2/4,3	3/6,0	0,5296
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1/ 2,2	1/ 2,0	0,7369
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс)	1/ 2,2	7/14,0	0,0362
ІМ (до 3 міс)	1/ 2,2	0	0,4845
ВТЕ в анамнезі	6/12,8	5/10,0	0,9132
Фактори помірного ризику (ВШ 2–9 %), n (%)			
Автоімунні захворювання	3/6,4	2/4,0	0,4704
Гемотрансфузія	0	1/ 2,0	0,5155
Хіміотерапія	2/4,3	6/12,0	0,5155
Застійна СН та ДН	10/21,3	16/32,0	0,2334
Інфекції	0	6/12,0	0,0161
Запальні захворювання кишківника	1/ 2,2	0	0,4845
Онкологічне захворювання	5/10,6	11/22,0	0,3533
Паралітичний інсульт	5/12,8	11/22,	0,1082
Тромбоз поверхневих вен	19/40,4	16/32,0	0,3878
Тромбофілія	1/ 2,2	0	0,4845

продовження табл.5.1

Фактори низького ризику (ВШ < 9 %), n (%)			
Ліжковий режим > 3 діб	2/4,3	6/12,0	0,1658
ЦД	7/14,9	19/38,0	0,0102
АГ	38/80,9	43/86,0	0,6824
ФП	8/17,0	18/36,0	0,0350
Довготривала іммобілізація в положенні сидючи	2/4,3	6/12,0	0,1551
Похилий вік	12/25,5	29/58,0	0,0012
Лапароскопічні операції	0	1/ 2,0	0,5155
Ожиріння	14/29,8	25/50,0	0,0425
Варикозна хвороба	22	26	
Клас за PESI, n (%)			
Клас I	4/10,8	6/15,8	0,3854
Клас II	14/37,8	9/23,7	0,1839
Клас III	12/32,4	11/28,9	0,7435
Клас IV	4/10,8	6/15,8	0,5260
Клас V	3/8,1	6/15,8	0,2534
Бали	91,30±29,07	99,69±39,66	0,2982
Бали sPESI, n (%)			
Низький	22/59,5	21/55,3	0,7134
Високий	15/40,5	17/44,7	
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА, n (%)			
Високий	10/21,3	11/22,0	0,9311
Помірно високий	16/34,0	23/46,0	0,3200
Помірно низький	14/37,8	11/22,0	0,3809
Низький	7/14,9	5/10,0	0,4644
Бали за PESI, M ±σ			
Бали	91,30±29,07	99,69±39,66	0,2982
летальність	6/12,8	8/16,0	0,4361
Рівень ураження за даними МСКТ-ангіографії			
1 – біфуркація	11/23,9	11/22,9	0,8689
2 – двобічні часткові	13/28,3	15/31,3	0,7993
3 – двобічні сегментарні	11/23,9	13/27,1	0,7672
4 – дрібні гілки	11/23,9	9/18,7	0,6844

Скорочення: ВШ – відношення шансів; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ДН – дихальна недостатність; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія.

За результатами загального порівняльного аналізу ехокардіографічних показників у динаміці спостереження (табл. 5.2) було встановлено, що у чоловіків як у гострий період ТЕЛА, так і через 12 місяців контролю, показники кінцево-діастолічного розміру були достовірно вищими порівняно з жінками:  $48,38 \pm 7,06$  мм проти  $42,87 \pm 6,55$  мм,  $p=0,00017$  при госпіталізації та  $48,37 \pm 5,77$  мм проти  $44,87 \pm 5,82$  мм,  $p=0,0093$  через рік. Аналогічна тенденція простежувалася щодо об'ємних показників: кінцево-систоличного об'єму ( $51,17 \pm 25,27$  проти  $33,26 \pm 12,50$ ,  $p=0,0017$  на вихідному рівні, та,  $47,09 \pm 16,30$  проти  $35,31 \pm 9,74$ ,  $p=0,0034$  для групи контролю) та індексу кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка ( $23,92 \pm 11,48$  проти  $16,85 \pm 6,07$ ,  $p=0,0062$  при первинному спостереженні, та,  $22,38 \pm 8,36$  проти  $17,94 \pm 4,58$ ,  $p=0,0244$  через 12 місяців контролю). Також при первинному надходженні достовірно відрізняються показники кінцевого систолічного розміру ЛШ ( $33,40 \pm 8,80$  проти  $29,65 \pm 5,09$ ,  $p=0,014$ ), кінцевого діастолічного об'єму ЛШ ( $110,16 \pm 26,51$  проти  $86,28 \pm 22,94$ ,  $p=0,0012$ ) та індексу кінцево-діастолічного об'єму ЛШ ( $51,92 \pm 10,75$  проти  $43,90 \pm 11,64$ ,  $p=0,0160$ ).

Таблиця 5.2

Порівняльний аналіз результатів ЕхоКГ залежно від статі  
у гострому та віддаленому періодах ТЕЛА, n (%)

Показник	На початку спостереження					Через 12 міс				
	Чоловіки	Стандартне відхилення	Жінки	Стандартне відхилення	p	Чоловіки	Стандартне відхилення	Жінки	Стандартне відхилення	p
ЛП, мм	40,17	7,93	39,72	5,61	0,7547	40,14	7,06	39,97	5,60	0,9034
ПП, мм	43,58	7,76	44,52	6,15	0,5160	38,43	8,01	38,85	5,30	0,7795
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	38,04	10,71	39,72	10,43	0,4842	26,59	11,19	28,57	12,97	0,4814
ПШ, мм	32,36	10,26	32,77	7,10	0,8214	26,53	6,35	27,57	5,13	0,4161

продовження табл.5.2

КДР ЛШ, мм	48,38	7,06	42,87	6,55	0,0001	48,37	5,77	44,87	5,81	0,0093
КСР ЛШ, мм	33,40	8,80	29,65	5,09	0,0138	31,71	6,40	29,78	3,80	0,1188
КДО ЛШ, мл	110,16	26,51	86,28	22,94	0,0012	108,78	24,46	96,27	21,58	0,0698
іКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	51,92	10,75	43,90	11,64	0,0160	51,08	8,94	48,87	9,29	0,4157
КСО ЛШ, мл	51,17	25,27	33,26	12,50	0,0017	47,09	16,30	35,31	9,74	0,0034
іКСО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	23,92	11,48	16,85	6,07	0,0062	22,38	8,36	17,94	4,58	0,0244
ФВ ЛШ, %	56,15	11,57	60,08	9,81	0,0820	60,30	7,31	62,90	5,56	0,0775
ЗС ЛШ, мм	9,89	1,75	10,36	1,37	0,1529	9,70	1,56	9,82	1,10	0,6981
МШП, мм	10,73	2,15	10,95	2,69	0,6674	10,58	2,24	10,77	2,57	0,7248
D аорти, мм	35,04	5,27	34,63	3,79	0,6711	35,20	5,13	34,60	3,60	0,5466
СТЛА, мм рт. ст.	47,91	15,11	53,06	19,50	0,1544	27,43	14,73	35,14	21,30	0,0586
TAPSE, мм	17,88	4,11	17,50	5,33	0,7035	24,40	4,02	24,21	5,02	0,8593
базальний, %*	-18,41	10,20	-17,34	9,09	0,6835	-20,63	8,17	- 20,05	8,14	0,7923
середній, %*	-9,50	7,56	-15,74	8,43	0,3492	-14,37	7,34	- 13,07	6,60	0,4923
верхівковий, %*	-10,10	7,54	-7,71	6,13	0,2009	-15,88	6,71	- 14,14	6,96	0,3522

ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; іКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; іКСО ЛШ – індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; D аорти – діаметр аорти, СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця. \* – максимальний систолічний поздовжній стрейн вільної стінки ПШ.

Через рік після перенесеного епізоду ТЕЛА зафіксовано збереження міжгрупових відмінностей, проте вектори структурних змін мали різноспрямований характер залежно від статі: у чоловіків спостерігалась стабілізація геометрії серця з тенденцією до зворотного ремоделювання. КДР ЛШ залишився на вихідному рівні, тоді як об'ємні показники (КСО та іКСО) продемонстрували помірне зниження, що може свідчити про поступове відновлення функціонального резерву міокарда. У жінок, попри нижчі абсолютні значення, відзначено тренд до відтермінованого розширення

порожнини ЛШ. Таким чином, попри статистично вищі показники лінійних та об'ємних параметрів ЛШ у чоловіків на всіх етапах моніторингу ( $p < 0,05$ ), жіноча стать асоціюється з динамічним зростанням об'ємів серця у посттромбоемболічному періоді. Даний факт вказує на специфічність адаптивних процесів серцево-судинної системи саме у жінок, що може обґрунтовувати необхідність диференційованого підходу до моніторингу хворих у посттромбоемболічному періоді.

У межах подальшого етапу дослідження було здійснено оцінку динаміки ехокардіографічних показників пацієнтів залежно від статі впродовж 12 місяців після маніфестації ТЕЛА (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняльний аналіз результатів ехокардіографії залежно від статі на початку спостереження та через 12 міс, n (%)

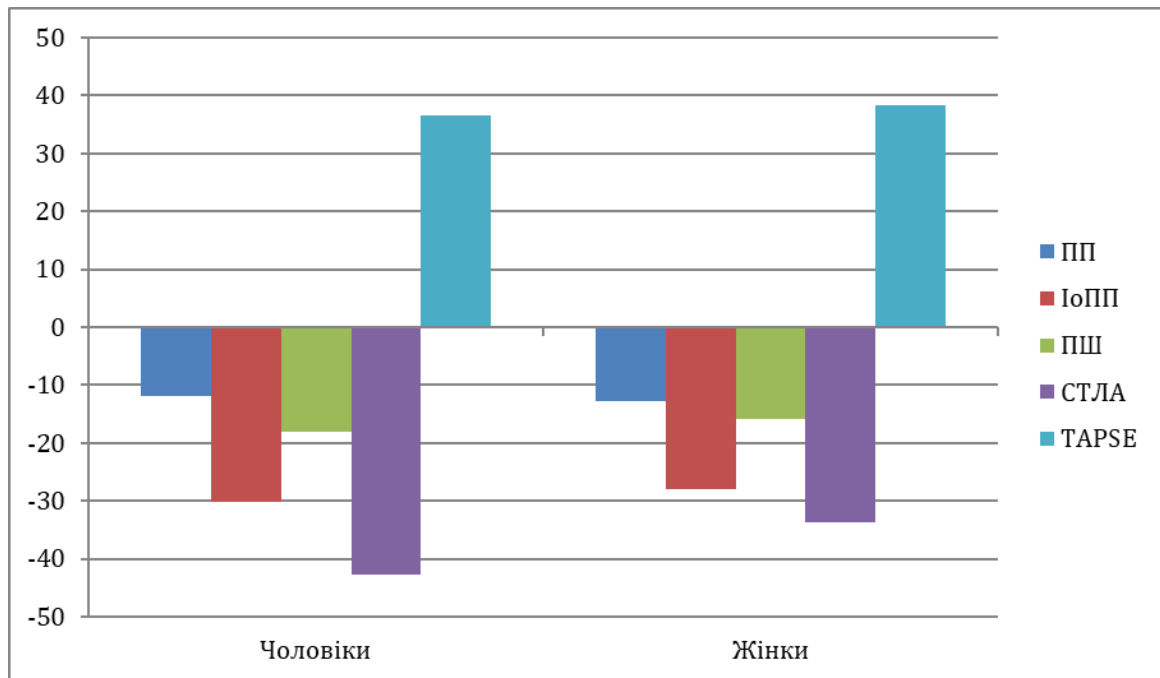
Показник	Чоловіки					Жінки				
	На початку	Стандартне відхилення	Через 12 міс	Стандартне відхилення	p	На початку	Стандартне відхилення	Через 12 міс	Стандартне відхилення	p
ЛП, мм	40,17	7,93	40,14	7,066	0,9882	39,72	5,61	39,97	5,60	0,83542
ПП, мм	43,58	7,76	38,43	8,01	0,0030	44,52	6,15	38,85	5,30	0,00001
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	38,04	10,71	26,59	11,19	0,00002	39,72	10,43	28,57	12,97	0,00006
ПШ, мм	32,36	10,26	26,53	6,35	0,0023	32,77	7,10	27,57	5,13	0,0001
КДР ЛШ, мм	48,38	7,06	48,37	5,77	0,9955	42,87	6,55	44,87	5,81	0,1455
КСР ЛШ, мм	33,40	8,80	31,71	6,40	0,3241	29,65	5,09	29,78	3,80	0,8964
КДО ЛШ, мл	110,16	26,51	108,79	24,46	0,8639	86,28	22,94	96,27	21,58	0,0973

продовження табл.5.3

іКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	51,92	10,75	51,08	8,94	0,7895	43,90	11,64	48,87	9,29	0,0829
КСО ЛШ, мл	51,17	25,57	47,09	16,30	0,6061	33,26	12,50	35,31	9,74	0,4971
іКСО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	23,92	11,48	22,38	8,36	0,4904	16,85	6,07	17,94	4,58	0,4502
ФВ ЛШ, %	56,15	11,57	60,30	7,31	0,0562	60,08	9,81	62,90	5,56	0,1108
ЗС ЛШ, мм	9,89	1,75	9,70	1,56	0,6092	10,36	1,37	9,82	1,10	0,0506
МШП, мм	10,73	2,15	10,58	2,24	0,7455	10,95	2,69	10,77	2,57	0,7489
Д аорти, мм	35,04	5,27	35,20	5,13	0,8898	34,63	3,79	34,60	3,60	0,96181
СТЛА, мм рт. ст	47,91	15,11	27,43	14,73	0,00001	53,06	19,50	35,14	21,30	0,00006
TAPSE, мм	17,88	4,11	24,40	4,02	0,00001	17,50	5,33	24,21	5,02	0,00001
базальний, %*	– 18,41	10,20	– 20,63	8,17	0,3902	– 17,34	9,09	– 20,05	8,14	0,23741
середній, %*	–9,50	7,56	– 14,37	7,34	0,0226	– 15,74	8,44	– 13,07	6,60	0,32344
верхівковий, %*	– 10,10	7,54	– 15,88	6,71	0,0053	–7,71	6,13	– 14,14	6,96	0,00044

ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка; іКДО ЛШ – індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка; іКСО ЛШ – індекс кінцево-систолічного об'єму лівого шлуночка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перетинка; Д аорти – діаметр аорти, СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії, TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; \* – максимальний систолічний поздовжній стрейн у різних сегментах вільної стінки ПШ.

Наступним етапом дослідження стало вивчення особливостей динаміки відновлення морфофункціонального стану правих відділів серця у пацієнтів в залежності від статі у віддаленому періоді, через 12 місяців після перенесеної ТЕЛА (рис. 5.1).



ПП – праве передсердя; ІоПП – індекс об’єму правого передсердя; ПШ – правий шлуночок; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця.

Рисунок 5.1 – Динаміка показників ЕхоКГ через 12 міс після тромбоемболії легеневої артерії залежно від статі, %.

Встановлено, що відновлення структури і функції ПШ у віддаленому періоді (через 12 місяців після перенесеної ТЕЛА) характеризувався вищою інтенсивністю у пацієнтів чоловічої статі.

Аналіз гендерних особливостей відновлення серця продемонстрував, що у чоловіків спостерігалась статистично значущо більш виразна динаміка нормалізації таких показників, як ІоПП ( $p=0,043$ ) та СТЛА ( $p=0,028$ ), для інших ж показників статистично достовірної різниці виявлено не було.

З метою визначення незалежних чинників, пов’язаних з відсутністю відновлення серця в залежності від статі, ми дослідили рангову кореляцію Спірмана. При вивченні якої, виявлено, що для чоловіків факторами пов’язаними з відсутністю відновлення кінцевого діастолічного об’єму ЛШ були наявність ожиріння ( $p=0,0207$ ), фібриляції передсердь ( $p=0,0137$ ) та серцевої чи дихальної недостатності в анамнезі ( $p=0,0047$ ), останній фактор, а саме наявність СН та ДН в анамнезі був також пов’язаний з такими

показниками, як кінцевий систолічний об'єм ЛШ ( $p=0,00266$ ) та індексом кінцево-систолічного об'єму лівого шлуночка ( $p=0,00267$ ). Показник індексу кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, окрім наявності ФП ( $p=0,0080$ ) та застійної СН та ДН в анамнезі ( $p=0,0017$ ) був також пов'язаний з похилим віком пацієнтів ( $p=0,0355$ ). В той час як для жіночої статі достовірний зв'язок був виявлений лише з відсутністю відновлення кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка у пацієток з цукровим діабетом в анамнезі ( $p=0,0073$ ).

На наступному етапі нашої роботи, з метою визначення незалежних чинників пов'язаних з відсутністю відновлення функціональної здатності та розмірів правих відділів серця у віддаленому періоді, був проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз впливу досліджуваних факторів на результат відсутності або уповільнення відновлення серцевих структур (табл. 5.4, 5.5).

Таблиця 5.4

Чинники, пов'язані з відсутністю нормалізації структур серця, що характерні для чоловічої статі

Показник	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Залежна складова: <b>ФВ ЛШ</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=18,57$ ; $p=0,0010$ ) AUC=0,937 (0,792–0,992)				
КДР ЛШ	0,66860	1,9515	1,0665–3,5709	0,0301
D-димер	–0,57231	0,5642	0,3114–1,0222	0,0591
КСР ЛШ	–0,78738	0,4550	0,2135–0,9699	0,0414
СТЛА	0,12859	1,1372	1,0082–1,2827	0,0363
Залежна складова: <b>ПП</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=15,88$ ; $p=0,0012$ ) AUC=0,916 (0,775–0,982)				
КСР ЛШ	1,12885	3,0921	1,0919–8,7562	0,0335
СТЛА	–0,13302	0,8755	0,7556–1,0143	0,0766
ФВ ЛШ	0,54428	1,7234	0,9790–3,0336	0,0592
Залежна складова: <b>СТЛА</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=9,46$ ; $p=0,0088$ ) AUC=0,747 (0,575–0,877)				
TAPSE (на першу добу)	–0,51654	0,5966	0,3696–0,9630	0,0345

продовження табл.5.4

КДР ЛШ (на першу добу)	0,32570	1,3850	1,0451–1,8354	0,0234
ІМТ	0,45176	1,5711	1,0060–2,4534	0,0470
ІХС	4,75591	116,2699	2,1823–6194,5973	0,0190
Ожиріння *	-3,69526	0,0248	0,0003–1,8046	0,0910
Тропонін І	1,26269	0,2829	0,0812–0,9850	0,0473
Залежна складова: <b>TAPSE</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=25,6$ ; $p=0,00441$ ) AUC=0,932 (0,801–0,988)				
ГХ	-2,15948	0,1154	0,0170–0,7835	0,0271
Залежна складова: <b>ПШ</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=23,99$ ; $p=0,0076$ ) AUC=0,983 (0,869–1,000)				
ІОПП	-0,99250	0,3706	0,1590–0,8638	0,0215
Лейкоцити	0,20747	1,2306	1,0028–1,5100	0,0469
Онкологія	3,95081	51,9776	1,2742–2120,3572	0,0368
Залежна складова: <b>ІО ПП</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=21,87$ ; $p=0,0006$ ) AUC=0,942 (0,810–0,992)				
D аорти	1,08246	2,9519	1,1365–7,6673	0,0262
TAPSE (на першу добу)	-0,91960	0,3987	0,1844–0,8618	0,0194
D-димер	-0,99702	0,3690	0,1587–0,8577	0,0205
ІМТ	-1,79250	0,1665	0,0209–1,3248	0,0902

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ПП – праве передсердя; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ІМТ – індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>; ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ПШ – правий шлуночок; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; D аорти – діаметр аорти; \* – індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Результати проведеного багатofакторного логістичного регресійного аналізу дозволили ідентифікувати комплекс незалежних факторів що асоціюються з несприятливим клінічним прогнозом та уповільненням процесів зворотного ремоделювання серця.

До переліку незалежних факторів, асоційованих із відсутністю відновлення структур серця у пацієнтів чоловічої статі, увійшли такі

коморбідні стани, як онкопатологія, ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба в анамнезі, а також наявність надмірної маси тіла.

