

Ю.М. Сіренко
Г.О. Проценко
Н.С. Бойчук

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

АНТИСИНТЕТАЗНИЙ СИНДРОМ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Антисинтеазний синдром (АСС) — це відносно рідкий симптомокомплекс невідомої етіології, який є найбільш тяжким підтипом поліміозиту/дерматоміозиту (ПМ/ДМ). АСС асоціюється з наявністю специфічних імунологічних маркерів у сироватці крові — антисинтеазних анти-тіл (анти-Jo-1) до аміноацил транспортних РНК-синтеаз, функція яких полягає в каталізі процесів, пов'язаних із білковим синтезом. Клінічний перебіг характеризується гострим початком, наявністю ПМ/ДМ, інтерстиційним ураженням легень, синдромом Рейно, поліартралгією. Наведено клінічні спостереження випадку АСС.

Ключові слова:

антисинтеазний синдром,
поліміозит, антисинтеазні
антитіла.

Антисинтеазний синдром (АСС) — клініко-лабораторний синдром, що виявляється у деяких хворих з ідіоматичною запальною міопатією (поліміозитом — ПМ або дерматоміозитом — ДМ). ПМ і ДМ — аутоімунні захворювання скелетних м'язів із переважним ураженням поперечно-смугастих м'язів із розвитком симетричної слабкості проксимальних м'язів і втягненням у патологічний процес периферичної нервової системи — належать до системних захворювань сполучної тканини та об'єднуються спільним терміном — ідіопатична запальна міопатія (ІЗМ) (Антелава О.А. и соавт., 2009).

Дані статистики свідчать про ріст захворюваності на ДМ/ПМ у всьому світі, але особливо це фіксується в Південній Європі порівняно із Північною: так, відносна поширеність цих хвороб в Ірландії становить 0,08, а в Греції — 0,56 (Hengstman G. et al., 2000). У середньому частота розповсюдження ПМ/ДМ в людській популяції становить від 2–10 випадків на 1 млн населення, у США — 5,5 на 1 млн населення. Піки захворюваності припадають на дорослих осіб 50-літнього віку та дітей віком 10–15 років із співвідношенням жінок та чоловіків — 2–3:1 (Mielnik P. et al., 2006). Відзначено, що в осіб із ДМ/ПМ частота злоякісних новоутворень у 12 разів вища, ніж у загальній популяції, в зв'язку з чим вони потребують ретельного обстеження з приводу можливих новоутворень молочної залози, легень, шлунково-кишкового тракту (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008).

Основним клінічним проявом ПМ/ДМ є симетрична м'язова слабкість проксимальних відділів кінцівок, геліотропний висип, параорбітальний набряк, артрит, а також лущення та тріщини на шкірі долоней за типом «руки механіка» (Антелава О.А. и соавт., 2009). При ураженні м'язів глотки, гортані та верхньої третини стравоходу розвиваються дисфонія та дисфагія. Залучення у процес міжреберних м'язів та діафрагми призводить до зниження екскурсії грудної клітки та експіраторної задишки.

Етіологія ПМ/ДМ досі невідома. Вплив низки факторів зовнішнього середовища на розви-

ток імунних порушень в індивідумів розглядається з різним ступенем доказовості. Наявність генів *HLA-B8/DR3*, *HLA-B14*, *HLA-B40* розглядається як схильність до розвитку ПМ/ДМ і гіперпродукції міозитспецифічних аутоантитіл. Також обговорюється роль вірусної інфекції (а саме ЕCHO-вірусів, вірусів Коксаки), підвищені титри антитіл до яких виявлені у хворих на ПМ/ДМ. Неоднозначна роль також ультрафіолетового опромінення (Насонов Е.Л. (ред.), 2005; Антелава О.А., Насонов Е.Л., 2013).

