

Зміни гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією та постковідним синдромом: роль фактора куріння

Х. М. Хамуляк^{ib} B,C,D, Т. М. Соломенчук^{ib} A,E,F

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

нестабільна стенокардія, постковідний синдром, куріння, лейкоцити, маркери запалення.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 6(153).
С. 448-455

Мета роботи – оцінити зміни основних гематологічних показників та рівні лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 147 пацієнтів із НС. До першої (I) групи увійшли 87 пацієнтів із постковідним синдромом, до другої (II) – 60 осіб без постковідного синдрому. Хворих кожної з груп поділили на підгрупи за фактором куріння: IA, IIA – курці, IB, IIB – некурці. Визначили основні гематологічні показники та лейкоцитарні маркери запалення: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), співвідношення моноцитів та лімфоцитів (MLR), співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR), індекс системного імунного запалення (SII), системної реакції запалення (SIRI), сукупний індекс системного запалення (AISi) у підгрупах пацієнтів.

Результати. Встановлено достовірно вищі середні рівні MLR – на 37,93 %, SIRI – на 55,9 %, AISi – на 53,99 %, вірогідно більші на 20–35 % частки осіб із перевищенням оптимально граничного рівня MLR, SII, SIRI, AISi, у підгрупі курців із постковідним синдромом (IA) порівняно з підгрупою курців без нього (IIA). У некурців із постковідним синдромом (IB) встановлено достовірно вищі (на 33–40 %) середні рівні NLR, SII, SIRI, AISi порівняно з хворими без постковідного синдрому та фактора куріння (IIB). Встановлено достовірно більші на 20–30 % частки осіб із перевищенням оптимально граничних рівнів NLR, MLR, PLR, SII, AISi серед хворих підгрупи IB порівняно з підгрупою IIB. Найбільш виражені, достовірно вищі середні рівні NLR і MLR – на 50,0 % і 37,9 %, а також SII, SIRI, AISi – на 52–62 % зафіксовано у підгрупі (IA) порівняно з підгрупою (IIB).

Висновки. В осіб із постковідним синдромом встановлено достовірно вищі рівні запальних лейкоцитарних маркерів. У кожній із підгруп курців (IA, IIA) порівняно з некурцями (IB, IIB) виявлено на 33–55 % достовірно вищі середні рівні NLR, MLR, SII, SIRI, AISi. Найбільш виразні зміни досліджених лейкоцитарних запальних маркерів крові та найбільші частки осіб із перевищенням оптимально граничних рівнів (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI) зареєстровано у підгрупі хворих із постковідним синдромом та фактором куріння (IA).

Keywords:

unstable angina, post-COVID syndrome, smoking, leukocytes, inflammatory markers.

Zaporizhzhie Medical Journal.
2025;27(6):448-455

Changes in hematological inflammatory markers in patients with unstable angina and post-COVID-19 syndrome: impact of smoking

Kh. M. Khamuliak, T. M. Solomenchuk

Aim. To evaluate changes in key hematological parameters and levels of leukocyte inflammatory markers in patients with unstable angina (UA), stratified by post-COVID-19 syndrome status and smoking history.

Materials and methods. A total of 147 patients with UA were included in the study. Group I included 87 patients with post-COVID-19 syndrome, and Group II consisted of 60 patients without post-COVID-19 syndrome. Each group was subdivided by smoking status: IA and IIA (smokers), IB and IIB (non-smokers). The following parameters were assessed in all subgroups: main hematological indicators and leukocyte inflammatory markers: neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), and aggregate index of systemic inflammation (AISi).

Results. Mean levels of MLR (37.93 %), SIRI (55.90 %), and AISi (53.99 %) were significantly higher in subgroup IA (smokers with post-COVID-19 syndrome) compared to subgroup IIA (smokers without post-COVID-19 syndrome). In subgroup IA, the proportion of patients exceeding optimal threshold values for MLR, SII, SIRI, and AISi was also 20–35 % significantly higher than in subgroup IIA. Among non-smokers with post-COVID-19 syndrome (subgroup IB), mean levels of NLR, SII, SIRI, and AISi were 33–40 % significantly higher than in subgroup of non-smokers without post-COVID-19 syndrome (subgroup IIB). Additionally, the percentage of individuals exceeding optimal thresholds for NLR, MLR, PLR, SII, and AISi was 20–30 % higher in subgroup IB than in subgroup IIB. The highest mean levels of NLR (50.0 %), MLR (37.9 %), as well as SII, SIRI, and AISi (52–62 %) were observed in subgroup IA compared to subgroup IIB.