Таблиця 5.5

Чинники, пов'язані з відсутністю нормалізації структур серця, що характерні для жіночої статі

Показник	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P
Залежна складова: <b>ФВ ЛШ</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=16,12$ ; $P=0,0003$ ) AUC=0,870 (0,708–0,961)				
D аорти	–0,80511	0,4470	0,2363–0,8457	0,0133
ІОПІ	0,11348	1,1202	0,9912–1,2660	0,0691
Залежна складова: <b>ІІІ</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=17,13$ ; $P=0,0043$ ) AUC=0,945 (0,819–0,993)				
Вік	–0,16141	0,8509	0,7123–1,0166	0,0752
ХХН	6,69388	807,4476	2,0011–325804,0195	0,0288
Ожиріння <sup>2</sup>	–5,06184	0,0063	0,0000–1,6152	0,0734
ЦД	–3,24476	0,0390	0,0013–1,1306	0,0590
ІМТ	0,76964	2,1590	1,1330–4,1141	0,0193
Залежна складова: <b>СТІА</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=26,11$ ; $P=0,0002$ ) AUC=0,947 (0,811–0,995)				
КДР ЛШ	0,54704	1,7281	0,9795–3,0488	0,0589
TAPSE (на першу добу)	–0,44164	0,6430	0,4124–1,0025	0,0513
ІМТ	0,39140	1,4790	0,9308–2,3503	0,0976
Вік	0,24813	1,2816	1,0164–1,6161	0,0360
ЛП	–0,58729	0,5558	0,2835–1,0897	0,0873
Залежна складова: <b>TAPSE</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=21,6$ ; $P=0,0101$ ) AUC=0,982 (0,865–1,000)				
ГХ	–3,68888	0,0250	0,0011–0,5718	0,0209
ІХС	2,14843	8,5714	0,7611–96,5248	0,0520
Залежна складова: <b>ІІІІ</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=23,44$ ; $P=0,0092$ ) AUC=0,967 (0,812–1,000)				
ХХН	5,41096	223,8457	1,1651–43008,0824	0,0437
Лейкоцити	–1,06995	0,3430	0,1210–0,9728	0,0442
Застійна СН та ДН	6,86317	956,3955	5,1969–176006,7051	0,0099

продовження табл.5.5

КДР ЛШ	-0,48874	0,6134	0,3807–0,9883	0,0446
Залежна складова: <b>ЮПП</b> . Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=32,91$ ; P=0,0018) AUC=0,970 (0,849–0,999)				
Вік	0,14747	1,1589	1,0143–1,3242	0,0301
Застійна СН та ДН	3,84360	46,6934	3,8184–570,9963	0,0026
Лейкоцити	-0,38436	0,6809	0,4653–0,9963	0,0478
СТЛА	0,067945	1,0703	0,9937–1,1528	0,0730

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; D аорти – діаметр аорти; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; ПП – праве передсердя; ХХН – хронічна хвороба нирок; ЦД – цукровий діабет; ІМТ – індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ЛП – ліве передсердя; ГХ – гіпертонічна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; ПШ – правий шлуночок; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; <sup>1</sup> – вік понад 60 років; <sup>2</sup> – індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Найвищий ризик відсутності відновлення морфофункціонального стану правих камер серця та СТЛА мають жінки старшої вікової групи з надмірною вагою та мультиморбідним профілем. Предикторами несприятливої динаміки у цієї категорії пацієнток виступає наявність в анамнезі цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, застійної серцевої та дихальної недостатності, а також ішемічної хвороби серця та хронічної хвороби нирок.

Одним із ключових діагностичних критеріїв, що верифікуються за допомогою ехокардіографії, є гостре перевантаження правого шлуночка тиском та його дисфункція, зумовлені гострою оклюзією легеневого русла. Патогенетичним підґрунтям дилатації ПШ виступає раптове зростання постнавантаження на праві відділи серця. Згідно з сучасними клінічними настановами, розширення порожнини ПШ діагностують за умови, коли його базальний діаметр перевищує 42 мм, а діаметр на середньому рівні — понад 35 мм [198, 199].

При зіставленні отриманих нами даних із результатами закордонних досліджень [84] виявлено наявність певного гендерного диморфізму в морфологічній відповіді серця на гостру ТЕЛА. Зокрема, А.М. Pribish та

співавт. [84] зазначають, що у жінок частіше зберігаються нормальні розміри ПШ (63,2 % проти 54,8 % у чоловіків), тоді як чоловіча стать асоціюється з вищою частотою помірної або вираженої дилатації ПШ (15,6 % проти 9,5 %;  $p < 0,01$ ). Проте в нашому дослідженні статистично значущих відмінностей у розмірах правих камер серця між чоловіками та жінками не встановлено — як у гострому періоді, так і через 12 місяців спостереження. Внутрішньогруповий аналіз систолічного поздовжнього стрейну в різних сегментах вільної стінки ПШ виявив більш динамічне відновлення скоротливої здатності міокарда у пацієнтів чоловічої статі порівняно з жіночою когортою.

Таким чином, аналіз морфофункціонального стану серця у пацієнтів, які перенесли ТЕЛА, виявив складну динаміку зворотного ремоделювання, що має виражену гендерну специфіку.

Виявлено, що у чоловіків спостерігався більш позитивний перебіг, щодо темпів відновлення структури та функції серця. Попри відсутність статистично значущих відмінностей у розмірах правих камер серця в гострому періоді між представниками обох статей, через 12 місяців спостереження саме у пацієнтів чоловічої статі зафіксовано більш виражене відновлення структурно-функціональних показників. Це вказує на вищий адаптивний резерв серцево-судинної системи у чоловічій когорті та уповільнену регресію морфофункціональних порушень для жінок у віддаленому періоді.

Доведено наявність статево-специфічних особливостей в характері гострого пошкодження та динаміці відновлення серця у пацієнтів з ТЕЛА. Встановлено, що жіноча стать асоціюється з більш вираженими проявами правошлуночкової декомпенсації в гострому періоді, що підтверджується достовірно вищими значеннями індексу об'єму правого передсердя, систолічного тиску в легеневій артерії та нижчими показниками деформаційної здатності міокарда, а саме максимального систолічного повздожнього стрейну середнього та верхівкового сегментів вільної стінки правого шлуночка.

За результатами багатofакторного логістичного регресійного аналізу було ідентифіковано гендерно-специфічні незалежні предиктори, асоційовані з уповільненням процесів відновлення правих відділів серця. У чоловіків чинниками несприятливого структурного прогнозу виявилися: наявність надлишкової маси тіла, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та онкопатологія в анамнезі. Натомість у пацієток жіночої статі спостерігається складніший мультиморбідний профіль, що перешкоджає відновленню серця, який є ширшим і охоплює старший вік, ожиріння, цукровий діабет, хронічну хворобу нирок, а також поєднання застійної серцевої та дихальної недостатності на фоні супутньої ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Таким чином, у жіночій когорті критичне значення мають не лише серцево-судинні захворювання, а й системні метаболічні та ренальні чинники, що в сукупності з віковим фактором створює умови для персистування правошлуночкової дисфункції.

Матеріали розділу опубліковані в наукових працях:

1. Целуйко В.Й, Харченко Л.В, Курінна М.В. “Особливості ремоделювання серця в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від статі”. Український кардіологічний журнал, vol. 32, no. 5, Oct. 2025, pp. 27-38, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.5.2738>.

2. Kharchenko L., Tseluyko V. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2026. Vol. 27, Issue Suppl. 1. Art. jeaf367.130. doi: 10.1093/ehjci/jeaf367.130.

## РОЗДІЛ 6. ПОКАЗНИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБИГУ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ У РОЗГЛЯДІ ВІДНОШЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ ДО ЛЕЙКОЦИТІВ (PWR).

Незважаючи на високу інформативність ехокардіографії у виявленні ознак перевантаження правих відділів серця, вона відображає лише морфофункціональний аспект патології. Водночас гостра тромбоемболія легеневої артерії характеризується значною клінічною поліморфністю та неспецифічністю симптомів, що вимагає більш комплексного підходу до оцінки стану пацієнта. У цьому контексті фундаментом ефективного менеджменту залишається своєчасна стратифікація ризику, проте традиційні інструменти, такі як спрощений індекс тяжкості (sPESI) доповнений методами візуалізації на яких вона може базуватися мають певні обмеження: вони є дорогі та не завжди демонструють достатню прогностичну точність [27, 200]. Це зумовлює необхідність пошуку додаткових, економічно доступних маркерів, здатних глибше відобразити патофізіологічні зміни.

У цьому контексті ключове значення має своєчасна стратифікація ризику. Хоча такі інструменти, як спрощений індекс тяжкості (sPESI), є доступними та широко застосовуються у клінічній практиці, їх прогностична цінність часто доповнюється даними методів візуалізації та лабораторних маркерів. Однак використання мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) та визначення біомаркерів, зокрема NT-proBNP, пов'язане з додатковими фінансовими витратами і не завжди є доступним. Це зумовлює необхідність пошуку додаткових економічно доступних маркерів, здатних більш повно відобразити патофізіологічні зміни.

Згідно з даними сучасної наукової літератури, імунозапальна відповідь є ключовою детермінантою патогенезу судинних захворювань. Репрезентативними індикаторами цих процесів виступають розрахункові гематологічні показники, зокрема співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), співвідношення

середнього об'єму тромбоцитів до лімфоцитів (MPVLR), тощо [200, 201, 202]. Протягом останніх десятиліть вивчення ролі цих показників при венозній тромбоемболії (VTE) стало одним із найбільш актуальних наукових напрямків. Доведено, що ці економічно обґрунтовані та загальнодоступні параметри мають високу прогностичну потужність щодо прогнозу ризику летальності при ТЕЛА.

Одним із перспективних, проте маловивчених індикаторів системної відповіді є співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR), яке розраховується як відношення абсолютної кількості тромбоцитів до абсолютної кількості лейкоцитів у периферичній крові.

$$PWR = \frac{PLT}{WBC} \quad (6.1)$$

де PLT— абсолютна кількість тромбоцитів, а WBC — абсолютна кількість лейкоцитів у периферичній крові.

Даний показник вважається перспективним біомаркером васкулярного запалення та незалежним предиктором клінічних наслідків при низці критичних станів, включаючи ішемічний інсульт, гострий промієлоцитарний лейкоз та злоякісні новоутворення нирок [203, 204, 205]. Проте, незважаючи на доведену прогностичну значущість даного співвідношення в суміжних галузях медицини, його роль у верифікації прогнозу та стратифікації ризику безпосередньо при тромбоемболії легеневої артерії досі залишається малодослідженою, що визначає наукову доцільність нашої подальшої роботи.

Завданням цього розділу дисертації було оцінити прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як предиктора летальності у віддаленому періоді для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії протягом року після виписки зі стаціонару.

У межах проспективного аналізу було обстежено 76 пацієнтів із діагнозом гостра ТЕЛА. Критеріями включення у дослідження слугували: підтверджена гостра ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної

томографічної ангиографії (МСКТ-ангіографії) та наявність результатів розгорнутого загального аналізу крові, виконаного протягом перших 24 годин з моменту госпіталізації. До критеріїв виключення належала госпіталізація пацієнтів у термін понад 14 діб від початку маніфестації клінічної симптоматики.

Середній вік обстежених пацієнтів склав  $60,75 \pm 13,51$  років, за результатами лікування 62 пацієнти (81,6%) були виписані зі стаціонару з покращенням, середній вік яких склав  $61,74 \pm 14,01$  років. У гендерній структурі цієї підгрупи частка чоловіків становила 54 % з середнім віком  $59,71 \pm 14,60$  року та 46% жінок (середній вік яких становив  $63,93 \pm 13,29$  років). Група з летальними наслідками ( $n=14$ ) характеризувалася переважанням осіб жіночої статі (57%;  $64,25 \pm 10,25$  років) над чоловічою (43%;  $62,17 \pm 13,04$  років). При цьому госпітальна та позагоспітальна летальність (протягом року після виписки) розподілилися порівну — 7 пацієнтів, які померли в гострий період та 7 — позагоспітально. Детальні дані щодо клінічного профілю обстежених пацієнтів представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

## Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів, n (%)

	Загальна група n=76	Пацієнти, які вижили n=62	Пацієнти, які померли n=14	p
Вік	$60,75 \pm 13,51$	$61,74 \pm 14,01$	$63,36 \pm 11,12$	0,6877
Фактори значного ризику (ВШ > 10%), n (%)				
Переломи нижніх кінцівок	2/2,6	2/3,2	0	0,6635
Протезування колінного чи стегнового суглобів	3/3,9	3/4,8	0	0,5380
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	4/5,3	2/3,2	2/14,3	0,1525
ІМ (до 3 міс.)	1/1,3	1/1,6	0	0,8158
ВТЕ в анамнезі	15/19,7	15/24,2	0	<b>0,0328</b>

продовження табл.6.1

Фактори помірнього ризику (ВІШ 2-9%), n (%)				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	1/1,3	1/1,6	0	0,8158
Аутоімунні захворювання	7/9,2	7/11.3	0	0,2250
Хіміотерапія	6/7,9	2/3.2	4/28.6	0,0015
Застійна СН та ДН	25/2,9	18/29.0	7/50.0	0,1176
Інфекції	12/15,8	11/17.7	1/7.1	0,2990
Запальні захворювання кишківника	2/2,6	2/3,2	0	0,6635
Онкологічне захворювання	20/26,3	14/22.6	6/42.9	0,1133
Паралітичний інсульт	8/10,5	4/6.5	4/28.6	0,0339
Тромбоз поверхневих вен	24/31,6	19/30.6	5/35.7	0,4699
Фактори низького ризику (ВІШ <2%), n (%)				
Тромбофілія	2/2,6	2/3,2	2/14,3	0,1525
Ліжковий режим >3 діб	4/5,3	3/ 4.8	1/7.1	0,5652
ЦД	15/19,7	10/16.1	5/35.7	0,1019
АГ	57/75,0	45/72.6	12/85.7	0,2549
Стенокардія	16/21,1	10/16.1	6/42.9	0,0373
Атеросклероз	33/43,4	24/38.7	9/64.3	0,0746
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	5/6,6	5/8.1	0	0,3503
Похилий вік	35/46,1	30/48.4	5/35.7	0,2888
Лапароскопічні операції	2/2,6	2/3,2	0	0,6635
Ожиріння	35/46,1	29/46.8	6/42.9	0,5144
Варикозне розширення вен	17/22,4	14/22.6	3/21.4	0,6179
Вени нижніх кінцівок	30/39,5	24/38.7	6/42.9	0,5008
Клас за PESI, n (%)				
Клас I	12/15,8	11/17,8	1/7,1	0,4426
Клас II	21/27,6	18/29	3/21,4	0,5196
Клас III	23/30,2	23/37.1	0	0,0518
Клас IV	10/13,2	8/12,9	2/14,3	0,6778

продовження табл.6.1

Клас V	10/13,2	2/3,2	8/57,2	<b>0,0015</b>
Бали sPESI, n (%)				
Низький	44/57,9	42/67,7	1/7,2	<b>0,0026</b>
Високий	32/42,1	20/32,3	13/92,9	
Бали		89.10±26.28	135.77±58.03	<b>0,0005</b>
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА, n (%)				
Високий	14/18,4	9/14.5	5/35.7	0,0766
Помірно високий	29/38,2	22/35.5	7/50.0	0,2383
Помірно низький	20/26,3	19/30.6	1/7.1	0,0634
Низький	13/17,1	12/19.4	1/7.1	0,2524
Рівень ураження за даними МСКТ-ангіографії, n (%)				
Біфуркація	24/31,6	20/32.3	4/28,6	0,5301
Двобічні дольові	29/38,2	26/41.9	3/21,4	0,1299
Двобічні сегментарні	14/18,4	9/14.5	5/35,7	0,0766
Дрібні гілки	9/11,8	7/11.3	2/14,3	0,5253

Примітки: ВШ - відношення шансів; СН - серцева недостатність; ФП - фібриляція передсердь; ІМ - інфаркт міокарда; ВТЕ - венозний тромбоемболізм; ДН - дихальна недостатність; ЦД - цукровий діабет; АГ - артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); МСКТ - мультиспіральна комп'ютерна томографія.

На початковому етапі статистичного аналізу з метою виявлення показників, асоційованих із прогнозом захворювання, було проведено міжгрупове порівняння за допомогою непараметричного U-критерія Манна-Вітні. Отримані результати дозволили виокремити фактори, що мають статистично значущий зв'язок із летальними наслідками у пацієнтів із ТЕЛА (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Фактори, що впливають на несприятливий перебіг у хворих з ТЕЛА

Показник	Пацієнти, які вижили n=62		Пацієнти, які померли n=14		P
	Mean	Std.Dev±d	Mean	Std.Dev±d	
Вік	61,738	14,011	63,36	11,119	0,7014
Бали	<b>89,103</b>	<b>26,284</b>	<b>135,78</b>	<b>58,025</b>	<b>0,0285</b>
Дані об'єктивного обстеження					
SpO <sub>2</sub> , %	<b>90,722</b>	<b>6,836</b>	<b>86,00</b>	<b>4,282</b>	<b>0,0322</b>

продовження табл.6.2

ЧСС, уд\хв	97,893	19,150	104,93	21,709	0,1763
САТ, мм рт.ст	127,054	24,896	109,14	36,681	0,0230
ЧДР за хв.	25,634	17,707	26,50	5,745	0,1890
Дані ЕхоКГ					
ЛП, мм	38,256	5,363	42,75	7,187	0,0459
ПП, мм	42,625	7,000	46,92	7,948	0,1227
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	38,853	9,016	32,20	12,746	0,3237
ПШ, мм	34,116	9,703	31,33	8,206	0,2887
КДР ЛШ, мм	44,881	4,743	50,25	10,964	0,1559
КСР ЛШ, мм	29,000	4,904	37,75	11,756	0,0038
ФВ ЛШ, %	62,262	6,552	48,08	16,329	0,0011
ЗС ЛШ, мм	9,929	1,827	10,33	1,497	0,4402
МШП, мм	10,976	2,697	10,17	1,337	0,6979
D аорти, мм	34,381	3,177	34,36	3,802	0,7869
СТЛА, мм рт. ст.	50,860	17,622	48,25	14,611	0,7705
ТАРСЕ, мм	17,126	3,848	15,92	4,719	0,0861
Дані лабораторних досліджень					
PWR	34,348	11,591	26,55	12,07	0,0304
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,312	0,596	3,94	1,029	0,1217
Гемоглобін, г/л	130,432	18,107	114,64	34,279	0,0024
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,256	1,797	9,21	2,527	0,0005
Лімфоцити, %	31,469	9,423	24,07	16,349	0,0184
Моноцити, %	8,952	2,121	6,86	4,400	0,0346
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	212,270	49,192	219,86	82,258	0,0978
ШОЕ, мм/год	16,081	11,049	23,79	16,343	0,4971
Креатинін, мкмоль/л	91,036	23,532	108,83	42,014	0,3046
Сечовина, ммоль/л	4,920	1,866	9,02	5,353	0,0159
АЛТ, Од/л	22,540	10,621	78,16	165,302	0,0769
АСТ, Од/л	27,300	9,210	68,32	109,827	0,0769
Глюкоза, ммоль/л	6,635	2,285	9,52	5,840	0,0160
D-димер, мкг/мл	0,623	0,575	7,08	3,263	0,0001
NT-proBNP, пг/мл	5802,515	4915,188	13635,83	7122,506	0,0441
Тропонін I, нг/мл	0,776	1,527	1,13	1,157	0,0014

Примітки: SpO<sub>2</sub> - сатурація; ЧСС- частота серцевих скорочень; САТ - систолічний артеріальний тиск; ЧДР - частота дихальних рухів; ЛП-ліве передсердя; ПП - праве передсердя; Ю ПП - індекс об'єму правого передсердя; ПШ - правий шлуночок; КДР ЛШ-кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ - кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ЗС ЛШ - задня стінка лівого

шлуночка; МШП - міжшлуночкова перетинка; D аорти - діаметр аорти, СТЛА - систолічний тиск у легеневій артерії, TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; PWR - співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів; ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів; АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза; NT-proBNP - N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону.

Аналізуючи отримані дані нами було встановлено, що для групи пацієнтів, які померли були достовірно нижчі показники PWR ( $26,55 \pm 12,07$  проти  $34,35 \pm 11,59$ ,  $p=0,0304$ ), сатурації ( $86,00 \pm 4,282$  проти  $90,722 \pm 6,836$ ,  $p=0,0322$ ) та систолічного артеріального тиску ( $109,14 \pm 36,681$  проти  $127,054 \pm 24,896$ ,  $p=0,0230$ ), ФВ ЛШ ( $48,08 \pm 16,329$  проти  $62,262 \pm 6,552$ ,  $p=0,0011$ ) нижчий рівень гемоглобіну, лімфоцитів та моноцитів ( $114,64 \pm 34,279$  проти  $130,432 \pm 18,107$ ,  $p=0,0024$ ;  $24,07 \pm 16,349$  проти  $31,469 \pm 9,423$ ,  $p=0,0184$  та  $6,86 \pm 4,400$  проти  $8,952 \pm 2,121$ ,  $p=0,0346$  відповідно) та вищі показники рівня лейкоцитів ( $9,21 \pm 2,527$  проти  $6,256 \pm 1,797$ ,  $p=0,0005$ ), сечовини ( $9,02 \pm 5,353$  проти  $4,920 \pm 1,866$ ,  $p=0,0159$ ), глюкози ( $9,52 \pm 5,840$  проти  $6,635 \pm 2,285$ ,  $p=0,0160$ ), Д-дімеру ( $7,08 \pm 3,263$  проти  $0,623 \pm 0,575$ ,  $p=0,0001$ ), NT-proBNP ( $13635,83 \pm 7122,506$  проти  $5802,515 \pm 4915,188$ ,  $p=0,0441$ ) та Тропоніну I ( $1,13 \pm 1,157$  проти  $0,776 \pm 1,527$ ,  $p=0,0014$ ), а також більші розміри ЛП та КСР ЛШ ( $42,75 \pm 7,187$  проти  $38,256 \pm 5,363$ ,  $p=0,0459$  та  $37,75 \pm 11,756$  проти  $29,000 \pm 4,904$ ,  $p=0,0038$  відповідно).

Відповідно до поставленого завдання дослідження, на наступному етапі було проведено порівняльний аналіз рівнів співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) у різних клінічних групах (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Порівняння значень співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів в різних груп хворих у пацієнтів із ТЕЛА

Показник	PWR, (M±δ)	P
<b>Вік</b>		
<60 років	$33,15 \pm 13,59$	0,9859
>60 років	$33,09 \pm 14,11$	
<b>Стать</b>		
Жінки	$33,07 \pm 16,52$	0,8804
Чоловіки	$32,58 \pm 11,30$	

продовження табл.6.3

<b>Розмір ПП</b>		
ПП <45 мм	34,44±11,14	0,0443
ПП >45 мм	28,33±13,87	
<b>Розмір ПШ</b>		
ПШ <30 мм	36,57±15,27	0,0326
ПШ >30 мм	29,02±12,94	
<b>Ризик ранньої смерті від ТЕЛА<sup>1</sup></b>		
Високий	23,11±10,69	0,0047
Низький	34,98±13,72	
<b>Перебіг захворювання у жінок</b>		
Пацієнти, які вижили	37,25±15,09	0.0313
Пацієнти, які померли	24,91±16,91	
<b>Перебіг захворювання у чоловіків</b>		
Пацієнти, які вижили	34,94±6,69	0.0465
Пацієнти, які померли	28,73±5,96	

Примітки: PWR - співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів; МКД-міжквартильний діапазон; ПШ - правий шлуночок; ПП - праве передсердя; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії; <sup>1</sup> - за класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або впродовж 30 днів) смерті на підставі рекомендацій ESC (2019).

