Л.В. Хіміон
І.О. Кузик

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ

УДК 616.72-002.77-02:616.1-053.8-07
DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15934

Nt-proBNP У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ МОЛОДОГО ВІКУ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ АРТРИТУ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ ПРОЦЕСОМ

Ключові слова: *ревматоїдний артрит, N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду, Nt-proBNP, ураження серцево-судинної системи, серцево-судинний ризик, атеросклероззалежні захворювання, імунозапальний процес, атеросклероз.*

Вступ. *Ревматоїдний артрит (РА) асоціюється з раннім розвитком атеросклероззалежних захворювань, які формуються в молодому (18–44 роки) віці. Продовжуються пошуки валідного маркера ураження серцево-судинної системи (ССС), що зміг би допомогти лікарям вчасно виявляти пацієнтів, які потребують проведення додаткових заходів задля зниження ризику фатальних серцево-судинних подій. У ролі такого маркера може виступати Nt-proBNP, однак його діагностична цінність у хворих на РА потребує уточнення.* ***Мета.*** *Вивчити рівень Nt-proBNP у хворих на РА молодого віку без ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН) з різними клініко-лабораторними характеристиками артриту та його взаємозв'язок із показниками активності і тривалості РА, станом судинної стінки та прийомом лікарських засобів.* ***Матеріали і методи дослідження.*** *Обстежено 62 хворих на РА молодого віку без ІХС та СН (основна група) та 50 порівнянних практично здорових осіб (група контролю).* ***Результати дослідження.*** *У 54,8% хворих основної групи та у 6,0% осіб групи контролю виявлено підвищений рівень Nt-proBNP >300 пг/мл (p<0,05), а у 19,3% хворих на РА виявлено дуже високі показники — >1000 пг/мл. У 38,7% хворих і 14% осіб групи контролю виявлено підвищений показник ТКІМ СА ⩾0,9 мм (p<0,05), що супроводжувалося і збільшенням Nt-proBNP. Найвищі рівні Nt-proBNP (1480±552 пг/мл) виявляли у жінок віком старше 37 років із тривалістю РА більше 5 років, з помірною за DAS28 (3,2–5,1) та високою (>5,2) активністю артриту, що супроводжувалося наявністю хронічної анемії (Hb <109 г/л) та величиною ТКІМ СА ⩾0,9 мм.* ***Висновки.*** *Підвищені рівні Nt-proBNP тісно пов'язані з характеристиками артриту (тривалість і активність РА), наявністю хронічної анемії та асоційовані зі збільшенням ТКІМ СА, що може вказувати на значення пропептиду як інтегрального маркера запального процесу при РА та маркера прискореного атерогенезу на доклінічній стадії ураження ССС.*

ВСТУП

Відомо, що пацієнти із ревматоїдним артритом (РА) мають істотно вищий ризик розвитку атеросклеротичних захворювань, аніж їх однолітки, які не хворіють на РА. При цьому близько половини хворих на РА передчасно помирають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та їх ускладнень. Ризик виникнення фатальних серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих на РА молодого віку (18–44 роки) у 1,5–5,0 раза перевищує показник у загальній популяції [4], що неможливо пояснити наявними традиційними факторами ризику ССЗ. 30-денна смертність хворих на РА після серцево-судинних подій перевищує середній популяційний показник (17,6% порівняно з 10,8%) [20]. Дослідженням NHS (Nurse Health Study) встановлено підвищення ризику інфаркту міокарда (ІМ) в 2 рази (довірчий інтервал (ДІ) 95% 1,25–3,29) та інсульту в 1,48 раза (ДІ 95% 0,7–3,12) серед хворих на РА жінок, порівняно із популяційним гендерним показником [12].

Причиною високих показників серцево-судинної смертності серед пацієнтів з РА молодого віку є розвиток агресивного передчасного атеросклерозу, що виникає в середньому на 10 років раніше, аніж в загальній популяції і, можливо, є частиною системного ревматоїдного імунозапального ураження та потребує додаткової пильної уваги лікарів і пацієнтів задля своєчасного застосування більш ранніх і агресивних лікувально-профілактичних заходів [16].

Складність профілактичної роботи лікарів (ревматологів, кардіологів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів) з цим контингентом пацієнтів пов'язана із недостатньою інформованістю і лікарів, і пацієнтів щодо високого серцево-судинного ризику (ССР) у хворих на РА, особливостями перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) і гострого коронарного синдрому (ГКС): для хворих на РА характерним є малосимптомний або безсимптомний перебіг ішемії та інфаркту міокарда; недостатня вмотивованість лікарів для призначення детального інструментального обстеження серцево-судинної системи (ССС) (ехоКГ, УЗД сонних артерій із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу) безсимптомним хворим на РА молодого віку. У значної кількості хворих на РА неможливим є проведення навантажувальних проб (ВЕМ, тредміл-тест тощо) у зв'язку з функціональним станом кістково-м'язової системи; у пацієнтів молодого віку рідко звертається увага на необхідність проведення профілактики ССЗ, застосування додаткових обстежень для вивчення стану ССС, виявлення порушень ліпідного і вуглеводного обміну, які є відомими факторами ризику ССЗ, що спричиняє прогресування передчасного атеросклерозу та розвитку його ускладнень в молодому віці.