Conclusions. Patients with post-COVID-19 syndrome demonstrated significantly higher levels of leukocyte inflammatory markers. In both smoker subgroups (IA and IIA) compared to non-smoker subgroups (IB and IIB), NLR, MLR, SII, SIRI, and AISi levels were significantly elevated by 33–55 %. The most pronounced changes in blood inflammatory markers and the highest proportions of patients exceeding optimal thresholds (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI) were recorded in subgroup IA (smokers with post-COVID-19 syndrome).

Після завершення гострої фази COVID-19 у деяких пацієнтів зберігається низка залишкових явищ, що можуть зберігатися тижнями, місяцями та навіть роками. До основних з них належать загальна слабкість, швидка втомлюваність, задишка, головний біль, м'язовий біль, біль у грудях із можливим загостренням симптомів, що в пацієнта були ще до коронавірусної хвороби COVID-19 [1]. У науковій літературі цей стан визначають як «постковідний синдром», «тривалий COVID-19» (long COVID) або «постгострий синдром COVID-19» (PACS) [2]. Дослідники розрізняють підтипи постковідного синдрому, наприклад, за системними проявами та їхніми симптомами (серцеві, легеневі, неврологічні тощо) [3,4,5,6], тяжкість [7] або строками виникнення симптомів [2].

Доволі детально вивчали вплив гострої фази COVID-19 і постковідного синдрому на стан і зміни з боку серцево-судинної системи, особливий науковий інтерес викликало дослідження особливостей перебігу цих патологій, насамперед ішемічної хвороби серця (ІХС) [8]. Точні патофізіологічні механізми, що лежать в основі взаємозв'язку між COVID-19 у постгострій фазі та ІХС, досі вивчено недостатньо. Серед основних причин, які активують ці механізми, вирізняють постійну наявність SARS-CoV-2 у тканинах [3,4,8] та збереження спайк-білка через рік після інфікування [9,10]. Також обговорюються імуноопосередкована ендотеліальна та безпосередньо судинна дисфункція у вигляді стійкого мікросудинного зсідання крові, тромбозу, тромбоемболії, а також запальні й аутоімунні механізми [3,4,9,11].

У ряді досліджень описано низку гематологічних змін у пацієнтів із постковідним синдромом: зниження рівнів гемоглобіну та підвищення концентрації D-димеру [9,10], зміни розміру та морфології еритроцитів, що призводять до порушення дифузії кисню в капілярах [10,12], підвищення середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) [9]. Крім того, у деяких пацієнтів із постковідним синдромом виявляють анемію, тромбоцитопенію та лімфопенію, що свідчить про вплив не лише на стан еритроцитів і тромбоцитів, але й клітин лейкоцитарного пулу [9,10,11]. Так, у пацієнтів із постковідним синдромом визначено збільшення кількості лейкоцитів і нейтрофілів, при цьому триваліші терміни перебування в лікарні з приводу гострої фази корелювали з вищими рівнями показників лейкоцитарного пулу у постковідній фазі [10].

Додаткові чинники ризику, як-от куріння, також можуть спричиняти погіршення перебігу постковідного синдрому та розвитку його ускладнень [13]. Куріння – один із головних модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань, ІХС; підтверджено його вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу. Сигаретний дим, який містить понад 4000 хімічних сполук, активує ключові механізми атерогенезу й атеротромбозу, включаючи ендотеліальну дисфункцію та пошкодження ендотелію, стимуляцію прозапальних процесів і формування прокоагуляційного стану [14]. Це часто призводить до розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), особливо в осіб молодого віку. У курців також виявляють особливі гематологічні зміни, зокрема підвищення рівня лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, а також збільшення гематокриту, концентрації гемоглобіну та середнього об'єму еритроцитів

(MCV) [15]. Патофізіологічні механізми несприятливих наслідків куріння, зокрема ендотеліальної дисфункції, запалення та тромбозу, добре вивчено й науково обґрунтовано. Втім, досі недостатньо вивчено його вплив на формування і прогресування синдрому постковіду та опосередкованого ним ускладненого перебігу ІХС.