Аналіз показника PWR у розрізі клініко-інструментальних характеристик обстежених хворих продемонстрував його асоціацію з найбільш тяжким перебігом ТЕЛА. Зокрема, статистично нижчі значення PWR спостерігалося у пацієнтів з гіпертрофією правого передсердя та правого шлуночка, а також пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті та померлих хворих. При зіставленні значень PWR в інших сформованих групах статистично значущих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Зважаючи на відсутність у сучасній літературі загальноприйнятих референтних значень співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів, на наступному етапі дослідження було визначено медіану показника PWR у загальній групі обстежених, яка становила 30,61. На основі цього показника було проведено стратифікацію хворих на дві групи, що дозволило надалі

оцінити вплив низьких та високих значень PWR на клінічний перебіг захворювання (табл. 6.4, рис. 6.1).

Таблиця 6.4

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів  
в залежності від рівня PWR, n (%)

	<b>Група 1</b> PWR<30.61 n=36	<b>Група 2</b> PWR>30.61 n=35	p
Вік	59.17±14,73	64,03±12,14	0,1367
<b>Фактори значного ризику (ВШ &gt; 10%), n (%)</b>			
Переломи нижніх кінцівок	0	1/2,9	0,4930
Протезування колінного чи стегнового суглобів	1/ 2,8	1/ 2,9	0,7465
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	1/ 2,8	2/5,6	0,4893
ІМ (до 3 міс.)	1/ 2,8	1/ 2,9	0,7465
ВТЕ в анамнезі	6/16,7	7/20,0	0,4773
<b>Фактори помірною ризику (ВШ 2-9%), n (%)</b>			
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0	1/ 2,9	0,4930
Аутоімунні захворювання	4/11,1	3/8,6	0,5161
Хіміотерапія	3/8,3	3/8,6	0,6496
Застійна СН та ДН	9/25,0	15/42,9	0,0900
Інфекції	5/13,9	7/20,0	0,3559
Запальні захворювання кишківника	1/ 2,8	0	0,5070
Онкологічне захворювання	6/16,7	7/20,0	0,4773
Паралітичний інсульт	3/8,3	5/14,3	0,3389
Тромбоз поверхневих вен	16/44,4	5/14,3	<b>0,0053</b>
<b>Фактори низького ризику (ВШ &lt;2%), n (%)</b>			
Тромбофілія	1 /2,8	1/ 2,9	0,7465
Ліжковий режим >3 діб	1/ 2,8	3/8,6	0,2964

продовження табл.6.4

ЦД	9/25,0	5/14,3	0,2020
АГ	28/77,8	27/77,1	0,5865
Стенокардія	7/19,4	7/20,0	0,5939
Атеросклероз	15/41,7	14/40,0	0,5393
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	0	4/11,4	0,0539
Похилий вік	17/47,2	15/42,9	0,4480
Лапароскопічні операції	0	0	
Ожиріння	19/52,8	11/31,43	0,0566
Варикозне розширення вен	9/25,0	7/20,0	0,4135
Вени нижніх кінцівок	18/50,0	11/34,43	0,0882
Клас за PESI, n (%)			
Клас I	3/14,3	4 /18,2	0,5274
Клас II	4/19,0	7/31,8	0,2720
Клас III	6/28,6	8/36,4	0,4137
Клас I V	5/23,8	1/ 4,5	0,0823
Клас V	3/14,3	2/9,1	0,4771
Бали sPESI, n (%)			
Низький	11/52,4	13/59,1	0,4460
Високий	10/47,6	9/40,9	
Бали	105,48±42,36	92,91±34,60	0,2857
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА, n (%)			
Високий	10/27,8	3/8,6	0,0356
Помірно високий	15/41,7	12/34,3	0,3463
Помірно низький	5/13,9	14/40,0	0,0127
Низький	6/16,7	6/17,1	0,6029
Рівень ураження за даними МСКТ-ангіографії, n (%)			
Біфуркація	11/30,6	4/11,4	0,0450
Двобічні дольові	7/19,4	9/25,7	0,3641
Двобічні сегментарні	7/19,4	10/28,6	0,2670
Дрібні гілки	6/16,7	6/17,1	0,6029
Летальність	9/25,0	5/14,3	0,2020

Примітки: ВШ-відношення шансів; СН - серцева недостатність; ФП - фібриляція передсердь; ІМ - інфаркт міокарда; ВТЕ - венозний тромбоемболізм; ДН - дихальна недостатність; ЦД - цукровий діабет; АГ - артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) - індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); МСКТ - мультиспіральна комп'ютерна томографія.

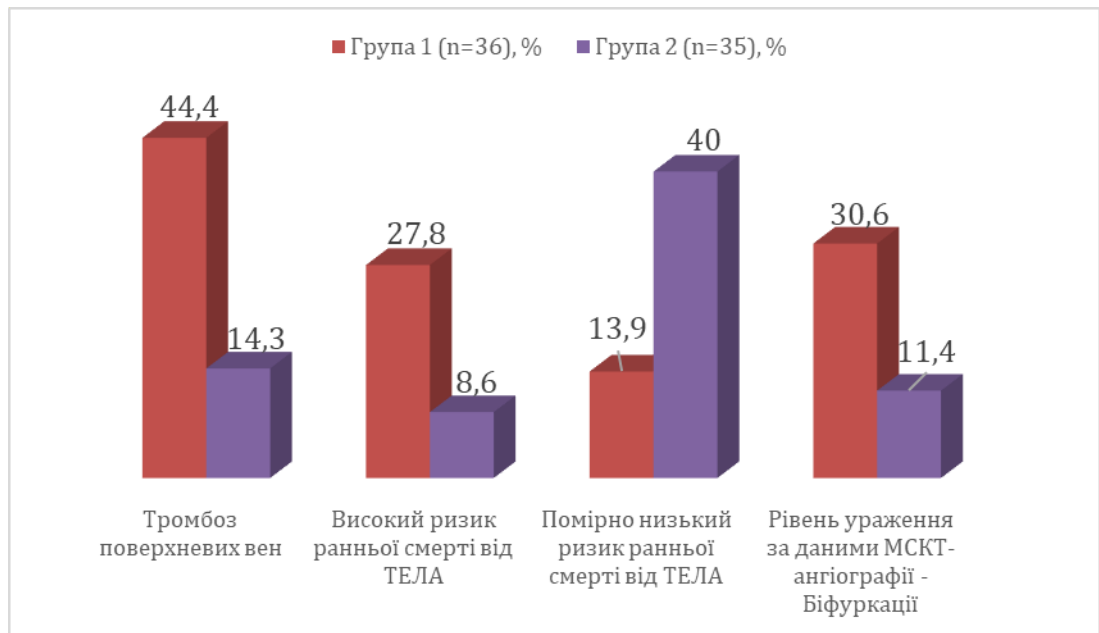


Рисунок 6.1 – Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів в залежності від рівня PWR, %

В другій групі з  $PWR > 30.61$  переважали пацієнти помірно низького ризику ранньої смерті від ТЕЛА ( $p=0,0127$ ).

Статистичне порівняння груп залежно від медіанного значення PWR продемонструвало чітку кореляцію даного індексу з тяжкістю перебігу ТЕЛА. Зокрема, серед пацієнтів з нижчим рівнем  $PWR < 30,61$  статистично значуще переважали пацієнти високого ризику ( $p=0,036$ ) та з центральною локалізацією тромботичного ураження легеневої артерії на рівні її біфуркації ( $p=0,045$ ) за даними МСКТ-ангіографії. Також важливо відмітити вищу частоту тромбозу поверхневих вен у цій групі пацієнтів ( $p=0,005$ ). Натомість у групі пацієнтів із показником  $PWR > 30,61$  переважали хворі, стан яких за шкалою стратифікації відповідав помірно низькому ризику несприятливого прогнозу ( $p=0,013$ ).

При зіставленні клініко-інструментальних показників (табл. 6.5) встановлено, що зниження індексу PWR нижче медіанного значення ( $< 30.61$ ) асоціюється з більш вираженими ознаками правошлуночкової дисфункції та міокардіального пошкодження. Зокрема, у хворих першої групи реєструвалися достовірно нижчі значення систолічної екскурсії площини трикуспідального

кільця та рівнів сатурації, що відбувалося на тлі значущого підвищення вмісту тропоніну I та загальної кількості лейкоцитів. Гематологічні відмінності також включали зниження абсолютної кількості тромбоцитів та моноцитів у пацієнтів із низьким PWR. При дослідженні ж інших груп показників достовірної різниці між пацієнтами виявлено не було, що підкреслює специфічність PWR як маркера тяжкості стану при ТЕЛА.

Таблиця 6.5

Порівняльна оцінка результатів клініко-інструментальних показників у хворих з ТЕЛА в залежності від рівня PWR

Показник	Група 1 PWR<30.61 n=36		Група 2 PWR>30.61 n=35		P
	Mean	Std.Dev±d	Mean	Std.Dev±d	
Дані об'єктивного обстеження					
SpO <sub>2</sub> , %	87,737	6,565	92,682	7,332	0,0295
ЧСС, уд\хв	104,250	19,885	93,375	21,984	0,0789
САТ, мм рт.ст.	121,583	35,620	126,042	19,448	0,5930
ЧДР за хв.	22,643	4,700	21,429	4,071	0,4715
ЕхоКГ					
ЛП, мм	39,263	6,674	40,632	6,508	0,5263
ПП, мм	43,342	9,098	43,526	7,848	0,9470
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	40,383	10,118	34,864	7,908	0,1316
ПШ, мм	35,389	12,118	32,000	9,315	0,3452
КДР ЛШ, мм	47,579	8,362	45,500	7,579	0,4343
КСР ЛШ, мм	32,474	11,157	31,000	6,523	0,6222
ФВ ЛШ, %	55,789	13,612	58,111	11,656	0,5818
ЗС ЛШ, мм	9,895	2,378	9,789	1,134	0,8627
МШП, мм	10,444	1,294	10,684	2,868	0,7474
D аорти, мм	33,842	3,905	35,000	3,361	0,3415
СТЛА, мм рт. ст.	50,316	15,677	46,053	18,555	0,4492
TAPSE, мм	15,278	2,845	18,105	4,496	0,0293
МСКТ ангіографія ЛА, діаметр судин					
ЛЛА, мм	24,000	2,720	24,647	3,141	0,5803
ПЛА, мм	25,545	2,423	25,353	3,605	0,8777
ЛС, мм	31,714	3,245	30,000	3,907	0,1874
Дані лабораторних досліджень					
PWR	22,628	6,523	44,128	10,573	0,0001
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,283	0,816	4,116	0,688	0,4383

продовження табл.6.5

Гемоглобін, г/л	127,960	27,742	124,760	21,249	0,6491
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	8,414	2,462	5,750	1,437	0,0002
Нейтрофіли, 10 <sup>9</sup> /л	57,467	10,246	56,217	10,457	0,7236
Лімфоцити, %	27,920	14,009	31,135	9,933	0,3539
Моноцити, %	7,120	2,963	9,650	2,641	0,0025
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	180,920	51,737	242,840	44,674	0,0039
ШОЕ, мм/год	19,120	15,301	17,840	10,459	0,7313
Креатинін, мкмоль/л	101,013	38,478	89,721	17,998	0,2010
Сечовина, ммоль/л	8,054	4,979	4,533	1,480	0,0716
АЛТ, Од/л	66,244	155,391	28,646	23,921	0,3966
АСТ, Од/л	61,063	103,302	29,923	16,214	0,2929
Глюкоза, ммоль/л	8,442	4,902	6,395	1,871	0,0667
Д-дімер, мкг/мл	3,502	4,047	1,577	2,513	0,0575
NT-proBNP, пг/мл	9606,688	7835,010	6955,143	6381,954	0,3226
Тропонін I, нг/мл	0,959	1,051	0,409	0,504	0,0396

Примітки: SpO<sub>2</sub> - сатурація; ЧСС- частота серцевих скорочень; САТ - систолічний артеріальний тиск; ЧДР - частота дихальних рухів; ЛП-ліве передсердя; ПП - праве передсердя; ІО ПП - індекс об'єму правого передсердя; ПШ - правий шлуночок; КДР ЛШ - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ - кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ЗС ЛШ - задня стінка лівого шлуночка; МШП - міжшлуночкова перетинка; D аорти - діаметр аорти, СТА - систолічний тиск у легеневій артерії, TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ЛЛА ПЛА ЛС PWR - співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів; ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів; АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза; NT-proBNP - N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону.

Надалі з метою визначення незалежних чинників, асоційованих із несприятливим прогнозом (летальністю), нами був проведений багатofакторний логістичний регресійний аналіз (табл. 6.6), який у загальній групі обстежених пацієнтів зміг виявити тенденцію до прогностичної значущості показника PWR та рівня гемоглобіну. Проте проведення аналізу, стратифікованого за статтю, дозволило встановити більш чіткі закономірності. Зокрема, у чоловіків чинниками пов'язаними з несприятливим перебігом (летальністю) виявилось

співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів та кількість тромбоцитів. Натомість у жінок єдиним показником, що продемонстрував незалежний зв'язок із летальними наслідками, виявився рівень гемоглобіну.

Таблиця 6.6

Чинників, пов'язаних з несприятливим перебігом (летальністю) у пацієнтів з ТЕЛА

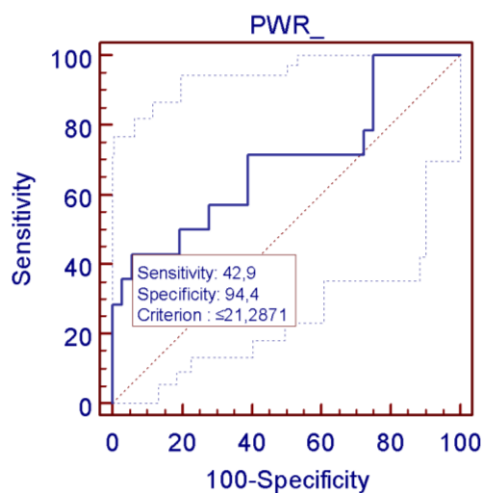
Показники	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Залежна складова: смертність				
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=7,76$ ; P=0,021) (загальна група)				
Співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів	-0,07228	0,9303	0,8624 to 1,0035	0,0616
Гемоглобін	-0,03169	0,9688	0,9384 to 1,0002	0,0514
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=19,51$ ; P=0,0001) (чоловіки)				
Співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів	-0,77832	0,4592	0,2207 to 0,9553	0,0373
Тромбоцити	-0,14474	1,1557	1,0032 to 1,3315	0,0451
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=15,50$ ; P=0,0001) (жінки)				
Гемоглобін	-0,15497	0,8564	0,7729 to 0,9491	0,0031

На наступному етапі нашого дослідження з метою визначення оптимального порогового значення показника PWR, асоційованого з несприятливим перебігом (летальністю) для пацієнтів із ТЕЛА, був проведений ROC-аналіз (рис. 6.2а).

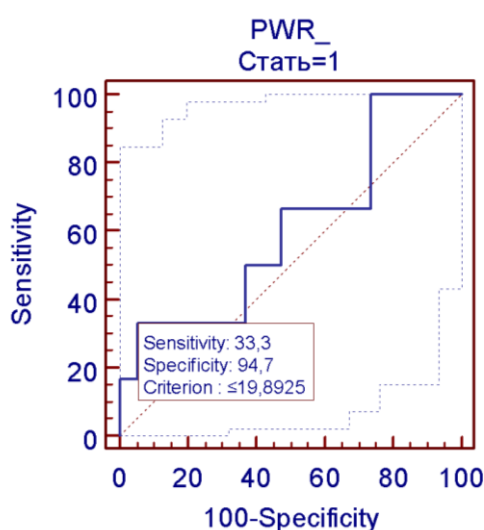
Згідно з отриманими результатами, для загальної групи пацієнтів рівень PWR  $\leq 21,28$  є предиктором несприятливого перебігу ТЕЛА. Дана модель характеризується помірною чутливістю (49,2%), проте високою специфічністю (94,4%, площа під ROC-кривою 0,692; 95% ДІ 0,546-0,815), що дозволяє з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із мінімальним ризиком летальності при показниках вище вказаного порогу.

Враховуючи завдання роботи щодо вивчення гендерних аспектів ТЕЛА, було проведено окремий аналіз зміни рівня PWR окремо для чоловіків та жінок (рис. 6.2 б, в). Було встановлено суттєву міжгендерну варіабельність критичних рівнів досліджуваного співвідношення: для пацієнтів чоловічої статі межовий рівень PWR, пов'язаний із ризиком смертності, становив  $\leq 19,89$ , модель характеризувалася високою специфічністю (94,7%), проте обмеженою чутливістю (33,3%, із площею під ROC-кривою 0,605; 95% ДІ 0,392-0,793). Для пацієток жіночої статі прогностично значущий поріг був суттєво вищим і становив  $\leq 30,60$ . Дана прогностична модель продемонструвала вищу операційну потужність порівняно з чоловічою вибіркою: площа під ROC-кривою дорівнювала 0,743; 95% ДІ 0,530-0,895, при показниках чутливості 75,0% та специфічності 70,6%.

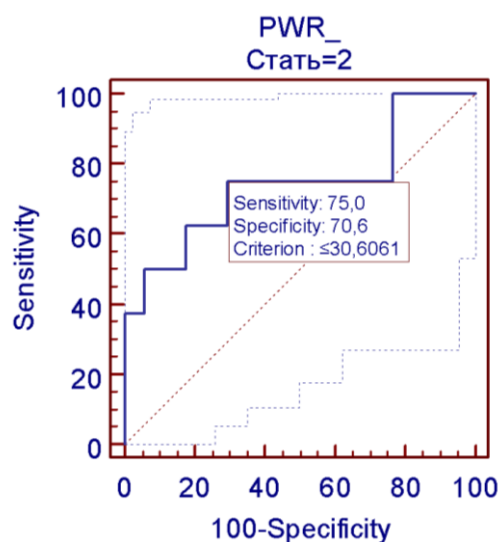
Впровадження диференційованих за статтю діагностичних порогів (30,60 для жінок та 19,89 для чоловіків) дозволяє підвищити точність стратифікації ризику та забезпечити персоніфікований підхід до ведення пацієнтів із ТЕЛА вже на етапі госпіталізації. Виявлений вищий пороговий рівень PWR у жінок – 30,60 вказує на те, що жіночий організм є більш чутливим до зрушень у лейкоцитарно-тромбоцитарному профілі, а ризик летальності у цій групі починає зростати при значно менш виражених змінах співвідношення, ніж у чоловіків. Висока площа під кривою (AUC = 0,743) та показник чутливості (75,0%) у жінок підтверджують доцільність використання PWR як пріоритетного маркера для раннього виявлення пацієток із потенційно несприятливим перебігом захворювання. Водночас для чоловіків показник PWR продемонстрував роль високоспецифічного маркера-індикатора критичного стану. Це підкреслює необхідність застосування диференційованих за статтю підходів при використанні гематологічних індексів для стратифікації ризику у хворих на ТЕЛА.



а



б



в

Рисунок 6.2 – ROC-аналіз залежності летальності від рівня співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів в загальній групі (а), та в залежності від гендерних особливостей (б,в)

Запалення розглядається, як фізіологічна реакція на пошкодження клітинних та тканинних структур, ініційоване механічною травмою, ішемією або іншими патогенними чинниками. Активація гострої фази запального каскаду зумовлена впливом екзогенних молекулярних паттернів патогенів (PAMPs) або ендогенних молекул (DAMPs), що вивільняються внаслідок тканинного стресу чи деструкції [206]. Провідними ефекторами цієї реакції

виступають лейкоцити, що локалізуються в зоні ураження, та тромбоцити, активація та агрегація яких у місцях оклюзії судин є критичною ланкою патогенезу. Попри те, що прогностична значущість таких інтегральних маркерів, як нейтрофільно-лімфоцитарне та тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення, на сьогодні є валідованою, динамічні особливості взаємодії популяцій лейкоцитів та тромбоцитів залишаються предметом дискусій [201, 202]. Зокрема, концепція В. Н. Фоу та співавт. [207] визначає синхронну корегуляцію популяцій лейкоцитів та тромбоцитів як індикатор фізіологічного запального відновлення, що зберігає свою стабільність при гетерогенних патологічних процесах.

Сприятливе відновлення запального процесу визначається експоненціальним зниженням кількості лейкоцитів, а потім лінійним збільшенням кількості тромбоцитів. Одержані нами результати продемонстрували аналогічну закономірність, що вказує на існування спільної патогенетичної ланки між інтенсивним лейкоцитозом та відносною тромбоцитопенією у пацієнтів із більш тяжким перебігом ТЕЛА та високим ризиком летальності. Дане спостереження узгоджується з результатами досліджень інших авторів [204], де було доведено, що співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів володіє вищою прогностичною потужністю щодо верифікації ризику смертності порівняно з іншими гематологічними маркерами при таких захворюваннях, що включають гострі запалення, такі як: COVID-19, гостра серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт.