Важливим аспектом, який ускладнює проведення профілактичних заходів щодо виникнення ССЗ серед хворих на РА є відсутність простої валідованої системи оцінки ССР у цих пацієнтів, адже встановлено, що такі шкали як Фремінгемська (FRS), Рейно (RSS), SCORE у більшості пацієнтів показують занижений ССР [11]. Згідно з рекомендаціями EULAR (2017) щодо управління ССР у хворих на РА — при оцінці ССР за SCORE слід одержане значення помножити на коефіцієнт 1,5 [3, 8]. Проте визначення рівня ССР за цією шкалою достовірне для осіб віком 40–65 років і не є достатньо інформативним при роботі з хворими на РА молодого віку.

Окрім того, зосередженість команди медиків і самого пацієнта на лікуванні РА, що істотно знижує якість життя й спричиняє фізичні страждання хворого, — зменшує увагу до інших важливих клінічних проблем, зокрема до раннього розвитку атеросклероззалежних захворювань, що можуть ускладнюватися серцевою недостатністю (СН) та гострими серцево-судинними подіями — пацієнти часто відмовляються від додаткових обстежень і прийому додаткових лікарських засобів [18].

Остаточно не вирішеним є і питання впливу на серцево-судинну смертність і захворюваність медикаментозних засобів, які застосовують у лікуванні РА, хоча відомо, що зниження активності РА сприяє зниженню ризику ССУ, таких як гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт та хронічна серцева недостатність (ХСН) на 35% [17]. Результати клінічних досліджень щодо ролі окремих препаратів є досить суперечливими і вказують як на можливий позитивний вплив метотрексату та інгібіторів фактора некрозу пухлини (TNF)-α на розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у цій когорті пацієнтів, так і на відсутність такого впливу, проте остаточні висновки ще не зроблено [28].

Водночас, незважаючи на застосування новітніх лікарських засобів для лікування РА, при проведенні діагностичної коронароангіографії у хворих на РА виявляється значна кількість нестабільних атеросклеротичних бляшок (АБ), а також дифузний обструктивний атеросклероз коронарних артерій ще до початку розвитку клінічних симптомів ІХС. Багато дослідників пов'язують агресивний перебіг атеросклеротичного процесу із системним запаленням, характерним для артриту, при цьому утворення АБ стає можливим за значно нижчих рівнів проатерогенних ліпопротеїдів, аніж в осіб у загальній популяції [1]. Висунуто гіпотезу щодо спільних механізмів патогенезу РА і атеросклерозу. Вже при ранньому РА відзначено розвиток ендотеліальної дисфункції та дисліпідемії, які є підґрунтям для атерогенезу. Надмірна активація макрофагів і Т-лімфоцитів призводить до масивного викиду прозапальних цитокінів та факторів гіперкоагуляції, а безперервний синтез інтерферону-гамма (IFN-γ) ослаблює колагенові зв'язки в АБ, викликаючи її дестабілізацію і розрив [21, 26].

У таких умовах особливу увагу дослідників привертає визначення можливості застосування надійних маркерів ураження ССС, які застосовують у загальній популяції, для виявлення серед хворих на РА молодого віку тих, хто потребує подальшого інструментального обстеження ССС, моніторингу показників і, можливо, призначення медикаментозної терапії для зниження ССР. Серед таких маркерів у сучасній медичній практиці при веденні хворих на ССЗ велике значення надається визначенню кількості N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пропептиду (Nt-proBNP), який належить до групи натрійуретичних пептидів (НУП). Синтез Nt-proBNP підвищується у відповідь на стресорні фактори, що діють на кардіоміоцити: розтягнення (навантаження тиском та/чи об'ємом), ішемія, гемодинамічне напруження, запальний процес [5, 23].

Доведено, що рівень НУП є предиктором кардіальної захворюваності та смертності в загальній популяції, а також прогностичним маркером смертності серед хворих на ІХС та ХСН. Кількісне визначення НУП є одним із діагностичних критеріїв як гострої, так і ХСН у загальній популяції та в різних групах пацієнтів із коморбідними захворюваннями [6, 17]. Водночас деякі некардіальні стани і захворювання провокують підвищення рівнів цього пептиду в циркулюючій крові (пневмонія, септичний стан, гіпертиреоз, похилий вік, цукровий діабет), а деякі — знижують (ожиріння, гіпотиреоз) [24].

Зважаючи на невтішні статистичні дані показників серцево-судинної смертності серед хворих

на РА, частий безсимптомний перебіг ССЗ, а також складність проведення навантажувальних тестів для діагностики ІХС у пацієнтів із РА, — застосування Nt-proBNP як маркера наявності ураження ССС могло би стати базисом ранньої діагностики ССЗ у хворих на РА. Однак результати клінічних досліджень з цього питання є суперечливими, оскільки підвищений рівень Nt-proBNP (> 300 пг/мл) виявлено у майже 75% обстежених пацієнтів із РА з тривалістю захворювання до 10 років, у яких не було жодних симптомів і ознак будь-якого ССЗ [4, 15].

У дослідженні MEDAL, що включало більше 6 тис. обстежених, продемонстровано високу прогностичну значимість одноразового визначення рівня Nt-proBNP щодо ризику смерті від ССЗ, зокрема ІМ, інсульту, СН серед хворих на РА, а також остеоартроз упродовж двох років спостереження незалежно від рівнів С-реактивного білка (СРБ), віку, статі та наявності інших факторів ССР [13]. Дослідниками пропонується використовувати значення Nt-proBNP як маркера високого ССР у хворих на артрити, яким планується проведення тривалої терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Зазначимо, що в дослідження включалися лише пацієнти віком від 50 років, не проводився аналіз застосування інших препаратів для лікування артриту та зіставлення рівнів прогормону із морфофункціональними параметрами стану серця [18, 28].