Накопичено чимало доказів того, що хронічне запалення відіграє провідну роль у патогенезі атеросклерозу, що реалізується зокрема й через клітинну складову імунної системи. Йдеться про зміни структури, функції та дисбаланс у крові нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів, що можуть інфільтрувати атеросклеротичні ураження й активувати каскад продукції прозапальних цитокінів. Запальний процес призводить також до дестабілізації атеросклеротичних бляшок і прискорення розвитку ГКС [16]. У сучасній клінічній практиці кількість запальних клітин периферичної крові та похідні від неї показники широко використовують як маркери системного запалення. Ці індикатори визначено як доступні й економічно ефективні біомаркери системного запалення з повільним перебігом, що асоціюється не лише з підвищенням ризику ІХС та її ускладнень [16,17], але й є характерним для формування синдрому пост-COVID-19. Актуальною залишається проблема вивчення сукупного впливу постковідного синдрому та фактора куріння на особливості гематологічних змін у пацієнтів із ГКС, і зокрема з нестабільною стенокардією (НС).

Мета роботи

Оцінити зміни основних гематологічних показників та рівні лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів із НС залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження, що здійснене на базі Центру серця та судин, у відділенні кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона», КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», залучено 147 пацієнтів із НС віком від 35 до 76 років (середній вік – $60,32 \pm 0,66$ року). Частка жінок становила 17,69 % ($n = 26$), чоловіків – 82,31 % ($n = 121$). До першої (I) групи увійшли 87 (59,18 %) пацієнтів із постковідним синдромом (середній вік – $61,08 \pm 0,72$ року); до другої (II) групи – 60 (40,81 %) осіб без постковідного синдрому (середній вік – $59,22 \pm 1,22$ року). Хворих кожної з груп поділили на підгрупи за фактором куріння: ІА, ІІА – курці ($n = 64$, 43,54 %), ІБ, ІІБ – некурці ($n = 83$, 56,46 %). Отже, до підгрупи ІА залучено 36 пацієнтів-курців із постковідним синдромом (24,49 %), до підгрупи ІІА – 28 пацієнтів-курців без постковідного синдрому (19,04 %), до ІБ – 51 пацієнт із постковідним синдромом без фактора куріння (34,69 %), ІІБ – 32 особи без постковідного синдрому і без фактора куріння (21,77 %). Групи пацієнтів зіставні за супутніми захворюваннями і факторами ризику. Частка осіб із гіпертонічною хворобою в обох групах становила 100 %; з цукровим діабетом – 27,59 % (I) та 28,33 % (II), $p > 0,05$; з ожирінням I–III ст. – 40,23 % у I групі та 36,67 % у II, $p > 0,05$. Дані порівнювали, враховуючи наявність чи відсутність постковідного синдрому та фактора куріння.

Критерії залучення до дослідження – діагностована НС, вік від 35 до 76 років, інформована добровільна згода на участь у науковому дослідженні. Критерії виключення – виявлені декомпенсована серцева недостатність, ниркова і печінкова недостатність, гострі цереброваскулярні захворювання, гостра або хронічна інфекція, злоякісні новоутворення, гематологічні, аутоімунні захворювання, психічні захворюваннями, коматозні стани.

Діагноз НС встановлено на підставі клінічних даних, результатів лабораторних та інструментальних (ЕКГ, ЕхоКГ) обстежень, за рекомендаціями ESC (2020, 2023) та вітчизняних протоколів: Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (УКПМД) «Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST» (Наказ МОЗ України від 15.09.2021 № 1957), Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевачією сегмента ST» (Наказ МОЗ України від 14.09.2021 № 1936) [18,19].

Наявність постковідного синдрому визначали за шкалою POSTCOVID-19 Functional Status Scale [20]. Статус куріння визначено шляхом опитування за критеріями американської системи BRFSS [21].

Кров для дослідження брали зранку на першу – другу добу госпіталізації пацієнтів з приводу НС. Визначали основні гематологічні показники та оцінювали рівні лейкоцитарних маркерів запалення:

1) NLR (neutrophil / lymphocyte ratio) – співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів. Маркер дає інформацію про запальний стан, є незалежним предиктором тяжкості ІХС і COVID-19 [22], незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій при підвищенні $NLR \geq 2,83$ [17];

2) MLR (monocyte / lymphocyte ratio) – співвідношення моноцитів і лімфоцитів. Значення $MLR \geq 0,24$ визначено як незалежний предиктор виникнення великих серцево-судинних подій (MACE) у пацієнтів з ГКС, які перенесли черезшкірне коронарне втручання [17]; MLR достовірно та незалежно асоційоване з ІХС і може бути використане для прогнозування тяжкості коронарного ураження [23];

3) PLR (platelet / lymphocyte ratio) – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів. Описує коагуляційні й запальні шляхи; значення $PLR \geq 139,89$ свідчить про імовірне збільшення ризику тромботичних подій [22];