Хоча даних літератури щодо визначення зв'язку між несприятливим перебігом тромбоемболії легеневої артерії та співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів бракує, ми можемо провести паралелі з вищезгаданими патологічними станами та даними нашого дослідження при якому пацієнти з нижчим показником PWR мали вищі ризики несприятливого перебігу (летальності). Особливої уваги заслуговує гендерна специфіка отриманих результатів. Незважаючи на те, що в загальній групі зв'язок PWR із

летальністю мав характер статистичної тенденції, клінічна значущість цього параметра може різнитися залежно від статі. Результати нашого дослідження дають підстави для дискусії щодо доцільності впровадження гендерно-специфічних порогів для показника PWR. Для чоловіків, де PWR продемонстрував асоціацію з летальністю разом із рівнем тромбоцитів, цей маркер може бути корисним для ранньої ідентифікації ризику несприятливого перебігу ТЕЛА. Для жінок, у яких домінуючим предиктором виявився гемоглобін, низький PWR може слугувати додатковим індикатором критичного «порогу витривалості» організму перед обличчям гострої ТЕЛА. Таким чином, використання різних діагностичних вікон PWR залежно від статі дозволить більш персоніфіковано оцінювати тяжкість системної запальної відповіді. Це має важливе значення в реальному часі при проспективному спостереженні за пацієнтами, дозволяючи виокремити групу найвищого ризику вже на етапі госпіталізації.

Отже, нами було встановлено кореляційну залежність між інтегральним показником PWR (співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів) та комплексом клініко-інструментальних параметрів. Доведено, що зниження індексу PWR  $< 30,61$  детермінує належність пацієнтів до групи високого ризику. Дана когорта хворих характеризується вищою частотою тромбозу поверхневих вен та проксимальним ураженням легеневої артерії на рівні її біфуркації (за даними МСКТ-ангіографії). Клінічна картина обтяжується статистично значущим зниженням сатурації та показника TAPSE, а також лабораторною дисоціацією: зменшенням вмісту тромбоцитів і моноцитів на тлі зростання рівнів лейкоцитів, сечовини та тропоніну I.

Встановлено порогові значення співвідношення PWR, асоційовані з високим ризиком летальності у пацієнтів із ТЕЛА. Для загальної вибірки критичний рівень становить  $\leq 21,28$ , проте при диференціації за статтю виявлено суттєві розбіжності: для чоловіків цей показник складає  $\leq 19,89$ , тоді як для жінок він є значно вищим —  $\leq 30,60$ . Отримані дані підкреслюють

важливість гендерно-специфічного підходу при оцінці ризиків у даній категорії хворих.

Виявлено гендерну специфічність маркерів летальності при ТЕЛА: у загальній групі та серед чоловіків встановлено прогностичну значущість індексу PWR (та рівня тромбоцитів для чоловічої статі), тоді як у жінок незалежним показником зв'язку з несприятливим перебігом визначено рівень гемоглобіну.

Матеріали розділу опубліковані в науковій праці:

1. Харченко Л. В. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. Український кардіологічний журнал : *матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України* (Київ, 23–26 вересня 2025 р.). Київ, 2025. С. 53.

2. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як новий прогностичний показник несприятливого результату тромбоемболії легеневої артерії. *Ліки України*. 2026. № 1 (297). С. 34–40. doi: 10.37987/1997-9894.2026.1(297).357812.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тромбоемболія легеневої артерії є третьою причиною серцево-судинної смертності та залишається складною для своєчасної діагностики через клінічний поліморфізм і неспецифічність симптомів. Ведення таких пацієнтів ускладнюється варіабельністю гемодинамічних порушень. Водночас роль статі як чинника, що впливає на перебіг і прогноз ТЕЛА, вивчена недостатньо. У зв'язку з цим критичного значення набуває комплексний підхід до оцінки стану хворого, що базується на детальному аналізі вікових характеристик, ідентифікації факторів ризику та особливому врахуванні статевих відмінностей пацієнтів. На сьогодні статева приналежність визнана одним з фундаментальним чинником у розумінні патогенезу широкого спектра кардіоваскулярних патологій, включаючи гострий коронарний синдром, серцеву недостатність та кардіоміопатію Такоцубо [208, 209, 210]. Гендерні відмінності також чітко простежуються в етіології, особливостях клінічної картини стратегіях терапії та віддалених результатах при таких станах, як стеноз сонних артерій та аневризма черевної аорти [211]. Незважаючи на численні клінічні інновації та бурхливий розвиток наукових досліджень, тромбоемболія легеневої артерії продовжує створювати проблему діагностики та ведення пацієнтів в усьому світі, а вплив статі пацієнтів на перебіг, важкість та прогноз ТЕЛА залишається недостатньо вивченим.

З огляду на це, одним з завдань нашого дослідження було встановлення та систематизація гендерно-асоційованих особливостей клінічного перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії в залежності від статі пацієнтів з визначенням їхнього впливу на перебіг захворювання та прогностичні показники госпітальної летальності пацієнтів обох груп.

Проведено ретроспективний аналіз даних 243 пацієнтів із верифікованим діагнозом ТЕЛА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій, які були послідовно

госпіталізовані до КНП «Харківська міська клінічна лікарня № 8» протягом 2017–2018 років.

Хворих було розподілено на дві репрезентативні групи за статевою ознакою: I група — 138 чоловіків (56,79 %) та II група — 105 жінок (43,21 %), між якими проведено порівняльну оцінку вихідних клінічних характеристик, за результатами якої було встановлено статистично значущу різницю у віковому профілі пацієнтів ( $p=0,0003$ ): особи чоловічої статі були суттєво молодшими за жінок, при цьому середній вік у групах становив  $58,12 \pm 14,59$  року проти  $62,84 \pm 13,67$  року відповідно. Подібна тенденція описана в сучасних міжнародних дослідженнях, зокрема, у дослідженні Zhang та співавт. [45] який включав чотирнадцять досліджень гострої ТЕЛА, та свідчив про те, що чоловіки з ТЕЛА звертались у статистично значущо молодшому віці, ніж жінки. При аналізі дослідження A. Folman та співавт. [128] також було виявлено, що середній вік пацієток із ТЕЛА становив 65,2, а пацієнтів 63,4 років,  $p < 0,001$ , що підтверджує тенденцію до більш старшого віку жіночої когорти пацієнтів. Таким чином, отримані нами дані узгоджуються із загальною епідеміологічною тенденцією, що свідчить про більш ранню маніфестацію ТЕЛА у чоловіків.

Комплексний аналіз коморбідного профілю пацієнтів дозволив встановити статистично значущу роль похилого віку та обтяженого анамнезу щодо цукрового діабету як ключових факторів ризику ТЕЛА, при цьому в жіночій когорті виявлено достовірне переважання зазначених детермінант порівняно з чоловічою вибіркою (53,3 % проти 39,9 % при  $p = 0,037$ ; 31,4% проти 18,1%,  $p = 0,016$  відповідно). Сучасні дослідження підтверджують значущість коморбідності у розвитку та перебігу ТЕЛА. Так, у роботі Kobayashi та співавт. [212] було встановлено, що похилий вік є одним із вагомих предикторів несприятливого перебігу та летальності при ТЕЛА, особливо у пацієнтів старших за 80 років. Ще одним важливим фактором ризику, підтвердженим у нашому дослідженні, є наявність цукрового діабету. За даними сучасних досліджень [213], метаболічні порушення, притаманні

ЦД, сприяють розвитку протромботичного стану через ендотеліальну дисфункцію, активацію тромбоцитів та підвищення рівня запальних медіаторів. У систематичних оглядах та метааналізах останніх років показано, що пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії та її клінічних проявів, зокрема легеневої емболії, в той же час на відміну від нашого дослідження за даними Zhang та співавт. [45] не було виявлено статистично значимої різниці між статтями щодо цукрового діабету.

При стратифікації хворих за ступенем гемодинамічної стабільності встановлено, що ознаки високого клінічного ризику у жінок реєструвалися майже вдвічі частіше, ніж у чоловіків (20,0% проти 11,0% відповідно), що свідчить про більш агресивний характер клінічної маніфестації ТЕЛА у жіночій когорті. Дана тенденція підтверджується порівняльним аналізом вітальних показників при госпіталізації: пацієнтки характеризувалися статистично значущо нижчим рівнем  $SpO_2$  ( $87,92 \pm 10,96\%$  проти  $91,36 \pm 6,09\%$ ;  $p = 0,007$ ) та САТ ( $119,43 \pm 29,20$  мм рт. ст. проти  $126,67 \pm 26,36$  мм рт. ст.;  $p = 0,044$ ) на тлі вираженої тахікардії (ЧСС  $98,17 \pm 21,11$  уд./хв проти  $89,36 \pm 19,10$  уд./хв;  $p = 0,001$ ). Оцінка прогностичної тяжкості за спрощеною шкалою sPESI виявила суттєву гендерну гетерогенність ( $p = 0,007$ ). Зокрема, категорію високого ризику 30-денної летальності достовірно частіше верифікували серед жінок — 75,2% ( $n = 79$ ) порівняно з 59,7% ( $n = 81$ ) у чоловіків. Навпаки, низький прогностичний ризик був притаманний переважно чоловічій вибірці (41,3%,  $n = 57$  проти 24,8%,  $n = 26$ ), що вказує на складність та багатофакторність формування прогнозу при ТЕЛА.

Отримані результати підтверджуються дослідженням Sinezan та співавт. [214], яке включало 322 пацієнтів з гострою ТЕЛА, та виявило, що несприятливі клінічні результати достовірно частіше спостерігалися у жінок (34,0% проти 22,7% у чоловіків;  $p = 0,032$ ), а жіноча стать була незалежним предиктором несприятливого перебігу (OR 1,69; 95% CI 1,02–2,82,  $p = 0,042$ ). Подібні висновки наведено і в роботі Folman та співавт. [128], де відзначено суттєві гендерні відмінності у клінічному перебігу гострої ТЕЛА високого

ризик. Було виявлено, що жіноча стать характеризувалися більш тяжким перебігом захворювання та вищими показниками летальності порівняно з чоловіками, що може пояснювати більшу частку пацієток у групі високого ризику. Водночас у частині досліджень результати є неоднозначними. Наприклад, у деяких реєстрових аналізах показано [130], що відмінності у смертності між чоловіками та жінками можуть бути пов'язані переважно зі старшим віком та гіршими клінічними профілями на момент госпіталізації, а не безпосередньо зі статтю пацієнта. У наступному великому реєстровому аналізі Tian та співавт. [107] також було встановлено, що пацієнти чоловічої статі з ТЕЛА мають вищий ризик внутрішньолікарняної смертності, ніж жінки. Ці дані свідчать, що незважаючи на більш сприятливий розподіл за шкалою ризику, клінічний перебіг ТЕЛА у чоловіків може характеризуватися більш агресивним розвитком у певних клінічних ситуаціях.

Вивчення результатів комплексного обстеження наших пацієнтів, дозволило виявити значущу гендерну гетерогенність клініко-інструментальної картини при ТЕЛА. Встановлено, що єдиним статистично значущим біохімічним маркером виявився рівень загального холестерину, який у жінок достовірно перевищував показники чоловіків ( $5,55 \pm 1,32$  проти  $4,80 \pm 1,16$  при  $p = 0,017$ ). Також для жіночої статі було притаманна частіша реєстрацією ЕКГ-ознак гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (85,0% проти 68,4%). Натомість для чоловічої статі були більш характерні класичні маркери гострого перевантаження правих відділів серця. У чоловіків частіше реєстрували патогномонічні ЕКГ-феномени: синдром SI-QIII-TIII (44,00 % проти 33,33 %), неповна або повна блокада ПНПГ (61,76 % проти 42,86 %), неспецифічними зміни сегмента ST і зубця T (негативні зубці T у III і V1-V2 відведеннях, та у V2-V4 до V6 відведеннях) – 58,62 % проти 40,00 % та відхилення електричної вісі серця (переважно праворуч) – 58,06 % проти 13,33 %.

При аналізі рентгенологічної картини органів грудної клітки було виявлено, що для чоловічої статі були більш характерні судинні та плевральні

зміни (плевральний випіт — 21,88 % проти 13,64 %; розширення стовбура легеневої артерії — 11,11 % проти 5,26 %; ущільнення легеневої паренхіми — 46,43 % проти 35,29 %). У жінок натомість домінували непрямі ознаки порушення легеневої вентиляції та діафрагмальні реакції: високе стояння купола діафрагми (16,67 % проти 7,14 %) та фокальні ателектази (11,76 % проти 3,7 %).

Кардіогемодинамічні параметри за даними ЕхоКГ продемонстрували статистично значущу перевагу лінійних розмірів лівих відділів серця та аорти у чоловіків. Зокрема, показники КДР ЛШ ( $49,81 \pm 8,89$  мм проти  $46,67 \pm 5,41$  мм,  $p = 0,0001$ ), КСР ЛШ ( $34,75 \pm 7,34$  мм проти  $31,85 \pm 5,07$  мм,  $p = 0,0007$ ) та діаметр аорти ( $36,78 \pm 3,92$  мм проти  $33,84 \pm 3,30$  мм,  $p = 0,011$ ) були достовірно вищими, ніж у пацієток.

Попри виражені відмінності параметрів серця, оцінка судинного русла за даними МСКТ-ангіографії не виявила гендерних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Середні розміри ЛЛА, ПЛА та легеневого стовбура були майже ідентичними в обох групах. Проте було верифіковано значущу гетерогенність топічної поширеності тромбоемболії. Для жінок було характерним поєднання проксимальної оклюзії (на рівні біфуркації легеневого стовбура) та дистальної емболії дрібних гілок ЛА. У чоловічій групі, навпаки, переважало тромботичне ураження на рівні двобічних сегментарних гілок легеневої артерії.

Надалі нами було доведено, що летальність при ТЕЛА є гендерно залежним показником із суттєвим переважанням у жінок (22,86 % проти 15,94 %, від усієї кількості пацієнтів відповідної групи), особливо у пацієнтів високого ризику (16,19% проти 6,52%, від усієї кількості пацієнтів відповідної групи) - у групі жінок високого ризику летальність склала 58,6 % проти летальності у 37,5 % у групі чоловіків високого ризику. Отримані результати узгоджуються з низкою сучасних досліджень [128, 214], у яких продемонстровано несприятливіший перебіг ТЕЛА у жінок, але разом з цими дослідженнями існує значна кількість робіт із протилежними результатами.

Зокрема, у великому багатоцентровому дослідженні Tian et al. [107], що включало понад 15 тисяч пацієнтів, встановлено вищу госпітальну смертність серед чоловіків (2,9 % проти 2,1 %,  $p = 0,002$ ), причому ця різниця зберігалася після статистичної корекції (2,7 % проти 2,1 %,  $p = 0,020$ ). В дослідженні Eikermann та співавт. [215] також спостерігались вищі показники смертності серед чоловіків в певних демографічних групах та регіонах. В інших роботах [45, 216], не було виявлено достовірних гендерних відмінностей смертності після статистичної корекції пацієнтів з ТЕЛА.

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу дозволили ідентифікувати специфічні предиктори госпітальної летальності залежно від статі. Нами було встановлено, що для чоловіків незалежними чинниками несприятливого прогнозу виявилися порушення серцевого ритму у вигляді фібриляції передсердь,  $p = 0,031$ , лейкоцитоз,  $p = 0,047$ , а також структурно-гемодинамічні зміни у вигляді підвищення РсрЛА,  $p = 0,032$  та розширення КДР ЛШ,  $p = 0,018$ . Для жіночої когорти домінуючу прогностичну вагу займав вік пацієнток ( $p = 0,027$ ), наявність ожиріння ( $p = 0,023$ ), лейкоцитоз ( $p = 0,017$ ) та підвищення середнього тиску в легеневій артерії ( $p=0,008$ ).

Метою наступного розділу нашої роботи було встановлення незалежних предикторів госпітальної летальності та оцінка прогностичної значущості клініко-інструментальних маркерів у пацієнтів із ТЕЛА з урахуванням гендерної специфіки.

Матеріалами дослідження слугували дані ретроспективного аналізу 635 клінічних випадків підтвердженої ТЕЛА за період 2017–2023 рр. Згідно з алгоритмом стратифікації ризику ESC (2019), когорту було розподілено на дві групи: високого ( $n=113$ ; 17,8%) та невисокого ризику ( $n=522$ ; 82,2%). Загальний профіль групи високого ризику характеризувався переважанням жінок ( $n=67$ ) старшої вікової категорії ( $67,68 \pm 15,60$  років проти  $62,25 \pm 12,09$  років, відповідно). Пріоритетним вектором аналізу стала оцінка предикторів несприятливого наслідку саме серед пацієнтів високого ризику, яких було

диференційовано на підгрупи виживших (IA) та померлих (IB) пацієнтів. Нами було встановлено, що госпітальна летальність має виражену гендерну специфіку: частка жінок у структурі померлих пацієнтів складала 72 % ( $p = 0,014$ ). Аналіз клінічного перебігу тромбоемболії легеневої артерії показав, що у пацієнтів IB підгрупи захворювання характеризувалося більш тяжким перебігом порівняно з IA підгрупою. Це підтверджувалося статистично значущим зниженням показників сатурації кисню ( $p = 0,000043$ ) та систолічного артеріального тиску ( $p = 0,00001$ ), що свідчить про виражені порушення газообміну та гемодинамічну нестабільність. При аналізі факторів ризику встановлено, що у хворих IB підгрупи достовірно частіше реєструвалися такі предиктори тромбоемболії легеневої артерії, як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок ( $p = 0,007$ ) та ожиріння ( $p = 0,0005$ ), що вказує на їх вагомий внесок у формування несприятливого перебігу захворювання. За результатами інструментальних методів обстеження визначено, що у пацієнтів IB підгрупи достовірно частіше виявлялося двобічне сегментарне ураження легеневих артерій за даними МСКТ-ангіографії ( $p = 0,025$ ). Крім того, за даними ехокардіографії відзначалося зниження фракції викиду лівого шлуночка ( $p = 0,008$ ), що свідчить про порушення систолічної функції міокарда та асоціюється з несприятливим прогнозом.

З метою об'єктивізації прогнозу та ідентифікації незалежних чинників госпітальної летальності у когорті високого ризику було проведено уні- та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Побудована мультифакторна модель дозволила верифікувати п'ять ключових детермінант, що мають незалежний вплив на виживання. Так було встановлено прямий кореляційний зв'язок між імовірністю летального наслідку та жіночою статтю ( $p = 0,0048$ ), а також проксимальною локалізацією тромбу (у місці біфуркації легеневої артерії,  $p = 0,015$ ). Водночас виявлено зворотну незалежну асоціацію ризику смерті з такими показниками, як SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,0014$ ), рівнем САТ ( $p = 0,0008$ ) та ФВ ЛШ ( $p = 0,011$ ).

Інтеграція цих показників дозволила вивести формулу розрахунку індивідуального індексу ризику (Y). Клінічна інтерпретація результату базується на бінарному принципі: значення  $Y > 0,5$  вказує на критично високу загрозу госпітальної смерті, тоді як  $Y < 0,5$  свідчить про сприятливий прогноз. Діагностична точність запропонованого алгоритму підтверджена результатами ROC-аналізу: AUC = 0,7861 (95%, CI 0,784–0,93), з чутливістю 64,0% при специфічності 92,1%. Це дозволило трансформувати складну математичну модель у зручну для клінічного використання шкалу оцінки ризику (SBAFS), яка продемонструвала свою валідність під час зовнішньої перевірки за участю кардіологів із 8 регіонів України, показавши високу чутливість (93%) та специфічність (75%). Було встановлено доцільність застосування спрощеної оцінки ризику ранньої смерті у пацієнтів із високим ризиком ТЕЛА на основі сумарного бала (табл.4.2), оскільки у хворих із летальним наслідком цей показник був статистично значущо вищим порівняно з тими, хто вижив ( $2,53 \pm 0,83$  проти  $1,57 \pm 0,96$ ;  $p=0,0006$ ) [222].

Особливої уваги заслуговує той факт, що жіноча стать відокремлена як один із найвагоміших предикторів летальності. У низці досліджень, присвячених оцінці короткострокової летальності серед жінок, не було встановлено статистично значущих відмінностей у рівнях госпітальної та 30-денної загальної смертності від усіх причин після встановлення діагнозу тромбоемболії легеневої артерії [183, 190, 217]. Проте наше спостереження узгоджується з міжнародними даними, а саме з японським реєстром [189], що охоплював 1428 пацієнтів із гострою ТЕЛА та в якому було продемонстровано достовірно вищий рівень 30-денної смертності, асоційованої з ТЕЛА, серед жінок порівняно з чоловіками. Отримані нами дані диктують необхідність перегляду підходів до стратифікації ризику крізь призму гендерних відмінностей, чому і було присвячено подальше направлення нашого дослідження.

Детальний аналіз гендерних особливостей у групі пацієнтів із летальним наслідком виявив суттєві розбіжності клініко-інструментального профілю.

Встановлено, що розвиток фатального наслідку у чоловіків супроводжувався більш вираженою респіраторною та гемодинамічною декомпенсацією: показники SpO<sub>2</sub> були вірогідно нижчими ( $p = 0,022$ ), а дилатація правого шлуночка за даними ЕхоКГ - більш значущою ( $p = 0,036$ ) порівняно з жінками. Натомість у померлих жінок в структурі факторів ризику домінував метаболічний компонент: частота ожиріння сягала 61,1%, що у 2,1 раза перевищувало аналогічний показник у чоловіків (28,6%;  $p = 0,039$ ).

З метою ідентифікації незалежних чинників, пов'язаних з госпітальною летальністю при ТЕЛА високого ризику було застосовано уні- та мультиваріантне логістичне регресійне моделювання. Враховуючи обмежену кількість летальних наслідків серед чоловіків ( $n = 14$ ), поглиблене прогностичне моделювання було проведено тільки для хворих жіночої статі. За результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу у жінок було ідентифіковано специфічний профіль предикторів госпітальної летальності який відрізнявся від загальнопопуляційних тенденцій. Встановлено, що ключову роль у формуванні несприятливого прогнозу відіграє поєднання трьох чинників: гемодинамічної нестабільності, що проявляється критичним зниженням систолічного артеріального тиску ( $p = 0,0003$ ), центральної локалізації тромботичного ураження з оклюзією в ділянці біфуркації легеневої артерії ( $p = 0,012$ ), а також наявності коморбідної патології, зокрема артеріальної гіпертензії в анамнезі ( $p = 0,043$ ).