Основою патологічного процесу при ПМ/ДМ є запальна клітинна та периваскулярна інфільтрація скелетних м'язів Т-, В-лімфоцитами. У складі клітинного інфільтрату переважають CD8⁺-, CD4⁺-, CD28-лімфоцити, а також макрофаги, плазматичні, дендритні клітини (Greenberg S., 2009).

Лаборатно-інструментальними показниками м'язового пошкодження є рівень у сироватці крові креатинфосфокінази (КФК), альдолази, лактатдегідрогенази (ЛДГ) та зміни на електроміографії, які характерні для запальної міопатії. Підвищення рівня КФК може бути значно вираженим, понад 50 разів порівняно з нормою. Зазвичай рівні аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) також підвищуються (Антелава О.А. и соавт., 2009; Антелава О.А., Насонов Е.Л., 2013).

АСС є незалежною формою захворювання групи ПМ/ДМ, який характеризується наявністю аутоантитіл до гістидил-тРНК-синтетази (анти-Jo1-антитіла) та резистентністю до терапії глюкокортикоїдами (ГК) (Насонов Е.Л. (ред.), 2005).

Окремі повідомлення про своєрідний комплекс у хворих на ПМ/ДМ із синтезом міозитспецифічних аутоантитіл появились у другій половині ХХ ст. (Насонов Е.Л. и соавт., 1995). Аутоантитіла виявляли в сироватці крові у 50% випадків. Лише у 1990 р. С. Marguerie та співавтори описали 29 пацієнтів із гострим початком ПМ/ДМ, феноменом Рейно, артритом, інтерстиційним захворюванням легень (ІЗЛ), задишкою, лихоманкою, в яких були виявлені анти-Jo1-, анти-PL7-, анти-PL12-антитіла (Marguerie C. et al., 1990). На сьогодні відомі такі

антисинтезні антитіла: анти-Jo1, анти-Ha, анти-treoniL-tRNA-PL7, анти-alanil-tRNA — PL12, анти-isoleucyl tRNA-OJ, анти-glycyl-tRNA — EJ-антитіла та ін. (Tzioufas A.G., 2001). З них найбільш вивченими є анти-Jo1-антитіла, що становлять близько 75% усіх антисинтезних антитіл та виявляються у 20% пацієнтів із ПМ/ДМ. Функція аміноацил РНК-синтез полягає в каталізі процесів зв'язування окремих амінокислот із відповідною т-РНК, які беруть участь у синтезі протеїнів (Medsger T., Oddis C., 1994).

За останні роки підтверджується висока частота ІЗЛ та міозиту в осіб з антисинтезними антитілами. Синтез анти-SAE-, анти-MDA5-, анти-p155/140-, анти-TIF-1g- та анти-Mi-2-аутоантитіл асоціюється із дифузним ураженням шкіри чи розвитком паранеопластичного процесу (Gunawardena H. et al., 2009). Саме тяжкість ураження дихальної системи у пацієнтів із ПМ/ДМ визначає прогноз захворювання. Інтерес до АСС зумовлений особливостями його перебігу, складністю діагностики й терапії. Наводимо спостереження хворої з АСС.