4) SII (Systemic Immune Inflammation Index) – індекс системного імунного запалення, що об'єднує 3 типи клітин: нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити. Показує баланс між запальним та імунним статусом; $SII \geq 580,86 \times 10^9/л$ – прогностичний показник MACE після черезшкірного коронарного втручання при ІХС [17,24];

5) SIRI (System Inflammation Response Index) – індекс системної реакції запалення, що обраховують за абсолютною кількістю трьох запальних клітин: нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Високий рівень SIRI незалежно пов'язаний із вищим ризиком виникнення інфаркту міокарда [25]; $SIRI \geq 1,13$ корелює з прогресуванням ІХС [17,24];

6) AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) – сукупний індекс системного запалення, подібний до SII, але, крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів, включає моноцити. Може мати більше прогностичне значення щодо виникнення MACE у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та вищим ризиком смертності від усіх причин. Його оптимальне граничне значення становить 416,15 [26].

Статистично результати опрацювали, використовуючи пакети програм Microsoft Office Excel 2021 і Statistica 10.0. Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента у разі нормального розподілу та U-критерію Манна-Вітні при розподілі, що відрізнявся від нормального. Показники наведено як середнє значення та похибка середнього ($M \pm m$), а також як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75). Різницю показників визначали як достовірну, якщо рівень значущості $>95\%$ ($p < 0,05$).

Дослідження відповідало принципам біоетики, що викладені у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людей», схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол від 21 листопада 2022 року № 10).

Результати

Проаналізовано середні значення NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI та основних гематологічних показників, а також частки осіб із перевищенням гранично допустимих рівнів [17], у групах пацієнтів із НС залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

Дослідження дало змогу визначити достовірно найвищі середні рівні NLR (на 50,0 %) у підгрупі курців із постковідним синдромом (ІА) порівняно з підгрупою некурців без постковідного синдрому (ІІБ) – $3,47 \pm 0,85 \times 10^9/л$ (ІА) та $1,73 \pm 0,12 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,03$. Середній рівень MLR також на 37,9 % достовірно вищий ($p < 0,03$) у підгрупі ІА порівняно з підгрупою ІІБ – $0,29 \pm 0,04 \times 10^9/л$ (ІА) та $0,18 \pm 0,02 \times 10^9/л$ (ІІБ). Крім того, сукупні індекси лейкоцитарного запалення (SII, SIRI, AISI) у пацієнтів з ІА підгрупи на 52–62 % достовірно перевищували показники підгрупи ІІБ. Так, рівень SII вищий на 52,7 % ($803,81 \pm 163,64 \times 10^9/л$ (ІА) та $380,42 \pm 34,78 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,009$), SIRI – на 60,8 % ($2,02 \pm 0,6 \times 10^9/л$ (ІА) та $0,80 \pm 0,09 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,02$), AISI – на 62,7 % ($466,64 \pm 115,80 \times 10^9/л$ (ІА) та $174,06 \pm 24,32 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,01$) (табл. 1).

Середня кількість тромбоцитів достовірно вища у підгрупі ІА – на 14,9 % порівняно з підгрупою ІІБ ($245,33 \pm 10,22 \times 10^9/л$ (ІА) та $208,78 \pm 10,85 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,008$); лейкоцитів і нейтрофілів – на 16,3 % ($8,66 \pm 0,43 \times 10^9/л$ (ІА) та $7,25 \pm 0,35 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,008$) та 29,2 % ($5,68 \pm 0,41 \times 10^9/л$ (ІА) проти $4,02 \pm 0,24 \times 10^9/л$ (ІІБ), $p < 0,0006$) відповідно. Середнє значення MCV у підгрупі ІА достовірно вище на 4,15 % порівняно з підгрупою ІІБ ($91,61 \pm 1,13$ фл (ІА) та $87,81 \pm 0,79$ фл (ІІБ), $p < 0,003$), MCHC – достовірно нижчий у підгрупі ІА на 3,09 % ($339,24 \pm 3,18$ г/л (ІА) та $349,71 \pm 2,77$ г/л (ІІБ), $p < 0,008$).