Не визначений і вплив базисної та протизапальної терапії на рівень Nt-proBNP у хворих на РА. Деякі дослідники вказують на зниження Nt-proBNP у процесі лікування адалімумабом та іншими інгібіторами TNF-α [25], тоді як в інших дослідженнях не виявлено чіткого зв'язку між значеннями Nt-proBNP та застосуванням медикаментозних засобів для базисної терапії [22]. Існують припущення, що підвищення секреції Nt-proBNP при РА може запускатися надмірною експресією генів НУП в результаті стимулювального впливу таких медіаторів, як норепінефрин, ендотелін-1, прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12), TNF-α, INF-γ тощо. Внаслідок безперервної гіперпродукції прозапальних факторів, простагландинів, протеолітичних ферментів у хворих на РА, окрім пришвидшення атерогенезу, відбувається пряме цитокінове пошкодження кардіоміоцитів та мікроциркуляторного русла серця, що призводить до розвитку процесів фіброзу, апоптозу та подальшого виникнення латентного міокардиту і перикардиту [7]. Таким чином, хронічне запалення є основним патогенетичним фактором прогресування і РА, і ССЗ, зокрема ІХС та СН.

У деяких клінічних дослідженнях виявлено прямий кореляційний зв'язок між підвищеними рівнями Nt-proBNP та показниками товщини комплексу інтима — медіа сонної артерії (ТКІМ СА) , інтервалу *Q–Tc*, показником SCORE, значенням СРБ і кількістю лейкоцитів, ІЛ-6 і TNF-α у хворих на РА [9, 12], в інших дослідженнях — лише із наявністю АБ не тільки в басейні каротид, але й в коронарних, церебральних артеріях та артеріях нижніх кінцівок [27].

Важливі результати щодо оцінки ролі НУП у визначенні прогнозу ССЗ одержано у великому тривалому дослідженні NOAR, в якому вивчався рівень Nt-proBNP у хворих із раннім запальним артритом (960 пацієнтів, 2000–2010 рр.). Встановлено, що значення Nt-proBNP залежали від тяжкості функціональних порушень у пацієнта і кількості СРБ, а також корелювали із рівнями загальної і серцево-судинної смертності незалежно від традиційних факторів ризику та наявності ССЗ на початку дослідження. Авторами зроблено важливе припущення щодо можливого використання цього показника як маркера високого ССР, який об'єднує вплив і традиційних і РА-залежних додаткових факторів ризику на стан серця та судин [13, 14].

Одним із важливих додаткових факторів ризику ССЗ є ТКІМ СА. Цей показник, тісно пов'язаний зі станом коронарних судин, є проявом системного атеросклерозу і повинен визначатись у хворих на РА для встановлення ССР [2, 27]. Ймовірно, показник ТКІМ СА пов'язаний із значеннями Nt-proBNP, оскільки прогресуюче атеросклеротичне ураження як субклінічне, так і клінічно підтверджене, безперечно, є основним фактором, що впливає на формування напруження/стресу міокарда. Відомо, що з кожним потовщенням ТКІМ СА на 0,1 мм ризик інфаркту міокарда зростає на 11%, відносний ризик виникнення мозкового ішемічного інсульту зростає у 5 разів, ризик виникнення ІХС для чоловіків — в 4 рази, для жінок — майже у 20 разів, що пов'язується з розвитком кальцинуючої хвороби серця, навіть якщо значення ТКІМ СА знаходяться в межах допустимої норми (<0,9 мм) [19].

Результати досліджень взаємозв'язків ТКІМ СА, АБ СА та Nt-proBNP серед хворих на РА також є досить суперечливими і в основному стосуються пацієнтів старшого віку, пов'язані з неефективністю базисної терапії артриту або визначалися в пацієнтів після вже перенесених серцево-судинних подій.

Так, в нещодавно опублікованих результатах дослідження, проведеного китайськими науковцями, в якому обстежено 419 хворих на РА та ХСН, представлені дані, згідно з якими високий рівень Nt-proBNP визначено як предиктор серцево-судинних подій і смерті протягом наступних двох років спостереження [29].

Продовжує вивчатися питання, чи є підвищений рівень Nt-proBNP відображенням активного запального процесу (як наприклад СРБ), чи є маркером субклінічного ураження серця, яке згодом може трансформуватися у захворювання.

Зважаючи на значну частку хворих на РА саме молодого віку (18–44 роки), велике практичне значення має пошук валідної системи оцінки ССР саме серед цих пацієнтів із врахуванням комплексу традиційних і додаткових факторів ризику та впливу медикаментозної терапії.

Мета дослідження — вивчити рівень Nt-proBNP у хворих на РА з різними клініко-лабораторними характеристиками артриту та його взаємозв'язок із основними показниками активності та тривалості РА, станом судинної стінки та застосуванням лікарських засобів у хворих молодого віку без ІХС та СН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» у період 2018–2020 рр. У дослідження було включено 62 хворих зі встановленим діагнозом РА згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology (ACR), 1987) віком 18–44 роки. Усі учасники підписали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні, яке проведено згідно з принципами біоетики та вимогами Гельсінської декларації.

У дослідження включалися пацієнти з РА без клініко-інструментальних ознак будь-яких ССЗ, ІХС чи СН та за відсутності даних анамнезу щодо цих захворювань. Для виключення ССЗ усім пацієнтам при первинному відборі проводили комплексне обстеження, яке складалось із опитування (анкета Роуза), 24-годинного моніторингу ЕКГ і АТ, ехо-КГ, ВЕМ (окрім хворих на РА, які не могли виконувати пробу у зв'язку з функціональними обмеженнями), тесту із 6-хвилинною ходьбою. У дослідження не включалися пацієнти з іншими станами та захворюваннями, які є відомими факторами ризику ССЗ (хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, порушення функції щитоподібної залози, морбідне ожиріння), пацієнти з підвищеними значеннями тропоніну I (>0,01 нг/мл) та іншими серйозними коморбідними станами (інфекційні, онкологічні захворювання). Учасники дослідження не приймали гіпотензивних, ліпідознижувальних, протиаритмічних засобів, ацетилсаліцилової кислоти.