Хвора Ш. жіночої статі віком 57 років звернулася зі скаргами на загальну слабкість, біль у м'язах верхніх та нижніх кінцівок, підвищення температури тіла до 37,5 °С, задишку при незначному фізичному навантаженні, кашель, артралгію, схуднення на 5 кг протягом останнього місяця. Захворіла гостро, в анамнезі відсутні клінічно значущі захворювання, в тому числі інфекційної природи, а також оперативні втручання. Протягом останніх декількох років спостерігався фотодерматит. Палить протягом 20 років до 10 цигарок на день. Хвора нормостенічної тілобудови, зріст 168 см, маса тіла 62 кг. При об'єктивному огляді відзначали наявність висипань у ділянці декольте та на розгинальній поверхні кистей еритематозного характеру. Активна та пасивна рухливість суглобів у повному обсязі, пальпація суглобів безболісна, набряку періартикулярних тканин немає. Патології внутрішніх органів не виявлено. Частота дихання 18/хв, пульс 75 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) — 110 і 70 мм рт. ст. При лабораторному обстеженні: еритроцити — $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити — $320 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити — $8,7 \cdot 10^9$ /л, гемоглобін (Hb) — 136 г/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 34 мм/год, КФК — 275 Од./л (норма — до 195 Од./л), АсАТ — 44 Од./л, АлАТ — 48 Од./л, С-реактивний протеїн (СРП) — 22 г/л, антинуклеарні антитіла (ANA) — 1:320, анти-ds-ДНК-антитіл — не виявлено. На рентгенограмі органів грудної клітки клінічно-значимих змін не виявлено. За результатами проведеної спірографії функція зовнішнього дихання не порушена. Електроміографія показала знижену електричну активність м'язових волокон. Згідно з результатами ехокардіограми (ехоКГ), ультразвукового дослідження патології з боку органів черевної порожнини, серця не виявлено. Пацієнтці діагностовано ПМ та призначено ГК 40 мг/добу (0,75 мг/кг) протягом 2 міс із подальшим поступовим зниженням дози, а також метотрексат 15 мг/тиж, фолієва кислота 5 мг/тиж.

У серпні 2011 р. після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції у пацієнтки narosла задишка, тахікардія, м'язова слабкість, з'явилися осиплість голосу та продуктивний кашель. Відзначали підвищення температури тіла до 38,5 °С. Об'єктивно відзначено еритему Готрона над плеснофаланговими та проксимальними міжфаланговими суглобами кистей, еритему в ділянці обличчя та декольте розлитого характеру, феномен Рейно, АТ — 100/60 мм рт. ст., пульс — 76 уд./хв. Аускультативно вислуховувалася крепітація в нижніх відділах легень. При лабораторному обстеженні виявлено підвищення рівня КФК до 795 Од./л (норма — 24–195 Од./л), АлАТ — 165 Од./л, АсАТ — 156 Од./л, ЛДГ — 609 Од./л (норма — 225–450), ШОЕ — 45 мм/год, СРП — 44 г/л, а також зниження гемоглобіну до 114 г/л. Виявлено підвищений титр ревматоїдного фактора (РФ) 1:64, ANA — 1:160 та анти-Jo-антитіла-1 — 80,2 Од./мл (норма — до 25,0 Од./мл). За даними комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки визначалися дифузні інтерстиціальні зміни в нижніх відділах легень на фоні зниження прозорості, симптом «матового скла».

Згідно з діагностичними критеріями ПМ/ДМ (табл. 1) пацієнтці діагностовано ПМ із АСС, інтерстиціальне ураження легень (Tanimoto K. et al., 1995). Діагноз дерматополіміозиту вважається достовірним за наявності першої ознаки та мінімум будь-яких чотирьох із представлених ознак. Чутливість їх становить 94%, специфічність — 90%. У клінічній картині захворювання у цієї пацієнтки були наявні критерії 1–8.

Таблиця 1
Діагностичні критерії ПМ/ДМ (Tanimoto K. et al., 1995)

№ з/п	Назва критерію
1	Ураження шкіри
2	Проксимальна м'язова слабкість
3	Підвищення активності КФК
4	Міалгія при пальпації чи спонтанний біль
5	Первинні м'язові зміни на електроміографії
6	Антитіла Jo-1 (гістидил-тРНК-синтетаза)
7	Неерозивний артрит чи артралгія
8	Ознаки системного запалення (лихоманка, СРП, ШОЕ)
9	Морфологічні зміни, які відповідають запальній міопатії

Проведена пульс-терапія: метилпреднізолон по 1 г протягом 3 днів, циклофосфан 1000 мг — 1 день двома курсами з інтервалом 4 тиж, доза ГК підвищена до 50 мг/добу; ципрофлоксацин 800 мг/добу — 7 днів, алендроновна кислота 70 мг/добу, мікофенолату мофетилу 500 мг/добу із поступовим підвищенням дози до 2 г/добу. На фоні проведеної терапії відзначали наростання м'язової сили, зменшення задишки, зникнення осиплості голосу, зникнення кашлю, нормалізація рівня КФК. Пацієнтка повернулася до роботи.