З метою удосконалення прогнозування нами було синтезовано унікальну формулу розрахунку ризику госпітальної смерті для жінок. Рівняння базується на інтеграції клінічних (АГ, САТ) та інструментальних (локалізація тромбу) змінних. Модель дозволяє отримати індивідуальний індекс  $Y$ , при значеннях якого  $Y > 0,5$ , прогнозується несприятливий наслідок (смерть), чи сприятливий перебіг захворювання, якщо  $Y < 0,5$ . Отримані характеристики формули прогнозування є досить високими (AUC = 0,867; з чутливістю за результатами ROC-аналізу 75,0 % та специфічністю 83,9 %), що дозволяє рекомендувати її для клінічного використання.

Порівняльний аналіз загальної та гендерно-специфічної моделей виявив принципову зміну пріоритетності факторів ризику. У формулі, адаптованій виключно для жінок, показники SpO<sub>2</sub> та ФВ ЛШ, за якими в тому числі визначався прогноз в загальній когорті пацієнтів, втратили незалежну значущість, поступившись місцем артеріальній гіпертензії. Це свідчить про те, що для пацієток жіночої статі критичним фактором виживання є не лише тяжкість емболії, а й преморбідний стан серцево-судинної системи, зміненої тривалою артеріальною гіпертензією, що підтверджує необхідність диференційованого підходу до пацієнтів з ТЕЛА в залежності від статі.

Наступною метою нашого дослідження було визначення гендерних особливостей ремоделювання серця у віддаленому періоді, в динаміці річного спостереження після перенесеного епізоду гострої ТЕЛА.

До когорти дослідження увійшло 97 пацієнтів, госпіталізованих із гострою ТЕЛА за період 1 січня 2023 року по 1 січня 2024 року. Дизайн дослідження передбачав двоетапний моніторинг структурно-функціонального стану серця: у першу добу госпіталізації та повторно через 12 місяців для оцінки віддалених наслідків. Проведений аналіз ехокардіографічних показників у динаміці спостереження дозволив виявити стійкі та статистично значущі гендерні відмінності структурно-функціонального стану лівого шлуночка як у гострий період тромбоемболії легеневої артерії, так і у віддаленому посттромбоемболічному періоді.

За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що чоловіча стать асоціюється з достовірно вищими лінійними та об'ємними показниками ЛШ на всіх етапах дослідження. Зокрема, показник КДР ЛШ у чоловіків переважав аналогічний параметр у жінок як у гострому періоді ( $48,38 \pm 7,06$  мм проти  $42,87 \pm 6,55$  мм,  $p=0,00017$ ), так і через 12 місяців спостереження ( $48,37 \pm 5,77$  мм проти  $44,87 \pm 5,82$  мм;  $p=0,0093$ ).

Аналогічна тенденція до превалювання абсолютних значень у чоловіків зафіксована щодо КСО ЛШ, який перевищував відповідні показники у жінок, як на вихідному етапі дослідження ( $51,17 \pm 25,27$  мл проти  $33,26 \pm 12,50$  мл;

$p=0,0017$ ), так і через 12 місяців контролю ( $47,09\pm 16,30$  мл проти  $35,31\pm 9,74$  мл;  $p=0,0034$ ). Подібні міжстатеві відмінності були встановлені й при аналізі іКСО ЛШ:  $23,92\pm 11,48$  мл/м<sup>2</sup> у чоловіків проти  $16,85\pm 6,07$  мл/м<sup>2</sup> у жінок при первинному спостереженні ( $p=0,0062$ ) та  $22,38\pm 8,36$  мл/м<sup>2</sup> проти  $17,94\pm 4,58$  мл/м<sup>2</sup> відповідно через 12 місяців ( $p=0,0244$ ). Сукупність цих даних вказує на більш виражене початкове об'ємне ремоделювання лівого шлуночка у чоловіків.

Крім того, при первинному надходженні пацієнтів у чоловіків були зафіксовані достовірно вищі значення КСР ЛШ ( $33,40\pm 8,80$  мм проти  $29,65\pm 5,09$  мм;  $p=0,014$ ), КДО ЛШ ( $110,16\pm 26,51$  мл проти  $86,28\pm 22,94$  мл;  $p=0,0012$ ) та іКДО ЛШ ( $51,92\pm 10,75$  мл/м<sup>2</sup> проти  $43,90\pm 11,64$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,0160$ ), що підтверджує наявність суттєвих структурних відмінностей між статями вже на ранніх етапах перебігу ТЕЛА.

У чоловіків спостерігалась стабілізація геометрії серця з ознаками реверсивного (зворотного) ремоделювання. Незважаючи на те, що показник КДР ЛШ залишався стабільним відносно вихідних значень, динаміка об'ємних параметрів (КСО та іКСО) продемонструвала помірну регресію. Це свідчить про ефективну реалізацію адаптаційних механізмів та поступове відновлення функціонального резерву лівого шлуночка після нівелювання гострого гемодинамічного перевантаження. Таку тенденцію можна пояснити своєчасним зниженням постнавантаження на праві відділи серця, що опосередковано сприяє оптимізації геометрії лівого шлуночка.

Принципово інша картина спостерігалася у жінок - попри статистично нижчі абсолютні значення лінійних та об'ємних показників порівняно з чоловіками, було зафіксовано тенденцію до відтермінованого розширення порожнини ЛШ. З клінічної точки зору така "негативна" динаміка має принципове значення, оскільки вказує на те, що жіночий міокард може бути більш вразливим до наслідків перенесеної ТЕЛА у довгостроковій перспективі та свідчить не лише про уповільнення процесів зворотного ремоделювання, але й про потенційний ризик прогресування структурних змін серця з часом.

З точки зору патофізіології, цей феномен може бути зумовлений явищами шлуночкової взаємозалежності [218, 219]. Тривале перевантаження правого шлуночка, пов'язане з прекапілярною легеневою гіпертензією, призводить до зміни просторової конфігурації міжшлуночкової перетинки підвищення внутрішньоперикардіального тиску та порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка. У жінок зазначені патофізіологічні механізми частіше реалізуються не у вигляді швидкої нормалізації геометрії серця, а трансформуються у поступову прогресуючу дилатацію лівих відділів у посттромбоемболічному періоді. Така особливість відображає статево-специфічні відмінності кардіальної адаптації після гострого тромбоемболічного епізоду та обґрунтовує доцільність більш тривалого й індивідуалізованого ехокардіографічного моніторингу жінок після перенесеної ТЕЛА.

Подальший аналіз ехокардіографічних даних упродовж 12 місяців після маніфестації ТЕЛА дозволив виявити гендерні особливості відновлення морфофункціонального стану правих відділів серця. Встановлено, що регрес структурно-функціональних порушень правого шлуночка через рік після перенесеного гострого епізоду мав більш інтенсивний характер у пацієнтів чоловічої статі. Зокрема, у чоловіків спостерігалася статистично значуща перевага у темпах нормалізації таких параметрів, як ІО ПП ( $p=0,043$ ) та СТЛА ( $p=0,028$ ), серед інших досліджуваних показників достовірних міжгрупових відмінностей у динаміці відновлення виявлено не було. Отримані результати узгоджуються з сучасними дослідженнями, які демонструють, що відновлення функції правого шлуночка після ТЕЛА є варіабельним і часто неповним навіть у віддаленому періоді [220, 221]. Водночас у жінок, за даними сучасних досліджень, частіше спостерігається більш виражена дисфункція правого шлуночка та вищі показники легеневої гіпертензії [14, 128, 214], що може зумовлювати повільніші темпи відновлення та гірші клінічні результати.

З метою ідентифікації незалежних чинників, асоційованих з відсутністю відновлення структур серця з урахуванням статі пацієнтів, нами було

проведено ранговий кореляційний аналіз Спірмана. Отримані результати засвідчили наявність чітко окреслених гендерно-специфічних асоціацій між коморбідними станами та відсутністю позитивної динаміки ехокардіографічних показників.

Отримані дані свідчать про те, що у чоловіків факторами, асоційованими з відсутністю нормалізації КДО ЛШ, виступають ожиріння ( $p=0,0207$ ), фібриляція передсердь ( $p=0,0137$ ), а також наявність у анамнезі серцевої або дихальної недостатності ( $p=0,0047$ ). Останній чинник продемонстрував стійку кореляцію і з іншими об'ємними показниками ЛШ, зокрема КСО ЛШ та іКСО ЛШ ( $p=0,00266$  та  $p=0,00267$  відповідно). Крім того, іКДО ЛШ у чоловіків корелював не лише з наявністю фібриляції передсердь ( $r=0,0080$ ) та застійною серцевою та дихальною недостатністю в анамнезі ( $r=0,0017$ ), але й із похилим віком пацієнтів ( $r=0,0355$ ), що свідчить про накопичувальний вплив вікових та коморбідних факторів на процеси ремоделювання міокарда. На відміну від чоловіків, у жіночій групі спектр вірогідних кореляційних зв'язків був значно вужчим: для пацієнтів жіночої статі статистично значущий зв'язок було встановлено лише між відсутністю відновлення кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка та наявністю цукрового діабету в анамнезі ( $p=0,0073$ ).

На подальшому етапі дослідження з метою визначення незалежних предикторів відсутності або уповільнення відновлення функціональної здатності та розмірів правих відділів серця у віддаленому періоді було проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз (табл. 5.1, 5.2). Отримані результати дали змогу ідентифікувати асоціації незалежних факторів, статистично асоційованих із несприятливим клінічним прогнозом та порушенням процесів відновлення серцевих структур. У когорті чоловіків такими чинниками стали наявність онкологічного захворювання ( $p=0,0368$ ), ІХС ( $p=0,0190$ ), ГХ ( $p=0,0271$ ) в анамнезі та надмірна маса тіла ( $p=0,0470$ ). У жінок найвищий ризик відсутності відновлення морфофункціонального стану правих камер серця та нормалізації систолічного тиску в легеневій артерії було асоційовано зі старшим віком ( $p=0,0301$ ), надмірною вагою ( $p=0,0193$ ) та

наявністю супутніх патологій, а саме цукровим діабетом ( $p=0,0590$ ), ГХ ( $p=0,0209$ ), застійна СН та ДН ( $p=0,0026$ ), ІХС ( $p=0,0520$ ), ХХН ( $p=0,0437$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що тромбоемболія легеневої артерії супроводжується не лише гострим гемодинамічним перевантаженням правих відділів серця, але й запускає складні та тривалі процеси структурно-функціонального ремоделювання, характер яких суттєво залежить від статі пацієнта. Динамічне ехокардіографічне спостереження впродовж року після перенесеного епізоду ТЕЛА дозволило виявити чітко окреслені гендерно-специфічні відмінності як у вихідному морфофункціональному стані серця, так і в темпах та напрямках його відновлення.

Встановлено, що для чоловічої статі попри більші абсолютні лінійні та об'ємні показники ЛШ в гострому періоді, у віддаленому посттромбоемболічному періоді переважають процеси стабілізації геометрії серця з тенденцією до виразнішого відновлення структури та функції серця через рік. Це проявляється регресією об'ємних показників лівого шлуночка, більш швидкою нормалізацією параметрів правих відділів серця, зокрема індексу об'єму правого передсердя та систолічного тиску в легеневій артерії, а також більш вираженим відновленням скоротливої здатності міокарда правого шлуночка. Отримані дані свідчать про вищий адаптивний резерв серцево-судинної системи у чоловічій когорті.

Натомість у пацієток жіночої статі виявлено іншу направленість посттромбоемболічних змін, яка характеризується уповільненням процесів відновлення структур серця та тенденцією до відтермінованої дилатації лівого шлуночка, попри менші початкові розміри камер серця. Така динаміка має важливе клінічне значення, оскільки вказує на більшу вразливість жіночого міокарда до віддалених наслідків ТЕЛА та потенційний ризик прогресування структурних порушень у довгостроковій перспективі.

Кореляційний та мультиаріантний логістичний регресійний аналіз дозволили ідентифікувати гендерно-специфічні незалежні предиктори

відсутності або уповільнення відновлення морфофункціонального стану серця. У чоловіків провідну роль у формуванні несприятливої динаміки відіграють наявність таких чинників, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, надмірна маса тіла та онкопатологія. У жінок вирішальне значення має поєднання вікового фактора з мультиморбідним профілем, який включає цукровий діабет, надмірну масу тіла, хронічну хворобу нирок, застійну серцеву та дихальну недостатність, а також супутню ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу.

Отже, нами доведено, що перебіг і віддалені наслідки тромбоемболії легеневої артерії мають виражену гендерну специфіку, яка визначає характер ремоделювання серця та темпи його відновлення. Отримані результати розширюють сучасні уявлення віддалених наслідків тромбоемболії легеневої артерії та обґрунтовують доцільність статево-орієнтованого підходу до ехокардіографічного моніторингу, стратифікації ризику та тривалого спостереження пацієнтів після перенесеної ТЕЛА.

Подальший етап нашої роботи був спрямований на вивчення можливого зв'язку між співвідношенням тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) та ризиком несприятливого перебігу захворювання (летальності), у пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії впродовж року після виписки зі стаціонару, а також визначення можливих гендерних особливостей його клінічної інтерпретації.

У межах проспективного аналізу було сформовано вибірку з 76 пацієнтів із верифікованим діагнозом гострої ТЕЛА, підтвердженою за даними МСКТ-ангіографії, також обов'язковою умовою включення пацієнтів у дослідження була наявність розгорнутого загального аналізу крові, виконаного впродовж перших 24 годин від моменту госпіталізації. Пацієнти, госпіталізовані пізніше ніж через 14 діб від початку клінічної симптоматики гострої ТЕЛА, до дослідження не включались, що дозволило мінімізувати вплив часових чинників на гематологічні показники.

Середній вік обстежених пацієнтів склав  $60,75 \pm 13,51$  року. Більшість пацієнтів ( $n=62$ ) була виписана зі стаціонару з покращенням, у гендерній структурі цих пацієнтів дещо переважали чоловіки (54% з середнім віком  $59,71 \pm 14,60$  року) порівняно з жінками (46%; середній вік яких склав  $63,93 \pm 13,29$  років). Натомість серед пацієнтів, що померли після виписки зі стаціонару ( $n=14$ ) дещо превалювали жінки 57% ( $64,25 \pm 10,25$  років) порівняно з чоловіками 43% ( $62,17 \pm 13,04$  років). Аналіз структури летальності продемонстрував рівномірний розподіл смертельних випадків між госпітальним етапом та віддаленим періодом спостереження: 7 пацієнтів померли в стаціонарі під впливом гострої ТЕЛА та 7 пацієнтів, які померли позагоспітально, протягом року після виписки зі стаціонару.

На початковому етапі статистичного аналізу з метою ідентифікації показників, асоційованих із прогнозом захворювання, було проведено міжгрупове порівняння із застосуванням непараметричного U-критерію Манна–Вітні. У результаті встановлено, що співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) достовірно відрізнялося між групами залежно від наслідку захворювання. Зокрема, у пацієнтів, що померли значення PWR були статистично значуще нижчими порівняно з особами, які вижили ( $26,55 \pm 12,07$  проти  $34,35 \pm 11,59$ ;  $p=0,0304$ ), що вказує на асоціацію з несприятливим прогнозом та підтверджує потенційну прогностичну цінність даного показника.

Вивчення рівнів PWR у різних клінічних групах дозволило ідентифікувати цей показник як маркер критичного стану при ТЕЛА. Найбільш виражене зниження PWR зафіксовано у пацієнтів із гіпертрофією правого передсердя ( $p=0,0443$ ) та правого шлуночка ( $0,0326$ ), високим ризиком ранньої смерті ( $p=0,0047$ ) та померлих пацієток ( $p=0,0313$ ) та пацієнтів ( $p=0,0465$ ).

Наступним етапом нашого дослідження, з урахуванням відсутності загальноприйнятих референтних значень PWR, стало визначення його медіанного рівня у загальній групі пацієнтів, який становив 30,61, це стало

підґрунтям для подальшого розподілу пацієнтів в залежності від його рівня. У групі з  $PWR < 30,61$  достовірно частіше зустрічалися пацієнти високого ризику ( $p=0,0356$ ), у яких частіше зустрічались випадки тромбозу поверхневих вен ( $p=0,0053$ ) з поширеністю ураження за даними МСКТ-ангіографії легеневої артерії на рівні біфуркації ( $p=0,0450$ ). В другій групі з  $PWR > 30,61$  переважали пацієнти помірно низького ризику ранньої смерті від ТЕЛА ( $p=0,0127$ ).

Порівняльний аналіз клініко-інструментальних показників залежно від рівня  $PWR$  показав, що зниження даного співвідношення нижче медіанного значення асоціюється з більш вираженими проявами тяжкого перебігу захворювання. Зокрема, у пацієнтів із  $PWR < 30,61$  виявлено достовірно нижчі показники сатурації ( $p=0,0295$ ), систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (TAPSE) ( $p=0,0293$ ), а також рівнів тромбоцитів ( $p=0,0039$ ) і моноцитів ( $p=0,0025$ ). Водночас у цій групі відзначалися статистично значуще вищі значення кількості лейкоцитів ( $p=0,0002$ ) та концентрації тропоніну I ( $p=0,0396$ ). Для інших досліджуваних показників достовірних міжгрупових відмінностей виявлено не було.

Надалі з метою ідентифікації незалежних предикторів несприятливого перебігу ТЕЛА було проведено мультиваріантний логістичний регресійний аналіз, який виявив тенденцію до асоціації з летальністю в загальній групі пацієнтів з показником  $PWR$  та рівнем гемоглобіну. При проведенні гендерно-асоційованого аналізу було встановлено, що у пацієнтів чоловічої чинниками пов'язаними з несприятливим перебігом (летальністю) є співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів та кількість тромбоцитів, тоді як у жінок єдиним незалежним фактором, статистично пов'язаним із несприятливим перебігом, виявився рівень гемоглобіну.

Подальший проведений ROC-аналіз дозволив визначити порогові значення  $PWR$ , асоційовані з летальністю. Для загальної групи пацієнтів критичним рівнем виявився рівень  $PWR \leq 21,28$ , який характеризувався помірною чутливістю (49,2%) та високою специфічністю (94,4%) при площі під ROC-кривою 0,692 (95% ДІ 0,546–0,815).

Принципово важливим результатом стала виявлена гендерна варіабельність порогових значень: для чоловіків межовий рівень, асоційований з летальністю, становив  $PWR \leq 19,89$  (з чутливістю 33,3%, специфічністю 94,7%,  $AUC = 0,605$ ; 95% ДІ 0,392–0,793), що підкреслює його роль як високоспецифічного маркера критичного стану, тоді як для жінок прогностично значущий поріг був істотно вищим —  $PWR \leq 30,60$ , при цьому модель характеризувалася вищою операційною ефективністю (чутливість 75,0%, специфічність 70,6%,  $AUC = 0,743$ ; 95% ДІ 0,530–0,895). Висока чутливість моделі у жінок дозволяє розглядати показник PWR як ефективний інструмент раннього скринінгу несприятливого перебігу ТЕЛА саме у жіночій популяції, тоді як у чоловіків PWR продемонстрував роль високоспецифічного маркера-індикатора критичного стану, який (завдяки високій специфічності) має вищу діагностичну цінність для підтвердження низького ризику летальності. Отже, нами було доведено, що співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів є інформативним, простим у використанні та гендерно-чутливим маркером прогнозу при ТЕЛА. Виявлення статево-специфічних порогових значень PWR обґрунтовує доцільність його застосування для ранньої стратифікації ризику летальності вже на етапі госпіталізації та створює підґрунтя для персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії.

Таким чином, у проведеному дослідженні були визначені гендерні особливості клінічного перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії, які проявляються відмінностями у клініко-анамнестичних характеристиках, факторів ризику. структурою летальності у жінок і чоловіків. Встановлено, що стать пацієнта є важливим модифікуючим фактором, який впливає на клінічну презентацію захворювання, тяжкість перебігу та прогноз. Проведений аналіз дозволив ідентифікувати ключові фактори ризику несприятливого перебігу ТЕЛА з урахуванням гендерних особливостей, що розширює сучасні уявлення про стратифікацію ризику та підкреслює необхідність диференційованого підходу до оцінки прогнозу у пацієнтів різної статі. Важливим результатом

дослідження стало встановлення гендерних відмінностей у процесах ремоделювання серця як у гострому, так і у віддаленому періоді після перенесеної ТЕЛА. Показано, що у чоловіків переважають ознаки зворотного ремоделювання та більш швидке відновлення морфофункціонального стану серця, тоді як у жінок відзначається тенденція до відтермінованих або менш повних адаптаційних змін, що може зумовлювати підвищений ризик прогресування структурно-функціональних порушень у довгостроковій перспективі. Окрему увагу в роботі було приділено оцінці прогностичної значущості гематологічних показників, зокрема співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR). Встановлено, що зниження цього показника асоціюється з підвищеним ризиком летальності та тяжчим перебігом захворювання. Доведено, що PWR є інформативним, доступним та клінічно значущим маркером, який може бути використаний для ранньої стратифікації ризику у пацієнтів із ТЕЛА. Принципово важливим є виявлення гендерних відмінностей у прогностичній цінності PWR. Показано, що у жінок цей показник характеризується більшою чутливістю та може бути ефективним інструментом раннього скринінгу несприятливого перебігу, тоді як у чоловіків він має вищу специфічність і може використовуватися як маркер підтвердження високого ризику. Це обґрунтовує доцільність застосування гендерно-орієнтованих порогових значень PWR у клінічній практиці. У сукупності отримані результати дозволяють розширити сучасні уявлення про патофізіологічні механізми та клінічні особливості перебігу тромбоемболії легеневої артерії, а також підкреслюють важливість персоналізованого підходу до ведення пацієнтів з урахуванням статевих відмінностей.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі було досліджено особливості клініко-анамнестичних проявів та перебігу ТЕЛА, факторів ризику несприятливого прогнозу у жінок і чоловіків, що дозволило розширити сучасні уявлення про вплив статі на клінічну презентацію та результати захворювання. За результатами проспективного аналізу встановлено гендерні особливості структурно-функціональної перебудови серця. Досліджено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) та обґрунтовано рекомендацію його застосування як доступного гематологічного маркера системної запальної відповіді та тромботичної активності.