Група контролю включала 50 осіб без РА та ІХС/СН, порівнюваних за віком, статтю, антропометричними даними з пацієнтами основної групи.

Усім включеним у дослідження пацієнтам проведено комплекс загальноклінічних (збір сімейного анамнезу щодо ССЗ, фізикальне обстеження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ); суглобовий огляд із визначенням активності артриту за DAS28 (СРБ), лабораторних (визначення в сироватці крові СРБ, ревматоїдного фактора (РФ), антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), гемоглобіну (Hb); тропоніну I, Nt-proBNP) та інструментальних обстежень (дуплексне сканування сонних артерій (УЗД СА) із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу: ТКІМ СА та АБ.

Визначення рівнів Nt-proBNP проводилося методом електрохемолюмінісценції на аналізаторі Finecare FIA Meter, Wondfo (Китай, 2018). Згідно з інструкцією виробника нормальним показник Nt-proBNP вважався при значенні <300 пг/мл. У загальній популяції висока ймовірність наявності ХСН вважається при значенні Nt-proBNP >450 пг/мл у пацієнтів віком до 50 років та >900 пг/мл у пацієнтів старше 50 років. Чітко розподілених значень для розмежування стадій ХСН немає, а межі невизначених кількісних показників прийнято називати зоною «cut-off» («точка розділення» норми і патології), яка залежить передусім від клінічних проявів захворювання, а не від кількісних значень [17].

Визначення СРБ, РФ, АЦЦП проводилося на аналізаторі Olympus AU 680 (США, 2014). УЗД СА виконувалося на приладі ULTIMAPRO-30 (Україна, 2005). За стандартною методикою визначали показники ТКІМ СА та наявність АБ. Діагностичним критерієм наявності АБ було максимальне локальне потовщення ТКІМ з боку просвіту судини на ⩾1,5 мм або фокальне потовщення більше як на 50% чи на 0,5 мм порівняно з іншими досліджуваними ділянками СА [19]. У подальшому враховувалися середні значення ТКІМ лівої та правої загальних СА. Визначалися показники ТКІМ <0,9 мм, ТКІМ ⩾0,9 мм, наявність АБ СА та середнє значення ТКІМ (включаючи перші два показника, окрім АБ).

Активність РА оцінювалася за показником DAS28 (на основі СРБ): високий рівень діагностували при значенні показника ⩾5,2; помірний — при значенні 3,2–5,1, низький — при значенні 2,6–3,1; ремісією вважалися значення <2,6 [10].

Статистична обробка одержаних даних проводилась із застосуванням програми Statistica 10 та R-програмування. Подальші розрахунки проводилися на основі методів непараметричної статистики за результатами виконаного тесту Шапіро — Вілка. Для порівняння двох груп пацієнтів використовувався U-критерій Манна — Уїтні. Результати дослідження представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу в межах 25–75 перцентилів (IQR: Q25–Q75), а також середніх значень величин зі стандартним відхиленням (M±σ). Відмінності між даними вважалися достовірними, якщо показник p (p-value) становив <0,05. Величина статистичного зв'язку оцінювалася за ранговою кореляцією Спірмена. Величину коефіцієнта кореляції та силу зв'язку оцінювали за таблицею Чеддока.

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження, представлена в табл. 1. Як видно з наведених даних, хворі на РА істотно не відрізнялися від пацієнтів групи контролю за віковим і статевим показниками, сімейним анамнезом ССЗ, частотою коморбідних станів та показником ІМТ.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз результатів визначення Nt-proBNP в сироватці крові обстежених пацієнтів виявив значні коливання показника у хворих на РА: від 90,1 до 4667,9 пг/мл. У 54,8% хворих на РА виявлено підвищений рівень Nt-proBNP (>300 пг/мл), тоді як у групі контролю перевищення цієї межі виявлено у 6% осіб (p<0,001). Середній рівень Nt-proBNP в основній групі істотно перевищував показник здорових осіб групи контролю — 732,5±376,2 і 230,2±132,5 пг/мл відповідно (p<0,001). У 19,3% хворих на РА виявлено дуже високі показники НУП (>1000 пг/мл). Серед цих пацієнтів найчастіше спостерігалася висока активність захворювання і позасуглобові системні прояви, тенденція до зниження гемоглобіну, а також виявлено зв'язок із тривалістю РА та серопозитивністю.

Таблиця 1

Клініко-демографічні та лабораторно-інструментальні характеристики учасників дослідження