У листопаді 2011 р. пацієнтка знову звернулася в клініку зі скаргами на серцебиття, важкість за грудиною, задишку при незначному фізичному навантаженні. Доза метилпреднізолону на цей момент становила 34 мг. На ЕКГ діагностовано синусовий ритм, тахікардію із частотою серцевих скорочень

96–110 уд./хв. Депресії сегмента ST не було. Вертикальне положення електричної осі, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. При проведенні ехоКГ діагностовано зниження фракції викиду лівого шлуночка до 56%. Систолічний тиск у легеневій артерії — 25,6 мм рт. ст. Із лабораторних обстежень відзначено деяке підвищення рівня тропоніну Т до 2,7 мкг/л (норма — <2,3 мкг/л), КФК — до 330 Од./л (норма — 24–195 Од./л), АлАТ — 65 Од./л, АсАТ — 68 Од./л, ЛДГ — 230 Од./л (норма — 225–450), Нb — 134 г/л, ШОЕ — 25 мм/год, РФ — 1:34, ANA — 1:110, анти-Jo-антитіла-1 — 60,8 Од./мл (норма — до 25,0 Од./мл), СРП — 24 г/л. У ділянці м'яких тканин передпліччя у пацієнтки виявлені кальцинати. Було запідозрено некоронарогенне ураження міокарда, у зв'язку з чим прийняте рішення про проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, на якій виявлені ознаки дифузної запальної інфільтрації міокарда, головним чином у ділянці лівого шлуночка. Негативної динаміки з боку легень не відзначено.

Враховуючи стан хворої, відносну резистентність до проведеної терапії, пацієнтці призначено ритуксимаб в дозі 1000 мг (375 мг/м² поверхні тіла) в 0-й та 14-й день із інтервалом у 24 тиж. Через 3 міс після першого введення препарату динаміка перебігу захворювання розцінена як позитивна: відбулася нормалізація рівня КФК до 25 Од./л, АлАТ — до 44 Од./л, АсАТ — до 35 Од./л, ШОЕ — 15 мм/год, РФ — 1:32, ANA — 1:40, СРП — 12 г/л. Відзначено нормалізацію титрів анти-Jo-антитіл — 9 Од./мл. У 2013 р. пацієнтка продовжувала лікування ритуксимабом у дозі 750 мг на 1 введення. Стан залишався стабільним. Скарг при плановому огляді не пред'являла. Продовжується терапія мікофенолатом мофетиллом 1,5 мг/добу, метилпреднізолоном — 8 мг/добу.

Наведений клінічний приклад поєднує наявність симптомокомплексу, характерного для класичного АСС. Однак на початку захворювання зниження м'язової сили, ураження шкіри, підвищення рівня ферментів за відсутності анти-Jo-антитіл поєднувалось із відносною резистентністю до лікування. Згідно з даними літератури, м'язова слабкість передую розвитку ІЗЛ лише у 12–31% пацієнтів із АСС, тоді як ІЗЛ часто передую розвитку міозиту в 37–56%. Одночасний розвиток міозиту та патології легень відзначають у 50% хворих (Антелава О.А., Насонов Е.Л., 2013). Частоту інших клінічних маніфестацій наведено у табл. 2 (Tzioufas A.G., 2001).