У підгрупах курців із постковідним синдромом (ІА) та без постковідного синдрому (ІІА) також встановлено

Таблиця 1. Середні значення основних гематологічних даних і лейкоцитарних маркерів запалення у хворих на НС з I та II груп, залежно від фактора куріння

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 87		II група, n = 60	
	IA підгрупа, n = 36	IB підгрупа, n = 51	IIA підгрупа, n = 28	IIБ підгрупа, n = 32
Вік, роки	58,53 ± 0,98* [#]	62,88 ± 0,95 [#]	54,93 ± 1,72 [#]	62,97 ± 1,47
Гемоглобін, г/л	140,42 ± 3,12	137,96 ± 2,53 [#]	144,44 ± 2,69	141,53 ± 2,17
Еритроцити, 10 ¹² г/л	4,55 ± 0,10	4,57 ± 0,10	4,74 ± 0,12	4,60 ± 0,07
MCV, фл	91,61 ± 1,13 ^{##}	89,76 ± 0,80 [*]	91,39 ± 0,93 ^{##}	87,81 ± 0,79
МСНС г/л	339,24 ± 3,18 ^{##}	342,00 ± 2,33 [*]	342,09 ± 3,39 ^{##}	349,71 ± 2,77
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	245,33 ± 10,22 ^{##}	240,92 ± 6,99 ^{**}	231,48 ± 10,70 [#]	208,78 ± 10,85
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,66 ± 0,43 ^{*^{##}}	7,29 ± 0,23	7,50 ± 0,39	7,25 ± 0,35
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	5,68 ± 0,41 ^{*^{##}}	4,60 ± 0,21 [*]	4,73 ± 0,32 [#]	4,02 ± 0,24
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	2,26 ± 0,15	2,05 ± 0,10 [*]	2,21 ± 0,16	2,55 ± 0,22
NLR, 10 ⁹ /л	3,47 ± 0,85 [#]	2,63 ± 0,22 ^{**}	2,34 ± 0,20 ^{##}	1,73 ± 0,12
MLR, 10 ⁹ /л	0,29 ± 0,04 ^{*[#]}	0,24 ± 0,01 ^{*^{##}}	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,02
PLR, 10 ⁹ /л	129,25 ± 12,06 [#]	130,70 ± 7,6 [*]	118,63 ± 8,70 ^{##}	94,05 ± 7,24
SII, 10 ⁹ /л	803,81 ± 163,64 ^{##}	625,26 ± 57,12 ^{**}	559,78 ± 53,95 [#]	380,42 ± 34,78
SIRI, 10 ⁹ /л	2,02 ± 0,60 ^{*[#]}	1,21 ± 0,12 ^{**[#]}	0,89 ± 0,11	0,80 ± 0,09
AISI, 10 ⁹ /л	466,64 ± 115,80 ^{*^{##}}	288,05 ± 32,20 ^{**[#]}	214,71 ± 29,70	174,06 ± 24,32

*: p < 0,05, **: p < 0,01 – достовірність відмінностей між групами курців (IA і IIA) і некурців (IB і IIБ) залежно від синдрому постковіду; #: p < 0,05, ##: p < 0,01 – вірогідність відмінностей між групами курців і некурців (IA та IB, IIA та IIБ, IA та IIБ, IB та IIA).

Таблиця 2. Частки хворих із перевищенням граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у групах пацієнтів із НС залежно від фактора куріння, % (n)

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 87		II група, n = 60	
	IA підгрупа, n = 36	IB підгрупа, n = 51	IIA підгрупа, n = 28	IIБ підгрупа, n = 32
NLR (≥2,68 × 10 ⁹ /л)	41,67 ± 8,22 % ^{##} (n = 15)	39,22 ± 6,84 % ^{**} (n = 20)	32,14 ± 8,83 % [#] (n = 9)	9,38 ± 5,15 % (n = 3)
MLR (≥0,24 × 10 ⁹ /л)	52,78 ± 8,32 % ^{**^{##}} (n = 19)	47,06 ± 6,99 % [*] (n = 24)	17,86 ± 7,24 % [#] (n = 5)	25,00 ± 7,65 % (n = 8)
PLR (≥139,89 10 ⁹ /л)	30,56 ± 7,68 % [#] (n = 11)	33,33 ± 6,60 % ^{**} (n = 17)	35,71 ± 9,06 % [#] (n = 10)	9,38 ± 5,15 % (n = 3)
SII (≥580,86 × 10 ⁹ /л)	61,11 ± 8,12 % ^{*^{##}} (n = 22)	43,14 ± 6,94 % [*] (n = 22)	39,29 ± 9,23 % (n = 11)	21,88 ± 7,31 % (n = 7)
SIRI (≥1,13 × 10 ⁹ /л)	55,56 ± 8,28 % ^{**^{##}} (n = 20)	39,22 ± 6,84 % (n = 20)	25,00 ± 8,18 % (n = 7)	25,00 ± 7,65 % (n = 8)
AISI (≥434 × 10 ⁹ /л)	36,11 ± 8,01 % ^{**^{##}} (n = 13)	25,49 ± 6,10 % ^{**[#]} (n = 13)	10,71 ± 5,85 % (n = 3)	6,25 ± 4,28 % (n = 2)

*: p < 0,05, **: p < 0,01 – достовірність відмінностей між групами курців (IA і IIA) і некурців (IB і IIБ) залежно від синдрому постковіду; #: p < 0,05, ##: p < 0,01 – вірогідність відмінностей між групами курців і некурців (IA та IB, IIA та IIБ, IA та IIБ, IB та IIA).