Показник	Хворі на РА (n=62)	Група контролю (n=50)
Вік, років	33 (20; 41)	32 (19; 39)
Чоловіки, n (%)	18 (29,03)	12 (24,00)
Жінки, n (%)	44 (70,97)	38(76,00)
Сімейний анамнез ССЗ, n (%)	23 (37,1)	19 (38)
ІМТ, кг/м^2 (M±σ)	23,9±2,6	22,7±2,4
РФ-позитивних, n (%)	42 (67,74)	–
АЦЦП-позитивних, n (%)	51 (82,26)	–
Наявність системних проявів (ревматоїдні вузлики, синдром сухого ока, васкуліт шкіри, анемія), n (%)	44 (70,97)	–
Тривалість артриту (років), n (%):		
<5	26 (42)	–
5–10	23 (37)	–
>10	13 (21)	–
DAS28 (балів), n (%):		
<3,2	18 (29)	–
3,2–5,2	19 (30,6)	–
>5,2	25 (40,4)	–
Коморбідні стани, n (%):	22 (35,5)	18 (36)
Хронічний бронхіт у стадії ремісії, n (%)	6 (9,7)	5 (10)
Хронічний гастрит/виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки у стадії ремісії, n (%)	7 (11,7)	6 (12)
Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії, n (%)	3 (4,84)	2 (4)
Хронічний холецистит у стадії ремісії, n (%)	6 (9,7)	4 (8)
Медикаментозна терапія РА за останні 12 міс:		
Метотрексат (7,5–25 мг/тиж), n (%)	37 (59,7)	–
Тоцилізумаб (200–400 мг щомісяця), n (%) (монотерапія)	9 (14,5)	–
Лефлуномід (10–20 мг/добу), n (%)	3 (4,8)	–
Глюкокортикоїди (еквівалент 5–30 мг/ добу за преднізолоном), n (%)	28 (45,1)	–
Прийом НПЗП (диклофенак, ацеклофенак, мелоксикам), n (%)	48 (77,4)	–

Максимальні рівні прогормону, які більше як у 10 разів перевищували норму, визначались у 4 хворих на РА — із тривалою помірно-високою активністю артриту: DAS28⩾4,0, рівні НУП — (2855; 3140; 3482 та 4667 пг/мл).

Подальший аналіз показників Nt-proBNP серед обстежених пацієнтів виявив взаємозв'язок із тривалістю РА: більша тривалість РА супроводжувалася вищими значеннями Nt-proBNP, особливо серед пацієнтів із DAS28 >3,0 (1020 пг/мл (807; 2342), позасуглобовими проявами РА і тривалою анемією.

Значення Nt-proBNP залежали від кількісного рівня гемоглобіну крові у хворих на РА. У пацієнтів з високою активністю РА та наявністю анемії — середній рівень Hb 106±3,1 г/л (підгрупа хворих з Hb <109 г/л), — виявилися найвищі значення НУП серед обстежених хворих — 1348 пг/мл (944; 2656). У підгрупі хворих на РА із середнім рівнем Hb 115±5,2 г/л (підгрупа хворих з Hb 110–120 г/л) Nt-proBNP становив 698 пг/мл (534; 1270), тоді як у хворих з Hb ⩾120 г/л рівень цього пептиду наближався до нормальних значень — 436 пг/мл (220; 712). Отримані значення НУП та гемоглобіну достовірно відрізняються в досліджуваних підгрупах і показують чіткий зворотній зв'язок між собою.

Пацієнти, які отримували метотрексат, глюкокортикоїди та НПЗП одночасно мали найбільші значення НУП — 1348 пг/мл (937; 2270), це спостерігалося у найтяжчих за основним захворюванням пацієнтів порівняно з тими, які отримували метотрексат та НПЗП — 1015 пг/мл (447; 1820). Пацієнти, які отримували лікування тоцилізумабом, мали найкращі показники Nt-proBNP — 610 пг/мл (282; 855), що, ймовірно, свідчить про можливу кардіопротекторну дію імунобіологічних агентів у хворих на РА. Показники Nt-proBNP серед досліджуваних пацієнтів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Рівні Nt-proBNP (пг/мл) у пацієнтів із РА та в групі контролю залежно від активності й тривалості захворювання, ступеня анемії та отримуваного лікування

Показник	Основна група (хворі на РА) (n=62)			Група контролю (n=50)
	1	2	3	
Тривалість РА, років, n (%)	<5 (26/42%)	5–10 (23/37%)	>10 (13/21%)	–
Nt-proBNP, пг/мл (Me 25; 75)	350* (381; 938)	560*/** (233; 480)	720*/** (507;1042)	230 (105; 345)
DAS28, балів, n (%)	<3,2 (18/29%)	3,2–5,1 (19/30,6%)	>5,2 (25/40,4%)	–
Nt-proBNP, пг/мл (Me 25; 75)	215* (116; 380)	760*/** (407; 1530)	955*/** (614; 2102)	230 (105; 345)
Hb, г/л, n (%)	⩾120 (44/71%)	110–119 (10/21%)	≤109 (8/8%)	120–155 (50/100%)
Nt-proBNP, пг/мл (Me 25; 75)	436* (220; 712)	698*/** (534; 1270)	1348*/** (944; 2656)	230 (105; 345)
Терапія РА, n (%)	МТ+ГК+/ НПЗП (22/35,5%)	ТЦ (9/14,5%)	МТ+НПЗП (30/48,4%)	–
Nt-proBNP, пг/мл (Me 25; 75)	1348* (937; 2270)	610*/** (282; 855)	1015*/** (447; 820)	230 (105; 345)

У табл. 2 і 3: *різниця з відповідним показником групи контролю достовірна, p<0,05; **різниця з іншими підгрупами хворих на РА достовірна, p<0,05.

Як видно з результатів (див. табл. 2), у хворих на РА середній рівень НУП перевищував такий у групі контролю, найвищі показники виявлено в підгрупах пацієнтів із анемією, високою активністю артриту за DAS28 і тривалістю захворювання більше 10 років.

Відзначимо, що у групі контролю найвищі рівні НУП виявлено серед активних курців (44% осіб контрольної групи), цей рівень істотно перевищував показник Nt-proBNP у некурців: 260±92 та 208±74 пг/мл відповідно (p<0,05), що підтверджує значний негативний вплив куріння на стан судинної стінки.