1. Визначено особливості клінічного перебігу гострої ТЕЛА в залежності від статі пацієнтів. Доведено наявність гендерних відмінностей у поширеності провідних факторів ризику гострої тромбоемболії легеневої артерії. Зокрема, у жінок достовірно частіше, ніж у чоловіків, факторами ризику є похилий вік та цукровий діабет в анамнезі, що свідчить про більшу роль коморбідної патології у формуванні ризику ТЕЛА у жінок.

2. Визначено фактори ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів з ТЕЛА в залежності від статі, а саме показано, що у жінок клінічний перебіг гострої ТЕЛА супроводжується більш вираженими порушеннями сатурації та більш високою частотою серцевих скорочень ніж у чоловіків. Доведено, що більш тяжкий клінічний перебіг гострої ТЕЛА притаманний жінкам, що підтверджується більшою часткою пацієток високого ризику (20% у жінок проти 11% у чоловіків), як і госпітальна летальність при гострій ТЕЛА яка є достовірно вищою у жінок порівняно з чоловіками, як у загальній когорті (22,86 % проти 15,94 %), так і серед пацієнтів високого ризику (58,6 % проти 37,5 %), що свідчить про більш несприятливий прогноз у жіночій популяції.

3. Визначено ключові статистично значущі незалежні предиктори госпітальної летальності у пацієнтів високого ризику ТЕЛА: жіноча стать, наявність тромбу в місці біфуркації легеневої артерії, рівень систолічного

артеріального тиску, сатурація та фракція викиду лівого шлуночка. На основі отриманих даних розроблено та валідовано формулу стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику. За результатами ROC-аналізу доведено високу прогностичну ефективність розробленої математичної моделі, з чутливістю 69,9% та специфічністю 85,3%, на основі якої було запропоновано шкалу SBAFS, застосування якої дозволяє визначити додатковий високий ризик летального наслідку при значенні  $\geq 2$  балів у хворих з ТЕЛА високого ризику.

Розроблено окрему прогностичну модель госпітальної летальності для пацієнток із ТЕЛА високого ризику, що враховує особливості перебігу захворювання у жінок і забезпечує вищу прогностичну чутливість моделі (75%) при стабільно високій специфічності (83,9%), яка дозволяє ідентифікувати високий ризик госпітальної смерті при значенні показника  $Y > 0,5$ .

4. Визначено гендерні особливості ремоделювання серця в гострому та віддаленому періоді за результатами річного спостереження після епізоду гострої ТЕЛА. У чоловіків спостерігається більш виражене відновлення структурно-функціональних показників через 12 місяців, тоді як у жінок відзначаються більш значні початкові ознаки ураження правих відділів серця, що проявляється підвищеним ІоПП, вищим СТЛА та зниженням показників максимальної систолічної поздовжньої деформації середнього та верхівкового сегментів вільної стінки ПШ. Встановлено, що фактори, пов'язані з уповільненням відновлення правих відділів серця, мають гендерні особливості: у чоловіків провідну роль відіграють надлишкова маса тіла, ішемічна хвороба серця, онкопатологія та артеріальна гіпертензія, тоді як у жінок — старший вік, підвищена маса тіла, цукровий діабет, серцева і дихальна недостатність, хронічна хвороба нирок, а також гіпертонічна та ішемічна хвороби серця.

5. Досліджено прогностичну значущість співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) і доведено, що воно є інформативним маркером,

асоційованим із тяжкістю перебігу та прогнозом тромбоемболії легеневої артерії. За даними ROC-аналізу визначено порогові значення PWR, асоційовані з підвищеним ризиком летального наслідку:  $\leq 21,28$  для загальної групи,  $\leq 19,89$  — для чоловіків та  $\leq 30,60$  — для жінок, що свідчить про наявність гендерних особливостей прогностичної значущості цього показника. Доведено, що співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів в загальній групі має тенденцію до асоціації з летальністю у хворих, що перенесли ТЕЛА. Для жінок окремим незалежним показником, пов'язаним з летальністю є рівень гемоглобіну, для чоловіків – показник PWR та рівень тромбоцитів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення стратифікації ризику у пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії доцільно враховувати гендерні особливості клінічного перебігу захворювання, зокрема більш тяжкий перебіг, включаючи більшу частку високого ризику та вищу госпітальну летальність у жінок.

2. Для підвищення точності стратифікації ризику у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику рекомендовано застосовувати розроблену прогностичну модель та шкалу SBAFS, що дозволяє ідентифікувати додатковий високий ризик летального наслідку при  $\geq 2$  балах. У жінок із ТЕЛА високого ризику доцільно використовувати окрему прогностичну модель, що враховує артеріальну гіпертензію, рівень систолічного артеріального тиску та локалізацію тромбу, з визначенням високого ризику при значенні  $Y > 0,5$ .

3. При оцінці прогнозу необхідно враховувати гендерно-специфічні предиктори летальності: у чоловіків — лейкоцитоз, фібриляцію передсердь, підвищення тиску в легеневій артерії та дилатацію лівого шлуночка; у жінок — вік, ожиріння, лейкоцитоз та підвищення середнього тиску в легеневій артерії.

4. Для оцінки тяжкості перебігу та прогнозу ТЕЛА рекомендовано використовувати показник співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як доступний лабораторний маркер: значення  $< 30,61$  асоціюється з тяжким перебігом, а порогові рівні  $\leq 21,28$  (загальна група),  $\leq 19,89$  (чоловіки) та  $\leq 30,60$  (жінки) — з підвищеним ризиком летального наслідку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yuriditsky E., Zhang R. S., Ahuja T., Bangalore S., Horowitz J. M. The latest in the management of pulmonary embolism. *Breathe (Sheff)*. 2025. Vol. 21, № 2. Art. 240100. doi: 10.1183/20734735.0100-2024.
2. Faluk M., Hasan S. M., Chacko J. J., Abdelmaseih R., Patel J. Evolution of Acute Pulmonary Embolism Management: Review Article. *Current Problems in Cardiology*. 2021. Vol. 46, № 3. Art. 100551. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100551.
3. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, Issue 3. P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper et al. *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, № 38. P. 3618–3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
5. Khan F., Tritschler T., Kahn S. R. et al. Venous thromboembolism. *The Lancet*. 2021. Vol. 398, № 10294. P. 64–77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
6. Lutsey P. L., Zakai N. A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2023. Vol. 20, № 4. P. 248–262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6.
7. Nicolaides A. N., Breddin N. K., Fareed J. et al. Prevention of venous thromboembolism. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *International Angiology*. 2001. Vol. 20. P. 1–37.
8. Hsu S. H., Ko C. H., Chou E. H. et al. Pulmonary embolism in United States emergency departments, 2010–2018. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. Art. 9070. doi: 10.1038/s41598-023-36123-2.
9. Gabet A., Grave C., Tuppin P. et al. Changes in the epidemiology of patients hospitalized in France with deep venous thrombosis and pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *Thrombosis Research*. 2021. Vol. 207. P. 67–74. doi: 10.1016/j.thromres.2021.09.009.

10. Kahn S. R., de Wit K. Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 387, № 1. P. 45–57. doi: 10.1056/NEJMcp2116489.
11. Valerio L., Zuin M., Mahmoudpour S. H. et al. An update on pulmonary embolism-related mortality in Italy (2003-2015). *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2020. Vol. 21, № 8. P. 639–646. doi: 10.1714/3405.33898.
12. Мостовий Ю. М., Костянтинович Т. В. Тромбоемболія легеневої артерії: діагностична та лікувальна тактика. Погляд терапевта. *Гострі та невідкладні стани на практиці лікаря*. 2006. № 2. С. 31–41.
13. Pérez-Nieto O. R., Gómez-Oropeza I., Quintero-Leyra A. et al. Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. Art. 1123793. doi: 10.3389/fmed.2023.1123793.
14. Jarman A. F., Mumma B. E., Singh K. S. et al. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *JACEP Open*. 2021. Vol. 2, № 1. Art. e12378. doi: 10.1002/emp2.12378.
15. Lai Y., Chen M., Chen M. et al. Gender differences in the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, № 3. Art. e35150. doi: 10.1097/MD.00000000000035150.
16. Bagot C. N., Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British Journal of Haematology*. 2008. Vol. 143, № 2. P. 180–190. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x.
17. Kushner A., West W. P., Khan Suheb M. Z. et al. Virchow Triad. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/> (date of access: 26.04.2026).
18. Сиволап В. Д., Лашкул Д. А., Кисельов С. М. Тромбоемболія легеневої артерії : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 77 с.

19. Thachil R., Nagraj S., Kharawala A. et al. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. Vol. 9, № 8. Art. 234. doi: 10.3390/jcdd9080234.
20. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 4. P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
21. McLendon K, Goyal A, Attia M. Deep Venous Thrombosis Risk Factors. 2023 Mar 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 29262230.
22. Pastori D., Cormaci V. M., Marucci S. et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 4. Art. 3169. doi: 10.3390/ijms24043169.
23. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 2024 Dec 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32809386.
24. Glazier C. R., Baciewicz F. A. Jr. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *International Journal of Angiology*. 2024. Vol. 33, № 2. P. 76–81. doi: 10.1055/s-0044-1785487.
25. Ye L., Xie H., Lai M. et al. Risk factors for patients with acute hospital-acquired symptomatic pulmonary thromboembolism. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. Art. 7552. doi: 10.1038/s41598-023-34589-8.
26. Donadini M. P., Mumoli N., Fenu P. et al. The Clinical Impact of the Pulmonary Embolism Severity Index on the Length of Hospital Stay of Patients with Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 14, № 7. Art. 776. doi: 10.3390/diagnostics14070776.
27. Zuin M., Bikdeli B., Ballard-Hernandez J. et al. International Clinical Practice Guideline Recommendations for Acute Pulmonary Embolism: Harmony,

Dissonance, and Silence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024. Vol. 84, № 16. P. 1561–1577. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.044.

28. Kulka H. C., Zeller A., Fornaro J. et al. Acute Pulmonary Embolism – Its Diagnosis and Treatment From a Multidisciplinary Viewpoint. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021. Vol. 118, № 37. P. 618–628. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0226.

29. Giustozzi M., Valerio L., Agnelli G. et al. Sex-specific differences in the presentation, clinical course, and quality of life of patients with acute venous thromboembolism according to baseline risk factors. Insights from the PREFER in VTE. *European Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 88. P. 43–51. doi: 10.1016/j.ejim.2021.03.016.

30. Kalaitzopoulos D. R., Panagopoulos A., Samant S. et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2022. Vol. 211. P. 106–113. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.002.

31. Ciarambino T., Crispino P., Para O. et al. Gender Medicine: A New Possible Frontiers of Venous Thromboembolism. *Stresses*. 2023. Vol. 3, № 1. P. 167–181. doi: 10.3390/stresses3010013.

32. Maughan B. C., Marin M., Han J. et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2022. Vol. 77, № 7. P. 433–444. doi: 10.1097/OGX.0000000000001043.

33. Arnesen C. A. L., Veres K., Horváth-Puhó E. et al. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: Impact of competing risk of death. *European Journal of Epidemiology*. 2022. Vol. 37. P. 195–203. doi: 10.1007/s10654-021-00813-w.

34. Scheres L. J. J., van Hylckama Vlieg A., Cannegieter S. C. Sex-specific aspects of venous thromboembolism: What is new and what is next? *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022. Vol. 6, № 4. Art. e12722. doi: 10.1002/rth2.12722.

35. He C., Chu J., Li Y. et al. Reassessing the Risk of Venous Thromboembolism (VTE) Events in Women. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024. Vol. 30. Art. 10760296241305108. doi: 10.1177/10760296241305108.
36. Kort D., van Rein N., van der Meer F. J. M. et al. Relationship between neighborhood socioeconomic status and venous thromboembolism: Results from a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Vol. 15, № 12. P. 2352–2360. doi: 10.1111/jth.13860.
37. Kang B. E., Zhang S., Lesmana H. et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.\*97G>A), 2025 revision: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2025. Vol. 27, № 8. Art. 101466. doi: 10.1016/j.gim.2025.101466.
38. Dicks A. B., Moussallem E., Stanbro M. et al. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 2. Art. 362. doi: 10.3390/jcm13020362.
39. Brink A., Elf J., Svensson P. J. et al. Sex-Specific Risk Factors for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Population-Based Historical Cohort Study of Middle-Aged and Older Individuals. *Journal of the American Heart Association*. 2023. Vol. 12, № 5. Art. e027502. doi: 10.1161/JAHA.122.027502.
40. Kunutsor S. K., Laukkanen J. A. Physical Activity, Sedentary Behaviors, and Venous Thromboembolism: A Narrative Review of the Current Evidence. *Heart and Mind*. 2024. Vol. 8, № 3. P. 137–145. doi: 10.4103/hm.HM-D-24-00034.
41. European jobs monitor 2021: Gender gaps and the employment structure / Eurofound and European Commission Joint Research Centre. Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2021. 74 p. (European Jobs Monitor Series).

42. Zöller B., Connors J. M. Multimorbidity, comorbidity, frailty, and venous thromboembolism. *Haematologica*. 2024. Vol. 109, № 12. P. 3852–3859. doi: 10.3324/haematol.2023.284579.
43. Heit J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. Vol. 12, № 8. P. 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
44. Severinsen M. T., Kristensen S. R., Johnsen S. P. et al. Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009. Vol. 7, № 8. P. 1297–1303. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03490.x
45. Zhang Y., Qiu Y., Luo J. et al. Sex-Based Differences in the Presentation and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Texas Heart Institute Journal*. 2023. Vol. 50, № 4. Art. e238113. doi: 10.14503/THIJ-23-8113.
46. Rosovsky R. P., Elgendy I. Y., Islam H. et al. Sex Differences in Risk Factors, Clinical Presentation, Treatment and Outcomes of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Blood*. 2019. Vol. 134, Suppl. 1. Art. 4038. doi: 10.1182/blood-2019-131090.
47. Jang S. J., de la Rosa P. A., Padgett R. N. et al. A cross-national analysis of demographic variation in daily smoking across 22 countries. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. Art. 14324. doi: 10.1038/s41598-024-76318-9.
48. Løchen Arnesen C. A., Hveem K., Gabrielsen M. E. et al. Body height and risk of venous thromboembolism in men vs women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025. Vol. 23, № 5. P. 1576–1584. doi: 10.1016/j.jtha.2025.02.006.
49. Xiao J., Li J., Wu X. et al. Adult Height, Cardiovascular Disease, and the Underlying Mechanism: A Comprehensive Epidemiological and Genetic Analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2025. Vol. 41, № 8. P. 1600–1611. doi: 10.1016/j.cjca.2025.03.027.
50. La Rosa F., Montecucco F., Liberale L. et al. Venous thrombosis and obesity: from clinical needs to therapeutic challenges. *Internal and Emergency Medicine*. 2025. Vol. 20, № 1. P. 47–64. doi: 10.1007/s11739-024-03765-7.

51. Abuduhaliq R., Yadav U., Sun J. et al. Idiopathic Venous Thromboembolism and Metabolic Syndrome: A Meta-analysis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2022. Vol. 32, № 7. P. 909–914. doi: 10.29271/jcpsp.2022.07.909.
52. Caiano L. M., Costanzo S., Panzera T. et al. Association between body mass index, waist circumference, and relative fat mass with the risk of first unprovoked venous thromboembolism. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021. Vol. 31, № 11. P. 3122–3130. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.018.
53. Zawadzka P. S., Imiela A. M., Pruszczyk P. The Interplay Between Obesity and Venous Thromboembolism: From Molecular Aspects to Clinical Issue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 21. Art. 10292. doi: 10.3390/ijms262110292.
54. Cao Z., Jiang X., He Y. et al. Metabolic landscape in venous thrombosis: insights into molecular biology and therapeutic implications. *Annals of Medicine*. 2024. Vol. 56, № 1. Art. 2401112. doi: 10.1080/07853890.2024.2401112.
55. Kim C. Y., Kim N., Roh J. H. Association of nonalcoholic fatty liver disease and venous thromboembolic disease in healthy adults in Korea: a nationwide study. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13. Art. 16069. doi: 10.1038/s41598-023-42963-9.
56. Suresh M. G., Gogtay M., Singh Y. et al. Case-control analysis of venous thromboembolism risk in non-alcoholic steatohepatitis diagnosed by transient elastography. *World Journal of Clinical Cases*. 2023. Vol. 11, № 34. P. 8126–8138. doi: 10.12998/wjcc.v11.i34.8126.
57. Douxfils J., Morimont L., Bouvy C. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Focus on Testing that May Enable Prediction and Assessment of the Risk. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020. Vol. 46, № 8. P. 872–886. doi: 10.1055/s-0040-1714140.
58. Bukhari S., Fatima S., Barakat A. F. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *European Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 97. P. 8–17. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.013.

59. Alsheef M. A., Alabbad A. M., Albassam R. R. et al. Predictors of pregnancy-associated venous thromboembolism: A case-control study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 920089. doi: 10.3389/fcvm.2022.920089.
60. Baylis R. A., Smith N. L., Klarin D. et al. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circulation Research*. 2021. Vol. 128, № 12. P. 1988–2002. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318322.
61. Alnor A. B., Gils C., Vinholt P. J. Venous thromboembolism risk in adults with hereditary thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2024. Vol. 103, № 11. P. 4285–4294. doi: 10.1007/s00277-024-05926-2.
62. Middeldorp S., Nieuwlaat R., Baumann Kreuziger L. et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Advances*. 2023. Vol. 7, № 22. P. 7101–7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.
63. Wang X., Wang X., Wang Z. Association Between ABO Blood Type and Risk of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2025. Vol. 31. Art. 10760296251364267. doi: 10.1177/10760296251364267.
64. Han J., Li-Gao R., de Mutsert R. et al. Association between venous thromboembolism-associated genetic variants, coagulation factor levels, and thrombin generation potential. *EJHaem*. 2024. Vol. 5, № 1. P. 47–54. doi: 10.1002/jha2.863.
65. Bosch A., Uleryk E., Avila L. Role of factor VIII, IX, and XI in venous thrombosis recurrence risk in adults and children: A systematic review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023. Vol. 7, № 2. Art. 100064. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100064.
66. Berry A. S. F., Finucane B. M., Myers S. M. et al. Association of Supernumerary Sex Chromosome Aneuploidies With Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2023. Vol. 329, № 3. P. 235–243. doi: 10.1001/jama.2022.23897.

67. Wang S., Wang Y., Bai M. et al. Causal inference of sex hormone-binding globulin on venous thromboembolism: evidence from Mendelian randomisation. *Thrombosis Journal*. 2023. Vol. 21. Art. 109. doi: 10.1186/s12959-023-00553-9.
68. Didembourg M., Morimont L., De Gottal E. et al. The maternal hemostatic shift: Understanding VTE risk in pregnancy and postpartum. *Thrombosis Research*. 2026. Vol. 257. Art. 109561. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109561.
69. Han Q., Xin M., Li G. et al. The Relationship Between Hyperandrogenemia and Coagulation Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*. 2024. Vol. 31, № 6. P. 1120–1124. doi: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2024.06.025.
70. Luk C., Haywood N. J., Bridge K. I. et al. Paracrine Role of the Endothelium in Metabolic Homeostasis in Health and Nutrient Excess. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 882923. doi: 10.3389/fcvm.2022.882923.
71. Najjar R. S., Wong B. J., Feresin R. G. Tissue Derivation and Biological Sex Uniquely Mediate Endothelial Cell Protein Expression, Redox Status, and Nitric Oxide Synthesis. *Cells*. 2023. Vol. 12, № 1. Art. 93. doi: 10.3390/cells12010093.
72. Robert J. Sex differences in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2023. Vol. 384. Art. 117278. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117278.
73. Flinterman L. E., Vlieg A. V. H., Rosendaal F. R. et al. Body height, mobility, and risk of first and recurrent venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 13, № 4. P. 548–554. doi: 10.1111/jth.12860.
74. Dela Justina V., Miguez J. S. G., Priviero F. et al. Sex Differences in Molecular Mechanisms of Cardiovascular Aging. *Frontiers in Aging*. 2021. Vol. 2. Art. 725884. doi: 10.3389/fragi.2021.725884.
75. Ryczkowska K., Adach W., Janikowski K. et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Archives of Medical Science*. 2022. Vol. 19, № 2. P. 458–466. doi: 10.5114/aoms/157308.

76. Seeland U., Nemcsik J., Lønnebakken M. T. et al. Sex and Gender Aspects in Vascular Ageing — Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Heart, Lung and Circulation*. 2021. Vol. 30, № 11. P. 1637–1646. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.006.

77. Connelly P. J., Azizi Z., Alipour P. et al. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 37, № 5. P. 699–710. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.005.

78. Suman S., Pravalika J., Manjula P. et al. Gender and CVD- Does It Really Matters? *Current Problems in Cardiology*. 2023. Vol. 48, № 5. Art. 101604. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101604.

79. Bolijn R., Kunst A. E., Appelman Y. et al. Prospective analysis of gender-related characteristics in relation to cardiovascular disease. *Heart*. 2022. Vol. 108, № 13. P. 1030–1038. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320414.

80. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K. C. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024. Vol. 45, № 36. P. 3415–3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.

81. Wenzl F. A., Kraler S., Camici G. G. et al. Acute Coronary Syndromes in Women and Men. *Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 26. Art. 1. doi: 10.4414/cvm.2023.1246812107.

82. Pratesi A. Sex and gender differences in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024. Vol. 21. Art. 200276. doi: 10.1016/j.ijcrp.2024.200276.