вищі середні значення MLR. Зазначимо, що в підгрупі IA – на 37,93 % (p < 0,02) більші порівняно з підгрупою IIA (0,29 ± 0,04 × 10⁹/л (IA) та 0,18 ± 0,02 × 10⁹/л (IIA); SIRI – на 55,9 % (803,81 ± 163,64 × 10⁹/л (IA) проти 380,42 ± 34,78 × 10⁹/л (IIA), p < 0,05); AISI – на 53,99 % (466,64 ± 115,80 × 10⁹/л (IA) та 174,06 ± 24,32 × 10⁹/л (IIA), p < 0,03). Середній рівень лейкоцитів достовірно вищий у підгрупі IA – на 13,39 % порівняно з підгрупою IIA (8,66 ± 0,43 × 10⁹/л (IA) проти 7,50 ± 0,39 × 10⁹/л (IIA), p < 0,03); нейтрофілів – на 16,73 % (5,68 ± 0,41 × 10⁹/л (IA) та 4,73 ± 0,32 × 10⁹/л (IIA), p < 0,04).

Щодо підгруп некурців, то в осіб із постковідним синдромом (IB) порівняно з некурцями без постковідного синдрому (IIБ) встановлено на 33–40 % встановлено достовірно вищі середні рівні запальних лейкоцитарних маркерів. Так, NLR у них (IB) вищий на 34,2 % (2,63 ± 0,22 × 10⁹/л (IB) проти 1,73 ± 0,12 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,005); SII – на 39,16 % (625,26 ± 57,12 × 10⁹/л (IB) проти 380,42 ± 34,78 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,001); SIRI – на 33,88 % (1,21 ± 0,12 × 10⁹/л (IB) проти 0,80 ± 0,09 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,01), AISI – на 39,57 % (288,05 ± 32,2 × 10⁹/л (IB) проти 174,06 ± 24,32 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,006).

Середній рівень тромбоцитів достовірно вищий у підгрупі IB – на 13,34 % порівняно з підгрупою IIБ (240,92 ± 6,99 × 10⁹/л (IB) та 208,78 ± 10,85 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,005); нейтрофілів – на 12,61 % (4,60 ± 0,21 × 10⁹/л

(IB) та 4,02 ± 0,24 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,04). Середній рівень показника MCV у підгрупі IB вірогідно вищий на 2,17 % порівняно з підгрупою IIБ (89,76 ± 0,80 фл (IB) та 87,81 ± 0,79 фл (IIБ), p < 0,04); МСНС – достовірно нижчий у підгрупі IB на 2,20 % (342,00 ± 2,23 г/л (IB) проти 349,71 ± 2,77 г/л (IIБ), p < 0,01).

У підгрупі IIA порівняно з IIБ встановлено в середньому на 20–32 % достовірно вищі середні показники NLR (на 26 %, p < 0,005), PLR (на 20,72 %, p < 0,01), SII (на 32,04 %, p < 0,002), а також достовірно вищий середній рівень тромбоцитів – на 9,81 % (231,48 ± 10,7 × 10⁹/л (IIA) та 208,78 ± 10,85 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,05), нейтрофілів – на 15 % (4,73 ± 0,32 × 10⁹/л (IIA) проти 4,02 ± 0,24 × 10⁹/л (IIБ), p < 0,03). Середній рівень MCV у підгрупі IIA вірогідно вищий на 3,92 % порівняно з підгрупою IIБ (91,39 ± 0,93 фл (IIA) та 87,81 ± 0,79 фл (IIБ), p < 0,001), МСНС достовірно нижчий у підгрупі IIA – на 2,18 % (342,09 ± 3,39 г/л (IIA) та 349,71 ± 2,77 г/л (IIБ), p < 0,04).

Отже, у групі пацієнтів із постковідним синдромом та фактором куріння (IA) встановлено вірогідно найвищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення, тромбоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, MCV і нижчий МСНС порівняно з групою пацієнтів-некурців без постковідного синдрому (IIБ).