Результати УЗД каротид із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу в обстежених пацієнтів показали більшу вираженість атеросклеротичного процесу у хворих на РА порівняно зі здоровими однолітками: середнє значення ТКІМ СА 0,94±0,23 і 0,68±0,11 мм відповідно (p<0,01). При цьому у 32 (50%) пацієнтів основної групи виявлено ТКІМ СА⩾0,9 мм та у 6 (9,7%) хворих — стабільні АБ, тоді як у групі контролю у 5 (10%) осіб і у 2 (4%) відповідно (p<0,05). При цьому середні значення ТКІМ серед

хворих на РА, в яких ТКІМ становила ⩾0,9 мм, істотно перевищували такий же показник у групі контролю, ця закономірність спостерігалась і для підгрупи хворих із ТКІМ<0,9 мм. Зіставлення результатів УЗД СА та рівнів Nt-proBNP наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Рівні Nt-proBNP (пг/мл) залежно від вираженості атеросклерозу за результатами УЗД СА в обстежених пацієнтів

ТКІМ СА, мм			
⩾0,9		<0,9	
Хворі на РА (n=24)	Група контролю (n=7)	Хворі на РА (n=38)	Група контролю (n=43)
0,96* (0,92;1,08)	0,93 (0,90; 0,95)	0,74*/** (0,37; 0,86)	0,63 (0,31;0,75)
Nt-proBNP, пг/мл			
1372* (860; 1970)	334 (215; 408)	716*/** (330; 1025)	278 (160; 365)

Як видно із наведених даних (див. табл. 3), збільшення ТКІМ супроводжувалося зростанням Nt-proBNP як у хворих на РА, так і у групи контролю, однак у групі рівень лише незначно перевищував межі нормальних значень. У хворих на РА різниця рівнів Nt-proBNP у підгрупах із ТКІМ до 0,9 і ⩾0,9 мм була статистично значимою, в той час як серед осіб групи контролю — спостерігалася лише тенденція до зростання величини НУП при зростанні ТКІМ, що, імовірно, вказує на відмінності механізмів, задіяних у зростанні Nt-proBNP у хворих на РА, порівняно із популяційними.

Одержані дані загалом узгоджуються з результатами ряду досліджень щодо розвитку більш агресивного передчасного атеросклерозу у хворих на РА, що залежить від активності імунозапального процесу, який лежить в основі патогенезу РА і супроводжується істотним підвищенням рівнів Nt-proBNP, який також корелює з активністю запального процесу. В той час як у загальній популяції рівні Nt-proBNP підвищуються лише при клінічно маніфестному ураженні серця, характерному для симптомної СН, а при відносно доброякісному субклінічному атеросклерозі — залишаються практично нормальними.

Для визначення взаємозв'язків запального, аутоімунного та атеросклеротичного процесу із рівнем Nt-proBNP проведено кореляційний аналіз між досліджуваними показниками (табл. 4).

Як видно з даних (див. табл. 4), рівні Nt-proBNP у хворих на РА залежать від ряду показників, які характеризують перебіг РА, інтенсивність запального процесу та вираженість атеросклеротичного процесу на момент обстеження. Сильний позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між Nt-proBNP та рівнем СРБ, ШОЕ, ТКІМ, тривалістю РА та індексом DAS28, сильний зворотний зв'язок виявився між Nt-proBNP та рівнем гемоглобіну. Таким чином, Nt-proBNP може розглядатись як показник, що інтегрально характеризує негативний пошкоджувальний вплив ряду факторів на стан судинної системи та серця. Для уточнення цієї гіпотези необхідно проводити подальші дослідження із детальним вивченням морфофункціонального стану серця у хворих на РА з різними рівнями Nt-proBNP.

Таблиця 4

Результати кореляційного аналізу між досліджуваними показниками у групі хворих на РА

Показник	rho	p-value
Вік – Nt-proBNP	0,54	<0,001
Стать – Nt-proBNP	0,52	<0,001
ІМТ – Nt-proBNP	–0,03	0,080
СРБ – Nt-proBNP	0,74	<0,001
ШОЕ – Nt-proBNP	0,72	<0,001
Hb – Nt-proBNP	–0,71	<0,001
РФ – Nt-proBNP	0,66	<0,001
Середнє значення ТКІМ – Nt-proBNP	0,72	<0,001
Тривалість РА – Nt-proBNP	0,68	<0,001
DAS28 – Nt-proBNP	0,74	<0,001

ВИСНОВКИ

1. У 54,8% хворих на РА молодого віку виявилися підвищені рівні Nt-proBNP та у 38,7% — збільшення ТКІМ СА порівняно зі здоровими однолітками за відсутності будь-яких клінічних та ехоКГ-ознак ІХС та СН.

2. Найвищі рівні Nt-proBNP (1480±552 пг/мл) виявлялися серед жінок віком старше 30 років з помірною та високою активністю РА за DAS28, що супроводжувалося анемією та величиною ТКІМ СА ⩾0,9 мм.

3. Досягнення контролю над запальним процесом у хворих на РА, особливо із застосуванням тоцилізумабу, супроводжується найнижчими показниками НУП.

4. Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення рівнів НУП як маркера запального процесу і ураження серця та можливості застосування Nt-proBNP як прогностичного маркера ушкодження серця і прогресування атеросклерозу у хворих на РА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Коваленко В., Хіміон Л., Лисенко Г., Гармиш О.** (2012) Вплив імунного статусу і ліпідних факторів на прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ревматоїдним артритом. Укр. ревматол. журн., 1(43).