83. Al Hamid A., Beckett R., Wilson M. et al. Gender Bias in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 2. Art. e54264. doi: 10.7759/cureus.54264.

84. Pribish A. M., Beyer S. E., Krawisz A. K. et al. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vascular Medicine*. 2020. Vol. 25, № 6. P. 541–548. doi: 10.1177/1358863X20964577.

85. Takahashi E. A. et al. Disparities in current pulmonary embolism management and outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2025. Vol. 151, № 15. P. e944–e955. doi: 10.1161/CIR.0000000000001306.

86. Chung W. S., Peng C. L., Lin C. L. et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: A nationwide cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. Vol. 73, № 10. P. 1774–1780. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380.

87. De-Miguel-Diez J., López-de-Andrés A., Hernandez-Barrera V. et al. The significance of heart failure in hospitalised patients with pulmonary embolism. A gender-specific analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. Vol. 75, № 11. Art. e14558. doi: 10.1111/ijcp.14558.

88. Quintero-Martinez J. A., Dangl M., Uribe J. et al. Impact of Chronic Heart Failure on Acute Pulmonary Embolism in-Hospital Outcomes (From a Contemporary Study). *The American Journal of Cardiology*. 2023. Vol. 195. P. 17–22. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.03.003.

89. Bikdeli B., Muriel A., Wang Y. et al. Sex-Related Differences in Patient Characteristics, Risk Factors, and Symptomatology in Older Adults with Pulmonary Embolism: Findings from the SERIOUS-PE Study. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023. Vol. 49, № 7. P. 725–735. doi: 10.1055/s-0043-1764231.

90. Jin Z. Y., Li C. M., Qu H. et al. Validation of a pulmonary embolism risk assessment model in gynecological inpatients: Clinical trial: A single-center, retrospective study. *Thrombosis Journal*. 2024. Vol. 22, № 1. Art. 47. doi: 10.1186/s12959-024-00616-5.

91. Keller K., Rappold L., Gerhold-Ay A. et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2019. Vol. 178. P. 173–181. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.020.

92. Bulut H., Maestre M. J., Tomey D. Predictors and risk factors of pulmonary embolism after total hip arthroplasty: an NSQIP study. *Hip International*. 2025. Vol. 35, № 1. P. 70–75. doi: 10.1177/11207000241270205.
93. Jové N. A., Samaan S., Pizzimenti N. M. et al. Characterization of Pulmonary Emboli in Total Joint Arthroplasty Patients Compared to General Medical Patients. *The Journal of Knee Surgery*. 2020. Vol. 33, № 12. P. 1232–1237. doi: 10.1055/s-0039-1693417.
94. Lian T. Y., Lu D., Yan X. X. et al. Association between hereditary thrombophilia and outcomes in patients with pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4, № 23. P. 5958–5965. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002955.
95. Obaid M., El-Menyar A., Asim M. et al. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vascular Health and Risk Management*. 2020. Vol. 16. P. 75–85. doi: 10.2147/VHRM.S241649.
96. Thomas S. E., Weinberg I., Schainfeld R. M. et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Review of Evidence-Based Approaches. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 13. Art. 3722. doi: 10.3390/jcm13133722.
97. Zhang S., Xu X., Ji Y. et al. Clinical Phenotypes With Prognostic Implications in Pulmonary Embolism Patients With Syncope. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 836850. doi: 10.3389/fcvm.2022.836850.
98. Prandoni P., Lensing A. W., Prins M. H. et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, № 16. P. 1524–1531. doi: 10.1056/NEJMoa1602172.
99. Сиволап В. Д., Кисельов С. М., Лашкул Д. А. Тромбоемболія легеневої артерії : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 154 с.
100. Freund Y., Cohen-Aubart F., Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022. Vol. 328, № 13. P. 1336–1345. doi: 10.1001/jama.2022.16815.
101. Teissandier D., Roussel M., Bannelier H. et al. Contemporary approaches to pulmonary embolism diagnosis: a clinical review. *Clinical and*

*Experimental Emergency Medicine*. 2024. Vol. 11, № 2. P. 127–135. doi: 10.15441/ceem.23.157.

102. Zhang J., Zou H., Tang Y. et al. Impact of chest pain on mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. Art. 30038. doi: 10.1038/s41598-024-81520-w.

103. Arı E., Arı M. The impact of age and sex on clinical symptoms in low and intermediate-low risk pulmonary embolism. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2025. Vol. 6, № 4. P. 361–366. doi: 10.47582/jompac.1726762.

104. Keller K., Hobohm L., Munzel T. et al. Syncope in haemodynamically stable and unstable patients with acute pulmonary embolism — Results of the German nationwide inpatient sample. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. Art. 15789. doi: 10.1038/s41598-018-33858-1.

105. Pribish A. M., Beyer S. E., Krawisz A. K. et al. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vascular Medicine*. 2020. Vol. 25, № 6. P. 541–548. doi: 10.1177/1358863X20964577.

106. Jarman A. F., Mumma B. E., Singh K. S. et al. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *JACEP Open*. 2021. Vol. 2, № 1. Art. e12378. doi: 10.1002/emp2.12378.

107. Tian H., Zhang Y., Liu J. et al. Sex disparities of clinical manifestations in acute pulmonary embolism and predictive value for in-hospital mortality: Insights from CURES. *Thrombosis Research*. 2024. Vol. 243. Art. 109146. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109146.

108. Xiong W., Cheng Y., Zhao Y. Risk Scores in Venous Thromboembolism Guidelines of ESC, ACCP, and ASH: An Updated Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024. Vol. 30. Art. 10760296241263856. doi: 10.1177/10760296241263856.

109. van Mens T. E., van der Pol L. M., van Es N. et al. Sex-specific performance of pre-imaging diagnostic algorithms for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 16. P. 858–865. doi: 10.1111/jth.13988.
110. Karlsson J., Islam M. R., Landucci L. et al. Safety and Diagnostic Utility Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC) and D-Dimer in Emergency Department. *Journal of Acute Medicine*. 2024. Vol. 14, № 4. P. 145–151. doi: 10.6705/j.jacme.202412\_14(4).0002.
111. Malik A., Ahmed M., Hamid S. et al. Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA) Utilization in Suspected Pulmonary Embolism Patients Based on Age-Adjusted D-dimer Thresholds and Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC) Score: A Retrospective Analysis. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 2. Art. e79743. doi: 10.7759/cureus.79743.
112. Chazi-Inga O., Ortiz-Freire E., Pesantez M. A. et al. Application of a diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism in a middle-income country. *BMC Pulmonary Medicine*. 2025. Vol. 25. Art. 493. doi: 10.1186/s12890-025-03963-9.
113. Jossein T., Mazzolai L., Lorenzo Hernández A. et al. Failure rate of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for adults 35 years or younger: Findings from the RIETE Registry. *Academic Emergency Medicine*. 2025. Vol. 32, № 4. P. 414–425. doi: 10.1111/acem.15046.
114. Kline J. A., Courtney D. M., Kabrhel C. et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. Vol. 6, № 5. P. 772–780. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x.
115. Morris N. F., Georgie R., D'Arsigny C. L. et al. Adjust-Unlikely pulmonary embolism testing using telephone recruitment: a pilot study to assess the feasibility of evaluating its safety and efficiency. *Emergency Medicine Journal*. 2025. Vol. 42, № 8. P. 496–502. doi: 10.1136/emered-2024-214465.
116. Jarman A. F., Maughan B. C., White R. et al. Sex Differences in Testing for Pulmonary Embolism Among Emergency Department Patients Aged 18-49 by

Chief Complaint. *Clinical Therapeutics*. 2024. Vol. 46, № 12. P. 995–1000. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.10.008.

117. van Maanen R., la Roi-Teeuw H. M., Rutten F. H. et al. YEARS clinical decision rule for diagnosing pulmonary embolism: a prospective diagnostic cohort follow-up study in primary care. *BMJ Open*. 2025. Vol. 15, № 2. Art. e091543. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091543.

118. Robert-Ebadi H., Le Gal G., Carrier M. et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. Vol. 8. P. 693–698. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03774.x.

119. Jarman A. F., Mumma B. E., White R. et al. Response to: Predilection to pursue pulmonary embolism in young females. *Academic Emergency Medicine*. 2024. Vol. 31, № 2. P. 196–197. doi: 10.1111/acem.14836.

120. Liu P., Yu H., Liu W. et al. Distinct age-adjusted D-dimer threshold to rule out acute pulmonary embolism in outpatients and inpatients. *The Clinical Respiratory Journal*. 2024. Vol. 18, № 2. Art. e13728. doi: 10.1111/crj.13728.

121. Stein P. D., Fowler S. E., Goodman L. R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. P. 2317–2327. doi: 10.1056/NEJMoa052367.

122. Meinel F. G., Graef A., Sommer W. H. et al. Influence of vascular enhancement, age and gender on pulmonary perfused blood volume quantified by dual-energy-CTPA. *European Journal of Radiology*. 2013. Vol. 82. P. 1565–1570. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.019.

123. Brunton N., McBane R., Casanegra A. I. et al. Risk Stratification and Management of Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 1. Art. 257. doi: 10.3390/jcm13010257.

124. Mohammed A. Q. I., Berman L., Staroselsky M. et al. Clinical Presentation and Risk Stratification of Pulmonary Embolism. *International Journal of Angiology*. 2024. Vol. 33, № 2. P. 82–88. doi: 10.1055/s-0044-1786878.

125. Zhang Y., Chen Y., Chen H. et al. Performance of the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality after acute

pulmonary embolism: Validation from a large-scale cohort. *European Journal of Internal Medicine*. 2024. Vol. 124. P. 46–53. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.037.

126. Zhang J., Ali A., Liu Y. et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Mortality in Chinese Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022. Vol. 28. Art. 10760296221129597. doi: 10.1177/10760296221129597.

127. Troxler B., Boesing M., Kueng C. et al. Sex-Based Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in Patients Hospitalized with Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 15. Art. 5287. doi: 10.3390/jcm14155287.

128. Folman A., Gatuz M. V., Cuenza L. R. et al. Gender disparities in high-risk pulmonary embolism: a nationwide analysis of management strategies and clinical outcomes. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025. Vol. 25. Art. 758. doi: 10.1186/s12872-025-05235-0.

129. Newman J., Bruno E., Allen S. et al. The influence of patient sex on pulmonary embolism evaluation, treatment modality, and outcomes. *Vascular Medicine*. 2025. Vol. 30, № 1. P. 67–75. doi: 10.1177/1358863X241281872.

130. Becattini C., Savonitto S., De Laura D. et al. Sex differences in in-hospital management and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2024. Vol. 45. Art. ehae666.2208. doi: 10.1093/eurheartj/ehae666.2208.

131. Sedhom R., Megaly M., Elbadawi A. et al. Sex Differences in Management and Outcomes Among Patients With High-Risk Pulmonary Embolism: A Nationwide Analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2022. Vol. 97, № 10. P. 1872–1882. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.03.022.

132. Prucnal C. K., Kabrhel C., Horick N. K. et al. Sex Differences in Advanced Therapeutic Interventions for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism. *Clinical Therapeutics*. 2024. Vol. 46, № 12. P. 967–973. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.10.018.

133. Deng X., Li Y., Zhou L. et al. Gender Differences in the Symptoms, Signs, Disease History, Lesion Position and Pathophysiology in Patients with Pulmonary Embolism. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 7. Art. e0133993. doi: 10.1371/journal.pone.0133993.

134. Blanco-Molina A., Enea I., Gadelha T. et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93. P. 309–317. doi: 10.1097/MD.0000000000000114.

135. Gu S., Kopecky B. J., Peña B. et al. Sex-dependent Pathophysiology and Therapeutic Considerations in Right Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2025. Vol. 41, № 6. P. 1038–1053. doi: 10.1016/j.cjca.2025.02.034.

136. Rouleau S. G., Casey S. D., Kabrhel C. et al. Management of high-risk pulmonary embolism in the emergency department: A narrative review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2024. Vol. 79. P. 1–11. doi: 10.1016/j.ajem.2024.01.039.

137. Roy P. M., Douillet D., Penaloza A. Contemporary management of acute pulmonary embolism. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 32, № 5. P. 259–268. doi: 10.1016/j.tcm.2021.06.002.

138. Banfi C., Montonati C., Ielasi A. et al. Advancements in Pulmonary Embolism Management: Current Approaches and Future Directions. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 26, № 11. Art. 44614. doi: 10.31083/RCM44614.

139. Bikdeli B., Leyva H., Muriel A. et al. Sex differences in treatment strategies for pulmonary embolism in older adults: The SERIOUS-PE study of RIETE participants and US Medicare beneficiaries. *Vascular Medicine*. 2025. Vol. 30, № 1. P. 58–66. doi: 10.1177/1358863X241292023.

140. Rush B., Ziegler J., Dyck S. et al. Disparities in access to and timing of interventional therapies for pulmonary embolism across the United States. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024. Vol. 22, № 7. P. 1947–1955. doi: 10.1016/j.jth.2024.03.013.

141. Marshall A. L., Bartley A. C., Ashrani A. A. et al. Sex-based disparities in venous thromboembolism outcomes: A National Inpatient Sample (NIS)-based analysis. *Vascular Medicine*. 2017. Vol. 22. P. 121–127. doi: 10.1177/1358863X17693103.
142. Elbadawi A., Mentias A., Elgendy I. Y. et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. *Vascular Medicine*. 2019. Vol. 24. P. 230–233. doi: 10.1177/1358863X18824650.
143. Ageno W., Caramelli B., Donadini M. P. et al. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on the direct oral anticoagulants. *The Lancet Haematology*. 2024. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00281-3.
144. Kuno T. et al. Sex Differences in Clinical Characteristics, Management, and Outcomes in Patients with Venous Thromboembolism in the Direct Oral Anticoagulant Era: Insight from the COMMAND VTE Registry-2. *Thrombosis Update*. 2025. Art. 100229. DOI:10.1016/j.tru.2025.100229
145. Zhang R., Wang R., Li Y. et al. Full-dose versus reduced-dose comparison of direct oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. Vol. 16. Art. 1708316. doi: 10.3389/fphar.2025.1708316.
146. Rosovsky R. P., Elgendy I. H., Cannegeiter S. C. et al. Sex Differences in Risk Factors, Clinical Presentation, Treatment and Outcomes of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Blood*. 2019. Vol. 134. DOI: 10.1182/blood-2019-131090.
147. Khan U., Abuelazm M., Saeed A. et al. Gender disparity in clinical and management outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2025. Vol. 38, № 3. P. 313–324. doi: 10.1080/08998280.2025.2475429.
148. Numao Y., Takahashi S., Nakao Y. M. et al. Sex Differences in Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy Following Percutaneous

Coronary Intervention. *Circulation Reports*. 2024. Vol. 6, № 4. P. 99–109. doi: 10.1253/circrep.CR-24-0015.

149. Roosendaal L. C., Wiersema A. M., Smit J. W. et al. Editor's Choice - Sex Differences in Response to Administration of Heparin During Non-Cardiac Arterial Procedures. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022. Vol. 64, № 5. P. 557–565. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.08.005.

150. Geibel A., Olschewski M., Zehender M. et al. Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 99. P. 103–107. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.072.

151. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 370. P. 1402–1411. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.

152. Chan S. M., Brahmandam A., Valcarce-Aspegren M. et al. Sex differences in long-term outcomes of patients with deep vein thrombosis. *Vascular*. 2023. Vol. 31, № 5. P. 994–1002. doi: 10.1177/17085381221097746.

153. Gkena N., Kirgou P., Gourgoulianis K. I., Malli F. Mental Health and Quality of Life in Pulmonary Embolism: A Literature Review. *Advances in Respiratory Medicine*. 2023. Vol. 91, № 2. P. 174–184. doi: 10.3390/arm91020015.

154. Faioni E. M., Scimeca B. Oral Anticoagulants in Women: What's the Difference? A Narrative Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2025. Vol. 31. Art. 10760296251347938. doi: 10.1177/10760296251347938.

155. Malato A., Dentali F., Siragusa S. et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfusion*. 2015. Vol. 13, № 4. P. 559–568. doi: 10.2450/2015.0277-14.

156. Chobanov J. D., Wang Z., Man K. K. C. et al. Sex-specific comparative outcomes between oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2024. Vol. 11. Art. e002792. doi: 10.1136/openhrt-2024-002792.

157. Rivrud S. C. S., Heijkoop È. R. H., Holswilder-Olde Scholtenhuis M. A. G. et al. High-dose postpartum thromboprophylaxis in women at high risk of pregnancy-related venous thromboembolism: a single-center prospective cohort study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2025. Vol. 9, № 3. Art. 102846. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102846.

158. Giustozzi M., Valerio L., Agnelli G. et al. Sex-specific differences in the presentation, clinical course, and quality of life of patients with acute venous thromboembolism according to baseline risk factors. Insights from the PREFER in VTE. *European Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 88. P. 43–51. doi: 10.1016/j.ejim.2021.03.014.

159. Ciarambino T. et al. Gender medicine: A new possible frontiers of venous thromboembolism. *Stresses*. 2023. Vol. 3, № 1. P. 167–181. DOI:10.3390/stresses3010013.

160. Ferroni P., Guadagni F., Roselli M. Risk Prediction and New Prophylaxis Strategies for Thromboembolism in Cancer. *Cancers*. 2021. Vol. 13. Art. 1556. DOI:10.3390/cancers13071556

161. Mismetti P., Bertolotti L., Gouin I. et al. Elderly patients with venous thromboembolism: Insights from the RIETE registry. *La Presse Médicale*. 2024. Vol. 53, № 4. Art. 104246. doi: 10.1016/j.lpm.2024.104246.

162. Ruthström T., Hägg L., Johansson L. et al. Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism in a Population-Based Cohort. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024. Vol. 30. doi: 10.1177/10760296241293337.

163. Cannegieter S. C., Horváth-Puhó E., Schmidt M. et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: A nationwide cohort study. *Blood*. 2015. Vol. 125. P. 229–235. DOI:10.1182/blood-2014-06-577783.

164. Decousus H., Quéré I., Presles E. et al. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: A large prospective epidemiological study. *Annals of Internal Medicine*. 2010. Vol. 152. P. 218–224. DOI:10.1016/j.jvs.2010.10.084.

165. Verso M., Agnelli G., Ageno W. et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry. *Thrombosis Research*. 2012. Vol. 130. P. 369–373. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.003.
166. Tagalakis V., Kondal D., Ji Y. et al. Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: A large population study. *Gender Medicine*. 2012. Vol. 9. P. 33–43. doi: 10.1016/j.genm.2011.12.002.
167. Pray R., Riskin S. The History and Faults of the Body Mass Index and Where to Look Next: A Literature Review. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 11. Art. e48230. doi: 10.7759/cureus.48230.
168. Zheng H. Body Surface Area Calculation and its Impact on Indexed Echocardiographic Measurements. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2024. Vol. 17, № 7. Art. 841. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.12.015.
169. Roy P. M., Penaloza A., Hugli O. et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 33. P. 3146–3157. doi: 10.1093/eurheartj/ehab373.
170. Wüstner M., Radzina M., Calliada F. et al. Professional Standards in Medical Ultrasound - EFSUMB Position Paper (Long Version) - General Aspects. *Ultraschall in der Medizin*. 2022. Vol. 43, № 5. Art. e36–e48. doi: 10.1055/a-1857-4435.
171. Swahn E., Sederholm Lawesson S., Alfredsson J. et al. Sex differences in prevalence and characteristics of imaging-detected atherosclerosis: a population-based study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2024. Vol. 25, № 12. P. 1663–1672. doi: 10.1093/ehjci/jeae217.
172. El Bassiri Y., Azeem A., Sharma A. C. et al. Gender Disparities in Ischemic Heart Disease Management: Underdiagnosis in Women and Differences in Treatment. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 8. Art. e89912. doi: 10.7759/cureus.89912.

173. Cediél G., Codina P., Spitaleri G. et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 7. Art. 617705. doi: 10.3389/fcvm.2020.617705.
174. Cangiano L., Bonomi A., Cosentino N. et al. Exploring sex differences in mortality among acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2025. Vol. 12, № 2. Art. e003517. doi: 10.1136/openhrt-2025-003517.
175. Sex differences in heart failure / C. S. P. Lam, C. Arnott, A. L. Beale et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, № 47. P. 3859–3868. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835.
176. Rosano G. M. C., Stolfo D., Anderson L. et al. Differences in presentation, diagnosis and management of heart failure in women. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2024. Vol. 26, № 8. P. 1669–1686. doi: 10.1002/ejhf.3284.
177. Sotomi Y., Hikoso S., Nakatani D. et al. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10, № 5. Art. e018574. doi: 10.1161/JAHA.120.018574.
178. Alamat L., Rana A., Lopez Candales A. et al. True Impact of Sex Differences in Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 12. Art. e99237. doi: 10.7759/cureus.99237.
179. Tseluyko V., Yakovleva L., Sukhova S. The Short-Term Prognosis and Gender Characteristics of Clinical Manifestations of the Pulmonary Embolism. *Emergency Medicine*. 2022. № 6 (77). P. 102–110. doi: 10.22141/2224-0586.6.77.2016.82175.
180. Barrios D., Morillo R., Guerassimova I. et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 11. Art. e0187648. doi: 10.1371/journal.pone.0187648.
181. Procyk G., Kurzyńska P., Jasińska-Gniadzik K. et al. Sex-based differences in patients with acute pulmonary embolism managed by a pulmonary embolism response team: a multicenter, retrospective cohort study. *Advances in*

Medical Sciences. 2025. Vol. 70, № 2. P. 346–352. doi: 10.1016/j.advms.2025.09.003.

182. Keller K., Rappold L., Gerhold-Ay A. et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2019. Vol. 178. P. 173–181. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.020.

183. Ebner M., Sentler C., Harjola V. P. et al. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 787–796. doi: 10.1093/ehjacc/zuab038.