Проаналізувавши показники підгрупи IA та IB, встановили, що достовірно (p < 0,05) вищі середні рівні SIRI

1

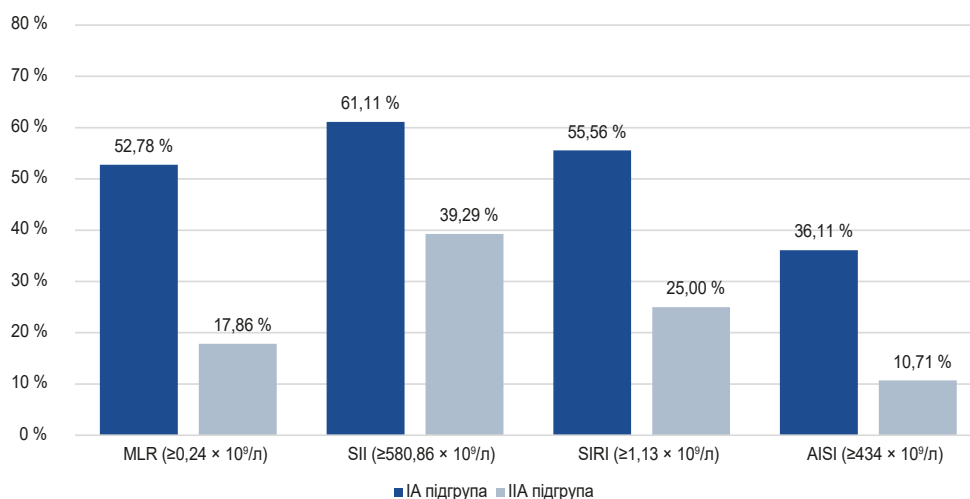


Рис. 1. Частка хворих із перевищенням граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у підгрупах курців із HC (IA та IIA) залежно від наявності постковідного синдрому.

та AISI (на 40,1 % та 38,27 % відповідно) – в осіб з IA підгрупи, тобто пацієнтів із фактором куріння та постковідним синдромом. Середній рівень лейкоцитів також вірогідно вищий у підгрупі IA – на 15,82 % порівняно з підгрупою IB ($8,66 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$ (IA) та $7,29 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$ (IB), $p < 0,002$); нейтрофілів – на 19 % ($5,68 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$ (IA) та $4,60 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ (IB), $p < 0,006$).

Отже, в результаті нашого дослідження встановлено, що в пацієнтів із HC, постковідним синдромом і фактором куріння (IA) фіксують більш виражений прозапальний стан порівняно з обстеженими з підгрупи некурців (IB).

Порівняли підгрупи IB та IIA, визначили на 25,0 % достовірно вищий середній рівень MLR у підгрупі IA ($0,24 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ (IB) проти $0,18 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ (IIA), $p < 0,01$); SIRI – на 26,45 % ($1,21 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ (IB) проти $0,89 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ (IIA), $p < 0,05$); AISI – на 25,46 % ($288,05 \pm 32,2 \times 10^9/\text{л}$ (IB) проти $214,71 \pm 29,70 \times 10^9/\text{л}$ (IIA), $p < 0,05$). Крім того, середній рівень гемоглобіну достовірно нижчий у підгрупі IB – на 4,49 % порівняно з підгрупою IIA ($137,96 \pm 2,53 \text{ г/л}$ (IB) та $144,44 \pm 2,69 \text{ г/л}$ (IIA), $p < 0,05$).

Встановлено, що пацієнти-некурці з постковідним синдромом (IB) мали достовірно вищі рівні запальних лейкоцитарних маркерів порівняно з курцями без постковідного синдрому (IIA). Вірогідно найвищі показники запальних маркерів зареєстровано у підгрупі (IA), на підставі цього зробили висновок про взаємно підсилювальний прозапальний вплив обох факторів ризику – перенесеного COVID-19 та фактора куріння.

Визначили частки хворих із перевищенням граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у групах пацієнтів із HC залежно від фактора куріння (табл. 2).

У підгрупах курців встановлено більші частки за MLR, SII, SIRI, AISI у підгрупі осіб із постковідним синдромом (IA) порівняно з пацієнтами, які курять, але без постковідного синдрому (IIA): MLR вищий на 34,92 % ($52,78 \pm 8,32$ % (IA) та $17,86 \pm 8,24$ % (IIA), $p < 0,001$); SII – на 21,82 % ($61,11 \pm 8,12$ % (IA) та $39,29 \pm 9,23$ % (IIA), $p < 0,05$); SIRI на 30,56 % ($55,56 \pm 8,28$ % (IA)

та $25,00 \pm 8,18$ % (IIA), $p < 0,01$); AISI – на 25,4 % ($36,11 \pm 8,01$ % (IA) та $10,71 \pm 5,85$ % (IIA), $p < 0,01$) (рис. 1).