2. **Носенко Н., Щеглов Д., Друк Г.** (2019) Питання стандартизації протоколу ультразвукового дослідження судин шиї: огляд сучасних рекомендацій. Ендоваск. нейрорентгенохірург., 2(28): 73–85.

3. **Ханюков О., Єгудіна Є., Калашнікова О.** (2018) Менеджмент серцево-судинного ризику в пацієнтів з ревматоїдним артритом. Артер. гіперт., 5(61): 21–33.

4. **Хіміон Л., Кузик І.** (2020) Значення Nt-proBNP в практиці лікаря при веденні хворих на ревматоїдний артрит. Сім. мед., 3: 27–35.

5. **Герасимова Е., Попкова Т., Мартынова А. и др.** (2019) Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом с неэффективностью и/или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии. Тер. архив, 91(5): 34–39.

6. **Голухова Е., Теряева Н., Алиева А.**(2014) Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. Креатив. кардиол., 1–2: 126–136.

7. **Новикова Д., Кириллова И., Удачкина Е., Попкова Т.** (2018) Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. Рац. фармакотер. кардиол., 14(5): 703–710.

8. **Agca R., Heslinga S., Rollefstad S., Heslingaet al.** (2017) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms df inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann. Rheumatol. Dis., 76(1): 17–28.

9. **Armstrong D., Gardiner P., O'Kane M.** (2011) Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. Ulster. Med. J., 79(2): 82–84.

10. **Arts E., Fransen J., Den Broeder A. et al.** (2017) Low disease activity (DAS28 ⩽ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. Ann. Rheum. Dis., 76(10): 1693–1699.

11. **Arts E., Popa C., Den Broeder A. et al.** (2016) Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. Ann. Rheum. Dis., 75(4): 674–680.

12. **Bożena Targońska-Stępniak, Marisz Piotrowski, Robert Zwolak et al.** (2018) Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. Cardiovasc. Ultras., 16(1): 18.

13. **Christian T., David A., Peter J. et al.** (2011) Evaluation of Nt-proBNP and High Sensitivity C-Reactive Protein for Predicting Cardiovascular Risk in Patients with Arthritis Taking Long term Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. J. Rheumatol., 38(6) 1071–1078.

14. **Crowson C., Matteson E., Roger V. et al.** (2012) Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Am. J. Cardiol., 110(3): 420–424.

15. **Crowson C., Myasoedova E., Myasoedova E. et al.** (2011) Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. Arthritis Care Res. (Hoboken), 63: 729–734.

16. **DeMizio D., Geraldino-Pardilla L.** (2020) Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. Rheumatol. Ther., 7: 19–33.

17. **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology** (2012). Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J., 33(Iss. 14): 1787–1847.

18. **Gossec L., Salejan F., Nataf H. et al.** (2013) Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology out patient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients: CV risk assessment in rheumatology clinics. Arthritis Care Res., 65(5): 712–717.

19. **Kitagawa K., Hougaku H., Yamagami H. et al.** (2013) OSACA2 Study Group. Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Cardiovascular Events in High-Risk Patients Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). Cerebrovasc. Dis., 24(1): 35–42.

20. **Maradit-Kremers H., Crowson C.** (2015) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum., 52(2): 402–411.

21. **McInnes I., Thompson L., Giles J. et al.** (2015) Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: mEASURE, a randomised, placebo-controlledstudy. Ann. Rheum. Dis., 74(4): 694–702.

22. **Mirjafari H., Welsh P., Verstappen S. et al.** (2014) N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (Nt-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) Ann. Rheum. Dis.,73: 684–690.

23. **Ozturk C., Unluer E., Denizbasi A.** (2011) Can Nt-proBNP be used as a criterion for heart failure hospitalization in emergency room? J. Res. Med. Sci., 16(12): 1564–1571.

24. **Perman S., Chang A., Hollander J. et al.** (2011) Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community –acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation patients presenting to the emergency department. Infez. Med., 19: 235–240.

25. **Peters M., Welsh P., McInnes I. et al.** (2010) Tumour necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. Ann. Rheum. Dis., 69: 1281–1285.

26. **Pieringher H., Pichler M.** (2011) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. Q. J. Med., 104: 13–26.

27. **Wang P., Guan S., Xu S. et al.** (2016) Increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. Clin. Rheumatol., 35: 315–323.

28. **Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M. et al.** (2019) Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly – onset rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 46(5): 467–474.

29. **Yaoqing Zhu, Xiangyang Xu** (2020) Clinical value of serum Nt-proBNP level in the diagnosis of rheumatoid arthritis with cardiac insufficiency. Int. J. Clin. Exp. Med., 13(7): 5478–5484.