184. Martin K. A., Molsberry R., Cuttica M. J. et al. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9, № 17. Art. e016784. doi: 10.1161/JAHA.120.016784.

185. Cash A., Minhas A. M. K., Pasadyn V. et al. Trends in pulmonary embolism mortality rates by age group in the United States, 1999-2019. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2022. Vol. 13. Art. 100103. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100103.

186. Ebner M., Sentler C., Harjola V. P. et al. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 787–796.

187. Calé R., Ascensão R., Bulhosa C. et al. In-hospital mortality of high-risk pulmonary embolism: a nationwide population-based cohort study in Portugal from 2010 to 2018. *Pulmonology*. 2025. Vol. 31, № 1. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.002.

188. Horowitz J. M., Jaber W. A., Stegman B. et al. Mechanical Thrombectomy for High-Risk Pulmonary Embolism: Insights From the US Cohort of the FLASH Registry. *JSCAI*. 2023. Vol. 3, № 1. Art. 101124. doi: 10.1016/j.jscai.2023.101124.

189. Tanabe Y., Yamamoto T., Murata T. et al. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 122, № 6. P. 1079–1084. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.042.
190. Tak T., Karturi S., Sharma U. et al. Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *International Journal of Angiology*. 2019. Vol. 28, № 2. P. 100–111. doi: 10.1055/s-0039-1692636.
191. Theroux C. D., Aliotta J. M., Mullin C. J. High-Risk Pulmonary Embolism: Current Evidence-Based Practices. *Rhode Island Medical Journal*. 2019. Vol. 102, № 10. P. 43–47. PMID: 31795534.
192. Roy P. M., Penaloza A., Hugli O. et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 33. P. 3146–3157. doi: 10.1093/eurheartj/ehab373.
193. Millington S. J., Aissaoui N., Bowcock E. et al. High and intermediate risk pulmonary embolism in the ICU. *Intensive Care Medicine*. 2024. Vol. 50. P. 195–208. doi: 10.1007/s00134-023-07275-6.
194. Hotelling J. et al. Echocardiography and Pulmonary Embolism. *PERT Consortium Handbook of Pulmonary Embolism* / ed. by C. J. Grodzin et al. Cham : Springer, 2024. doi: 10.1007/978-3-030-70904-4\_67-1.
195. Alerhand S., Sundaram T., Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2021. Vol. 40, № 2. Art. 100852. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100852.
196. Zhu R., Ma X. C. Clinical Value of Ultrasonography in Diagnosis of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2017. Vol. 5, № 4. P. 200–204. doi: 10.1515/jtim-2017-0034.
197. Falster C., Mørkenborg M. D., Thrane M. et al. Utility of ultrasound in the diagnostic work-up of suspected pulmonary embolism: an open-label multicentre

randomized controlled trial (the PRIME study). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024. Vol. 42. Art. 100941. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100941.

198. Tun H. N., Almaghraby A., Kavalerchik V. et al. Acute Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnostic Approach with Emphasis on the Role of Echocardiography. *Current Cardiology Reviews*. 2023. Vol. 19, № 4. Art. e060223213452. doi: 10.2174/1573403X19666230206115611.

199. Mukherjee M., Rudski L. G., Addetia K. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2025. Vol. 38, № 3. P. 141–186. doi: 10.1016/j.echo.2025.01.006.

200. Yurtseven A., Ensarioğlu K. The Prognostic Value of Total Blood Count Parameter Ratios in Acute Pulmonary Embolism. *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 15, № 1. Art. 71. doi: 10.3390/diagnostics15010071.

201. Xue J., Ma D., Jiang J., Liu Y. Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It Reliable for Clinical Practice? *Journal of Inflammation Research*. 2021. Vol. 14. P. 5059–5077. doi: 10.2147/JIR.S327014.

202. Phan T., Brailovsky Y., Fareed J. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020. Vol. 26. Art. 1076029619900549. doi: 10.1177/1076029619900549.

203. Zhang W., Wang Y., Zhang Q. et al. Prognostic significance of white blood cell to platelet ratio in delayed cerebral ischemia and long-term clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Neurology*. 2023. Vol. 14. Art. 1180178. doi: 10.3389/fneur.2023.1180178.

204. Alici G., Erdoğan T., Yıldırım A. et al. Platelet-to-White Blood Cell Ratio (PWR): A Novel Prognostic Biomarker for Spontaneous Reperfusion after

Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2024. Vol. 36, № 4. P. 360–370. doi: 10.37616/2212-5043.1404.

205. Foy B. H., Carlson J. C. T., Aguirre A. D. et al. Platelet-white cell ratio is more strongly associated with mortality than other common risk ratios derived from complete blood counts. *Nature Communications*. 2025. Vol. 16. Art. 1113. doi: 10.1038/s41467-025-56251-9.

206. Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*. 10th ed. Elsevier, 2021. 1392 p.

207. Foy B. H., Sundt T. M., Carlson J. C. T. et al. Human acute inflammatory recovery is defined by co-regulatory dynamics of white blood cell and platelet populations. *Nature Communications*. 2022. Vol. 13. Art. 4705. doi: 10.1038/s41467-022-32222-2.

208. Zilio F., Musella F., Ceriello L. et al. Sex differences in patients presenting with acute coronary syndrome: a state-of-the-art review. *Current Problems in Cardiology*. 2024. Vol. 49, № 5. Art. 102486. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102486.

209. Delco A., Portmann A., Mikail N. et al. Impact of Sex and Gender on Heart Failure. *Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 26. Art. 88. doi: 10.4414/cvm.2023.02274.

210. Giubilato S., Francese G. M., Manes M. T. et al. Takotsubo Syndrome and Gender Differences: Exploring Pathophysiological Mechanisms and Clinical Differences for a Personalized Approach in Patient Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 16. Art. 4925. doi: 10.3390/jcm13164925.

211. Lee M. H., Li P. Y., Li B. et al. A systematic review and meta-analysis of sex- and gender-based differences in presentation severity and outcomes in adults undergoing major vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2022. Vol. 76, № 2. P. 581–594.e25. doi: 10.1016/j.jvs.2022.02.030.

212. Kobayashi S., Ogihara Y., Yamashita Y. et al. Differences in risk factors between all-cause and pulmonary embolism-related death in acute pulmonary embolism: insights from the COMMAND VTE registry-2. *Research and*

Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2025. Vol. 9, № 5. Art. 102965. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102965.

213. Panchagnula N., Brasher W. P. Hyperglycemia and Venous Thromboembolism. *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 14, № 17. Art. 1994. doi: 10.3390/diagnostics14171994.

214. Cinezan C., Rus C. B. Sex Differences as Predictors of In-Hospital Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Clinical Medicine*. 2026. Vol. 15, № 1. Art. 42. doi: 10.3390/jcm15010042.

215. Eikermann G. M., Tam C., Eyth A. et al. Sex, Racial/Ethnic, and Regional Disparities in Pulmonary Embolism Mortality Trends in the USA, 1999–2020. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. 2025. Vol. 12, № 6. P. 4023–4032. doi: 10.1007/s40615-024-02197-5.

216. Pham A., Brieger D., Hyun K. et al. Sex-Based Differences in Prevalence and Mortality Outcomes for Acute Pulmonary Embolism From 2001–2021: A Retrospective Statewide Cohort Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2025. Vol. 34. P. S449–S451. DOI:10.1016/j.hlc.2025.06.565.

217. Quezada C. A., Bikdeli B., Barrios D. et al. Meta-Analysis of Prevalence and Short-Term Prognosis of Hemodynamically Unstable Patients With Symptomatic Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 123, № 4. P. 684–689. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.009.

218. Petit M., Vieillard-Baron A. Ventricular interdependence in critically ill patients: from physiology to bedside. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. Art. 1232340. doi: 10.3389/fphys.2023.1232340.

219. Mouratoglou S. A., Kallifatidis A., Pitsiou G. et al. Duration of interventricular septal shift toward the left ventricle is associated with poor clinical outcome in precapillary pulmonary hypertension: A cardiac magnetic resonance study. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 61, № 2. P. 112–117. doi: 10.1016/j.hjc.2018.10.007.

220. Mavromanoli A. C., Barco S., Ageno W. et al. Recovery of right ventricular function after intermediate-risk pulmonary embolism: results from the

multicentre Pulmonary Embolism International Trial (PEITHO)-2. *Clinical Research in Cardiology*. 2023. Vol. 112, № 10. P. 1372–1381. doi: 10.1007/s00392-022-02138-4.

221. Madonna R., Tocci G., Biondi F. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease: Right Ventricular Function and Pulmonary Hemodynamics in a 4-Year Follow-Up. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 21. Art. 10617. doi: 10.3390/ijms262110617.

222. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Міщук Н.Є., Курінна М.В., Харченко Л.В. Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 4. С. 61–67. doi: 10.31928/2664-4479-2024.4.6167.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Особливості перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2023. № 46. С. 33–42.
2. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2023. Т. 30, № 5-6. С. 40–50.
3. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Курінна М. В., Аскеров Р. Н., Харченко Л. В., Шило Н. Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369.
4. Целуйко В. Й., Харченко Л. В., Курінна М. В. Особливості ремоделювання серця в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від статі. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2025. Т. 32, № 5. С. 27–38.
5. Tseluyko V. I., Yakovleva L. M., Mishchuk N. E., Kurinna M. V., Kharchenko L. V., Askierov R. N., Shylo N. G. Risk stratification of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences in Eastern Europe*. 2024. Vol. 34, № 8. P. 89–95. doi: 10.35988/sm-hs.2024.381.
6. Целуйко В. Й., Харченко Л. В. Відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) як новий прогностичний показник несприятливого результату тромбоемболії легеневої артерії. *Ліки України*. 2026. № 1 (297). С. 34–40. doi: 10.37987/1997-9894.2026.1(297).357812.

*Опубліковані праці апробаційного характеру:*

1. Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. *XI Bukovinian International Medical Congress (BIMCO 2024)*, 2–5 квітня 2024 р., м. Чернівці. Чернівці, 2024.

2. Tseluyko V.Y., Kurinna M.V., Yakovleva L.Y., Askierov R.N., Kharchenko L.V., Shylo N.M., Mishchuk N.V. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. *Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024*, Oct 10–12 2024, Bologna, Italy. Bologna : European Society of Cardiology, 2024. P. 31.

3. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. *XXVI Національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Київ, 2025.*

4. Kharchenko L., Tseluyko V. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2026. Vol. 27, Issue Suppl. 1. Art. jeaf367.130. doi: 10.1093/ehjci/jeaf367.130.

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

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Міщук Н.Є., Курінна М.В., Харченко Л.В. Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 4. С. 61–67. doi: 10.31928/2664-4479-2024.4.6167.

**ДОДАТОК Б**  
**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гендерні особливості у хворих на ТЕЛА. XXIII національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022, м. Київ. Усна доповідь.
2. Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
3. Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м.Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.
4. Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.
5. Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 23-26 вересня 2025, м. Київ. Публікація тез, конкурс молодих вчених, усна доповідь.
6. L. Kharchenko, V. Tseluyko. Gender peculiarities of cardiac remodelling in patients with pulmonary embolism . EACVI 2025 Congress. Vienna, Austria, 11 Dec - 13 Dec 2025.Публікація тез, стендова доповідь.
7. Гендерні відмінності ремоделювання серця через рік після тромбоемболії легеневої артерії. *XVI Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності: «Стандарти і новітні досягнення у лікуванні серцевої недостатності»*, 15-16 квітня 2026, м.Київ. Конкурс молодих вчених, усна доповідь.

## ДОДАТОК В

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального підприємства

«Хмельницька міська лікарня»

Хмельницької міської ради

Валерій ГАРБУЗЮК

2026 р.

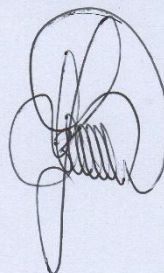


#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження шкали SBAFS (S — сатурація, В — біфуркаційний тромб, А — артеріальна гіпотензія, F — фракція викиду ЛШ, S — жіноча стать)( $Y > 0,5$ ), а також розрахунку індивідуального прогнозування ризику госпітальної летальності для пацієнок із ТЕЛА високого ризику:  $Y = \frac{\exp(9.88+0.64AG+2.28\text{біфуркація}-0.14\text{CAT})}{1+\exp(9.88+1.64AG+2.28\text{біфуркація}-0.14\text{CAT})}$ ,  $Y > 0,5$ .
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: “Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії”.
  - Целуйко ВІ, Харченко ЛВ “Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 30, no. 5-6, Dec. 2023, pp. 40-50, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.4050>.
  - Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.
  - Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., & Kharchenko, L. V. (2024). “Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 61– 67, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>.


- Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
  - Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м. Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.
  - Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради м. Хмельницький.
  5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
  6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
  7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради м. Хмельницький.

Медичний директор



Володимир МОЙСІЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного  
клінічного центру Північного регіону  
полковник м.п.  Е. Хорошун  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження шкали SBAFS (S — сатурація, В — біфуркаційний тромб, А — артеріальна гіпотензія, F — фракція викиду ЛШ, S — жіноча стать)( $Y > 0,5$ ), а також розрахунку індивідуального прогнозування ризику госпітальної летальності для пацієнток із ТЕЛА високого ризику:  $Y = \frac{\exp(9.88+0.64AG+2.286i\text{фуркація}-0.14CAT)}{1+\exp(9.88+1.64AG+2.286i\text{фуркація}-0.14CAT)}$ ,  $Y > 0,5$ .
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: “Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії”.
  - Целуйко ВЙ, Харченко ЛВ “Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 30, no. 5-6, Dec. 2023, pp. 40-50, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.4050>.
  - Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.
  - Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., & Kharchenko, L. V. (2024). “Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 61–67, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>.
  - Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
  - Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI UKOVINIAN INTERNATIONAL

MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м.Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.

- Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** Військово-медичний центр Північного регіону.
  5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
  6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
  7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність Військово-медичного центру Північного регіону.

Відповідальний за впровадження  
Начальник загальноотерапевтичної клініки  
ВМКЦ ПнР, полковник м/с



В.Коханівський

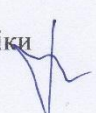
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Військово-медичного  
клінічного центру Північного регіону  
полковник м/с  Е. Хорошун  
« \_\_\_ » 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА, шляхом впровадження у повсякденне діагностичне обстеження співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR), порогові значення PWR, асоційовані з підвищеним ризиком летального наслідку:  $\leq 21,28$  для загальної групи пацієнтів,  $\leq 19,89$  — для чоловіків та  $\leq 30,60$  — для жінок.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: “ Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії”.
  - Український кардіологічний журнал, матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України (Київ 23-26 вересня 2025 р.) - "Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії" Харченко Л.В., сторінка 53.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** Військово-медичний центр Північного регіону.
5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність Військово-медичного центру Північного регіону.

Відповідальний за впровадження  
Начальник загальнотерапевтичної клініки  
ВМКЦ ПнР, полковник м/с

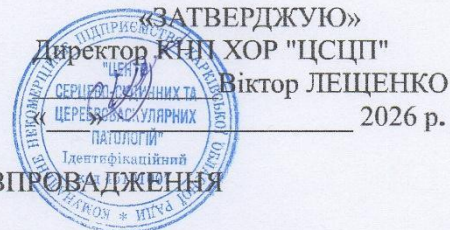
 В.Коханівський



УКРАЇНА  
ХАРКІВСЬКА ОБЛАСНА РАДА  
КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
«ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ»  
пров. Ігоря Остаповича, 5, м. Харків, 61103 тел. +38(067)-576-77-73  
e-mail: 46101007@ukr.net код ЄДРПОУ 46101007

№ 01-02/162-2026 від 03.09.2026

на № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження шкали SBAFS (S — сатурація, В — біфуркаційний тромб, А — артеріальна гіпотензія, F — фракція викиду ЛШ, S — жіноча стать) ( $Y > 0,5$ ), а також розрахунку індивідуального прогнозування ризику госпітальної летальності для пацієток із ТЕЛА високого ризику:  $Y = \frac{\exp(9.88+0.64AG+2.286\text{іфуркація}-0.14CAT)}{1+\exp(9.88+1.64AG+2.286\text{іфуркація}-0.14CAT)}$ ,  $Y > 0,5$ .
- Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
- Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: "Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії".
  - Целуйко ВІ, Харченко ЛВ "Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії". *Український кардіологічний журнал*, vol. 30, no. 5-6, Dec. 2023, pp. 40-50, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.4050>.
  - Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.

- Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., & Kharchenko, L. V. (2024). "Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії". *Український кардіологічний журнал*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 61–67, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>.
  - Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
  - Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO 2024, 2-5 квітня 2024, м. Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.
  - Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LV, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31. Публікація тез, стендова доповідь.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ».
  5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
  6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
  7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ».

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кардіологічним відділенням



І.Крайз

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

Бригадний генерал медичної служби  
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА, шляхом впровадження у повсякденне діагностичне обстеження співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR), порогові значення PWR, асоційовані з підвищеним ризиком летального наслідку:  $\leq 21,28$  для загальної групи пацієнтів,  $\leq 19,89$  — для чоловіків та  $\leq 30,60$  — для жінок.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: "Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії".
  - Український кардіологічний журнал, матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України (Київ 23-26 вересня 2025 р.) - "Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії" Харченко Л.В., сторінка 53.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** впровадження в навчально-педагогічний процес кафедри військової терапії Української військово-медичної академії.
5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. у навчально-педагогічний процес дозволяє покращити та розширити знання курсантів щодо гендерних особливостей ТЕЛА та шляхів вдосконалення стратифікації ризику госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Начальник кафедри військової терапії  
полковник медичної служби  
доктор медичних наук, професор  
«01» 04 2025 р.

Галина ОСЬОДЛО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

бригадний генерал медичної служби  
доктор медичних наук, професор



Валерій САВИЦЬКИЙ  
20~~23~~ р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження шкали SBAFS (S — сатурація, В — біфуркаційний тромб, А — артеріальна гіпотензія, F — фракція викиду ЛШ, S — жіноча стать) ( $Y > 0,5$ ), а також розрахунку індивідуального прогнозування ризику госпітальної летальності для пацієнток із ТЕЛА високого ризику:  $Y = \frac{\text{exp}(9,88+0,64\text{АГ}+2,28\text{біфуркація}-0,14\text{САТ})}{1+\text{exp}(9,88+1,64\text{АГ}+2,28\text{біфуркація}-0,14\text{САТ})}$ ,  $Y > 0,5$ .

**2. Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.

**3. Джерело інформації:**

- матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: “Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії”.
- Целуйко ВІ, Харченко ЛВ “Фактори несприятливого прогнозу в жінок із високим ризиком гострої тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 30, no. 5-6, Dec. 2023, pp. 40-50, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.4050>.
- Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ*, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.
- Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., & Kharchenko, L. V. (2024). “Оптимізація стратифікації ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих із високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії”. *Український кардіологічний журнал*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 61–67, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.6167>.
- Гендерні особливості перебігу і прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. XXVI національний конгрес кардіологів України, 19-22 вересня 2023, м. Київ. Усна доповідь.
- Жіноча стать як додатковий фактор ризику несприятливого перебігу при ТЕЛА. XI BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, BIMCO

2024, 2-5 квітня 2024, м.Чернівці. Публікація тез, усна доповідь.

• Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LY, Askierov RM, Kharchenko LY, Shylo NM, Mishchuk NV. Improving risk stratification for patients with high-risk pulmonary embolism. Abstract Book of EuroThrombosis & EuroVessels 2024; 2024 Oct 10–12; Bologna, Italy. Bologna: European Society of Cardiology; 2024. p. 31.  
Публікація тез, стендова доповідь.

**4. Установа в якій здійснено впровадження:** впровадження в науково-педагогічний процес кафедри військової терапії Української військово-медичної академії.

**5. Термін впровадження:** з квітня 2026 року.

**6. Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. у навчально-педагогічний процес дозволяє покращити та розширити знання курсантів щодо гендерних особливостей ТЕЛА та шляхів вдосконалення стратифікації ризику госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику.

**7. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Начальник кафедри військової терапії  
полковник медичної служби  
доктор медичних наук, професор  
«01» 04 2026 р.

Галина ОСЬОДЛО



УКРАЇНА  
ХАРКІВСЬКА ОБЛАСНА РАДА  
КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
«ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ»  
пров. Ігоря Остаповича, 5, м. Харків, 61103 тел. +38(067)-576-77-73  
e-mail: 46101007@ukr.net код ЄДРПОУ 46101007

№ 01-02/163-2026 від 02.09.2026

на № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП ХОР "ЦСЦП"

Віктор ЛЕЩЕНКО

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА, шляхом впровадження у повсякденне діагностичне обстеження співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR), порогові значення PWR, асоційовані з підвищеним ризиком летального наслідку:  $\leq 21,28$  для загальної групи пацієнтів,  $\leq 19,89$  — для чоловіків та  $\leq 30,60$  — для жінок.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Харченко Любов Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Харченко Л.В. на тему: " Гендерні особливості клінічних проявів та прогнозу для пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії".
  - Український кардіологічний журнал, матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України (Київ 23-26 вересня 2025 р.) - "Прогностичне значення відношення тромбоцитів до лейкоцитів (PWR) при тромбоемболії легеневої артерії" Харченко Л.В., сторінка 53.
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ

«ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ».

5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Харченко Л.В. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ».

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кардіологічним відділенням



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:39:12 21.05.2026

Назва файлу з підписом: Дисертація Харченко Л.В..pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 6.4 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Дисертація Харченко Л.В..pdf  
Розмір файлу без підпису: 6.9 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ХАРЧЕНКО ЛЮБОВ ВІКТОРІВНА  
П.І.Б.: ХАРЧЕНКО ЛЮБОВ ВІКТОРІВНА  
Країна: Україна  
РНОКПП: 3569910549  
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА  
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:39:09  
21.05.2026  
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"  
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000AD432701D397D106  
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145  
Тип підпису: Удосконалений  
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)  
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)  
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.04.06 13:00