Таблиця 2

Частота деяких клінічних маніфестацій	
Клінічний симптом	Поширеність, %
Міозит	>90
ІЗЛ	60
Артрит	50
Феномен Рейно	40
Лихоманка	20
«Рука механіка»	30

Згідно з даними літератури, міокардит наявний у 20–30% хворих на ДМ та інколи визначає прогноз захворювання (Zhang L. et al., 2012). Найчастішими

проявами ураження міокарда у хворих на ДМ/ПМ є порушення ритму та провідності, а також зниження його скоротної функції, як було і у вищенаведеному клінічному випадку. При морфологічному дослідженні характер змін у міокарді схожий на ураження скелетних м'язів та проявляється лімфоцитарною інфільтрацією, вогнищами некрозу м'язових волокон (Zhang L. et al., 2012). Тяжкість ураження міокарда зазвичай корелює з вираженістю міозиту, з яким пов'язане підвищення КФК (Axinte C.I. et al., 2012). Важливішим є наявність ознак порушення систолічної чи діастолічної функції міокарда за даними ехоКГ (Bazzani C. et al., 2010; Zhang L. et al., 2012). Проте на сучасному етапі методом вибору вважають МРТ, яка дозволяє діагностувати потовщення, запальну інфільтрацію, ділянку набряку в уражених ділянках (Goenka A.H. et al., 2014).

Діагностичні критерії АСС, опубліковані в 2011 р. J. Solomon та співавторами, враховували наявність антисинтетазних антитіл в поєднанні з 2 або 1 великим та 1 малим критеріями (табл. 3) (Solomon J. et al., 2011).

Таблиця 3

Діагностичні критерії АСС	
Великі критерії	
ІЗЛ (не пов'язані з факторами зовнішнього середовища, професійною діяльністю, прийомом лікарських засобів)	
ПМ або ДМ	
Малі критерії	
Артрит	
Феномен Рейно	
«Рука механіка»	

Питання щодо лікування ПМ/ДМ продовжує залишатися актуальним. Основу лікування становлять ГК, що призначаються в дозі не нижче 1 мг/кг/добу протягом 2,5–3 міс із подальшим поступовим зниженням дози до підтримувальної. Проведені численні дослідження свідчать про позитивну динаміку та швидкість досягнення ремісії при ранньому застосуванні імуносупресивних засобів, таких як метотрексат (0,3 мг/кг/тиж), азатіоприн (2,5 мг/кг/добу), циклоспорин (3 мг/кг/добу), мофетилу мікофенолат. Введення циклофосфаміду (1 г/м² поверхні тіла) щомісячно — препарат вибору при ІЗЛ (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008; Антелава О.А., Насонов Е.Л., 2013). Раннє призначення терапії асоціюється зі сприятливішим прогнозом. За останні роки з'явилися повідомлення про успішне застосування біологічних препаратів, а саме ритуксимабу при АСС, особливо — резистентному до лікування перебігу (Arkfeld D., 2008).

Неоднозначна роль анти-Jo-антитіл. З одного боку, їх підвищений титр свідчить про тяжкий перебіг, несприятливий прогноз захворювання, а з іншого — є предиктором адекватної відповіді на анти-В-клітинну терапію (Sem M. et al., 2009). Дані літератури свідчать про позитивний ефект і тривалу ремісію при застосуванні ритуксимабу у таких хворих (Brulhart L. et al., 2006; Arkfeld D., 2008).

Таким чином, АСС становить великий інтерес для ревматологів, пов'язаний із труднощами діагностики та лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Антелава О.А., Насонов Е.Л. (2013) Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома. *Соврем. ревматология*. 3: 41–46.

Антелава О.А., Тарасова Г.М., Мажина Е.Г. и др. (2009) Антисинтетазный синдром – наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). *Соврем. ревматология*, 4: 54–58.

Насонов Е.Л., Насонова В.А. (2008) Ревматология: Национ. руководство. Москва, ГЭОТАР-Медиа, с. 502–516.

Насонов Е.Л. (ред.) (2005) Идиопатические воспалительные миопатии: Клин. рекомендации. Ревматология. Москва, 192–201.

Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и др. (1995) Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. *Клин. медицина*. 2: 3–8.

Arkfeld D. (2008) The potential utility of B-cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol. Int.*, 28: 205–218.

Axinte C.I., Alexa T., Cracana I. et al. (2012) Macro-creatine kinase syndrome as an underdiagnosed cause of ck-mb increase in the absence of myocardial infarction: two case reports. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 116(4): 1033–1038.

Bazzani C., Cavazzana I., Ceribelli A. et al. (2010) Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *J. Cardiovasc. Med.*, 11(12): 906–911.

Brulhart L., Waldburger J., Gabay C. (2006) Rituximab in treatment of antisynthetase syndrome. *Ann. Rheum. Diseases.*, 65: 974–975.

Goenka A.H., Wang H., Flamm S.D. (2014) Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Investigation of Cardiovascular Disorders. Part 2: Emerging Applications. *Tex Heart Inst. J.*, 41: 135–143.

Greenberg S.A. (2009) Inclusion body myositis: review of recent literature. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 9: 83–89.

Gunawardena H., Betteridge Z.E., McHugh N.J. (2009) Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*, 48(6): 607–612.

Hengstman G., van Venrooij W., Vencovsky J.J. et al. (2000) The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 141–142.

Marguerie C., Bunn C., Beynon H. et al. (1990) Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase anzymes. *Q. J. Med.*, 77(282): 1019–1038.

Medsger T., Oddis C. (1994) Inflammatory muscle disease. Clinical features. *Rheumatology. J.H. Klippel, P. Dieppe (Eds). Mosby, London, UK.*, 6.12.1–6.12.14.

Mielnik P., Wiesik-Szewzyk E., Olesinska M. et al. (2006) Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity*, 39: 243–247.

Sem M., Molberg O., Lund M. et al. (2009) Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome – a retrospective case series. *Rheumatology*, 48: 968–971.

Solomon J., Swigris J., Brown K. (2011) Myositis-related interstitial lung disease and antysynthetase syndrome. *J. Bras Pneumol.*, 37: 100–109.

Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. (1995) Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 22: 668–674.

Tzioufas A.G. (2001) Antisynthetase syndrome. *Orphanet encyclopedia*. November.

Zhang L., Wang G., Ma L. et al. (2012) Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin. Cardiol.*, 35(11): 686–691.

АНТИСИНТЕАЗНЫЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ю.Н. Сиренко, Г.А. Проценко, Н.С. Бойчук

Резюме. Антисинтетазный синдром (АСС) – относительно редкий симптомокомплекс неизвестной этиологии, который является наиболее тяжелым подтипом полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ). АСС ассоциируется с наличием специфических иммунологических маркеров в сыворотке крови – антисинтетазных антител (анти-Jo-1) к аминоксил транспортным РНК-синтетазам, функция которых заключается в катализе процессов, связанных с белковым синтезом. Клиническое течение характеризуется острым началом, наличием ПМ/ДМ, интерстициальным поражением легких, синдромом Рейно, полиартралгией. Приводится клиническое наблюдение случая АСС.

Ключевые слова: антисинтетазный синдром, полимиозит, антисинтетазные антитела.

ANTISYNTHEASE SYNDROME: DIAGNOSTIC AND TREATMENT PECULIARITIES

Yu.M. Sirenko, G.O. Protsenko, N.S. Boychuk

Summary. The antisynthetase syndrome is a rare disease of unknown etiology which is the most severe subtype of polymyositis/dermatomyositis (PM/DM). The hallmark of the disorder is the presence of serum antibodies which recognize the aminoacyl-tRNA synthetases, which play a vital role in protein synthesis. The clinical picture is characterized by acute onset, presence of PM/DM, interstitial lung disease, Raynaud's phenomenon, articular involvement. The clinical case with ACC is proposed.

Key words: antisynthetase syndrome, polymyositis, antisynthetase antibodies.

Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»