Nt-proBNP У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПРОЦЕСОМ

Л.В. Химион, И.А. Кузык

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев

Резюме. ***Введение.*** *Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с ранним развитием атеросклероззависимых заболеваний, возникающих в молодом (18–44 года) возрасте. Продолжаются поиски валидного маркера поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), который смог бы помочь врачам выявлять пациентов, нуждающихся в проведении дополнительных обследований для снижения риска фатальных сердечно-сосудистых событий. В роли такого маркера может выступать показатель Nt-proBNP, однако его диагностическая ценность у больных РА требует уточнения.* ***Цель.*** *Изучить уровень Nt-proBNP у больных РА молодого возраста без ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) с различными клинико-лабораторными характеристиками артрита и его взаимосвязь с активностью и продолжительностью РА, состоянием сосудистой стенки и приемом лекарственных средств.* ***Материалы и методы исследования.*** *Обследовано 62 больных РА молодого возраста без ИБС и СН (основная группа) и 50 сопоставимых практически здоровых лиц (группа контроля).* ***Результаты исследования.*** *У 54,8% больных основной группы и у 6,0% группы контроля выявлен повышенный уровень Nt-proBNP >300 пг/мл (p<0,05); у 19,3% больных выявлены очень высокие показатели — >1000 пг/мл. У 38,7% больных и 14% группы контроля выявлено повышение показателя ТКИМ СА ⩾0,9 мм (p<0,05), что сопровождалось и увеличением Nt-proBNP. Наиболее высокие уровни Nt-proBNP (1480±552 пг/мл) выявлены у женщин в возрасте старше 37 лет с длительностью РА более 5 лет, с умеренной (DAS28 =3,2–5,1) и высокой (>5,2) активностью артрита, что сопровождалось наличием хронической анемии (Hb <109 г/л) и величиной ТКИМ СА⩾0,9 мм.* ***Выводы.*** *Повышенные уровни Nt-proBNP тесно связаны с характеристиками артрита (продолжительностью и активностью РА), наличием хронической анемии*

и ассоциированы с увеличением ТКИМ СА, что может указывать на значение пропептида как интегрального маркера воспалительного процесса при РА и маркера ускоренного атерогенеза на доклинической стадии поражения ССС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, Nt-proBNP, поражения сердечно-сосудистой системы, риск сердечно-сосудистых осложнений, атеросклероззависимые заболевания, иммуновоспалительный процесс, атеросклероз.

Nt-proBNP IN YOUNG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP WITH CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS

L. Khimion, I. Kuzyk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Abstrakt. ***Introduction.*** *Rheumatoid arthritis (RA) is associated with the early development of atherosclerosis-dependent diseases in young patients (18–44 years). Modern medicine continues to search for the valid marker of cardiovascular disease (CVD) that could help physicians identify patients who need additional investigations to reduce risk of fatal cardiovascular complications. Such a marker may be Nt-proBNP, but its diagnostic value need to be clarified in RA.* ***Aim of the study.*** *To study the level of Nt-proBNP in young RA patients without coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF) with different clinical and laboratory characteristics of arthritis and its relationships with indicators of activity and duration of RA, vascular wall condition and medications.* ***Materials and methods.*** *We examined 62 young RA patients without CHD and HF (main group) and 50 matched healthy individuals (control group).* ***Results.*** *In 54.8% of patients in the main group and in 6.0% of the control group found elevated levels of Nt-proBNP >300 pg/ml (p<0.05), and in 19.3% of patients with RA found very high rates — more than 1000 pg/ml. In 38.7% of patients and 14% of the control group revealed an increased CIMT ⩾0.9 mm (p<0.05), which was accompanied by an increase in Nt-proBNP. The highest levels of Nt-proBNP (1480±552 pg/ml) were found among women older than 37 years with a duration of RA over 5 years, with moderate DAS28 (3.2–5.1) and high (>5.2) activity arthritis, accompanied by the presence of chronic anemia (Hb < 109 g/l) and the value of CIMT⩾0.9 mm.* ***Conclusion.*** *Elevated levels of Nt-proBNP are closely related to the characteristics of arthritis (duration and activity of RA), the presence of chronic anemia and associated with increased CIMT, which may indicate the importance of propeptide as an integral marker of inflammatory process in RA and a marker of atherogenesis in preclinical cardiovascular disease.*

Key words: rheumatoid arthritis, N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide, Nt-proBNP, cardiovascular disease, cardiovascular risk, atherosclerosis-dependent diseases, atherosclerosis.

Адреса для листування:
Хіміон Людмила Вікторівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національний університет
охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
кафедра сімейної медицини

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

COVID-19: тривалість терапії глюкокортикостероїдами асоційована з високим ризиком повторної госпіталізації

Підготувала Анна Хиць

Актуальність. З початку пандемії COVID-19 опублікована значна кількість досліджень, які оцінювали клінічний перебіг захворювання, різні методи лікування, а також ризик інфікування для декретованих груп пацієнтів. Однак й досі відсутні дані, які б оцінювали наслідки перенесеного COVID-19 у пацієнтів, які були потворно госпіталізовані. Проведено дослідження, метою якого була оцінка характеристик пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих та виписаних після одужання, які потребували повторної госпіталізації під час другої хвилі COVID-19.

Методи та результати. У дослідження були включені дані пацієнтів, госпіталізованих до лікарні університетського коледжу (University College Hospital) з підтвердженим інфікуванням COVID-19 під час другої хвилі пандемії. Загалом у дослідження включили дані 196 пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19, з яких 15,3% мали потребу в штучній вентиляції легень, а 63,3% отримували терапію глюкокортикостероїдами (ГКС). На момент виписки всі пацієнти мали прийнятний для подальшого амбулаторного контролю лікування рівень SpO_2, який становив ⩾92%, а 5,1% пацієнтів продовжували приймати ГКС після виписки. Із загальної когорти пацієнтів 13,3% знову звернулися в клініку за медичною допомогою, а 10,2% пацієнтів були повторно госпіталізовані. Серед повторно госпіталізованих пацієнтів тривалість терапії ГКС була коротшою (медіана 2 дні), ніж у пацієнтів, які не були госпіталізовані (медіана 5 днів). За даними логістичної регресії, кожен додатковий день терапії ГКС достовірно знижував ризик повторної госпіталізації на 23% (відношення ризиків (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,61–0,92; p=0,012).

Висновки. Результати даного дослідження свідчать, що рання відміна ГКС асоційована з ризиком повторної госпіталізації. Отримані результати свідчать про необхідність призначення більш тривалих курсів ГКС пацієнтам з COVID-19.