Встановлено достовірно більші на 20–30 % частки осіб із перевищенням граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів в IB підгрупі порівняно з IIB: NLR – на 29,84 % ($39,22 \pm 6,84$ % (IB) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,001$); MLR – на 22,06 % ($47,06 \pm 6,99$ % (IB) та $25,00 \pm 7,65$ % (IIB), $p < 0,03$); PLR – на 23,95 % ($33,33 \pm 6,60$ % (IB) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,001$); SII – на 21,26 % ($43,14 \pm 6,94$ % (IB) та $21,88 \pm 7,31$ % (IIB), $p < 0,04$); AISI – на 19,24 % ($25,49 \pm 6,10$ % (IB) та $6,25 \pm 4,28$ % (IIB), $p < 0,01$) (рис. 2).

Отже, у підгрупі IB визначено суттєво більші частки (25–47 %) пацієнтів із перевищенням референтних значень лейкоцитарних маркерів запалення порівняно з підгрупою IIB, де ці частки становили 6–25 %. Це підтверджує додатковий вплив постковідного синдрому на запальний профіль пацієнта.

Встановлено достовірно більші на 20–30 % частки осіб із перевищенням рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у IIA підгрупі порівняно з IIB: NLR – на 22,76 % ($32,14 \pm 8,83$ % (IIA) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,03$), PLR – на 26,33 % ($35,71 \pm 9,06$ % (IIA) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,01$).

Визначили достовірно більші частки NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, AISI у курців із постковідним синдромом (IA) порівняно з підгрупою некурців без постковідного синдрому (IIB): NLR більша на 32,29 % ($41,67 \pm 98,22$ % (IA) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,001$), MLR – на 27,78 % ($52,78 \pm 8,32$ % (IA) та $25 \pm 7,65$ % (IIB), $p < 0,01$), PLR – на 27,22 % ($30,56 \pm 7,68$ % (IA) та $9,38 \pm 5,15$ % (IIB), $p < 0,02$), SII – на 39,23 % ($61,11 \pm 8,12$ % (IA) та $21,88 \pm 7,31$ % (IIB), $p < 0,001$), SIRI на 30,56 % ($55,56 \pm 8,28$ % (IA) та $25 \pm 7,65$ % (IIB), $p < 0,01$), AISI – на 29,86 % ($36,11 \pm 8,01$ % (IA) та $6,25 \pm 4,28$ % (IIB), $p < 0,001$) (рис. 3).

Отже, у підгрупі IA визначено суттєво більші частки (30–60 %) пацієнтів із перевищенням референтних значень лейкоцитарних маркерів запалення порівняно з підгрупою IIB, де ці частки становили 6–25 %.

2

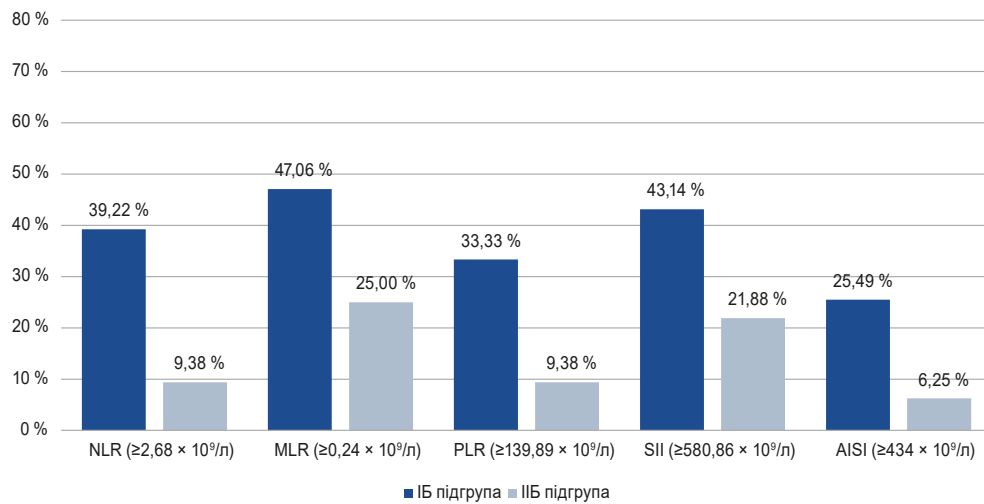


Рис. 2. Частка хворих із перевищенням граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у групах некурців із нестабільною стенокардією (ІБ та ІІБ) залежно від наявності постковідного синдрому.

3

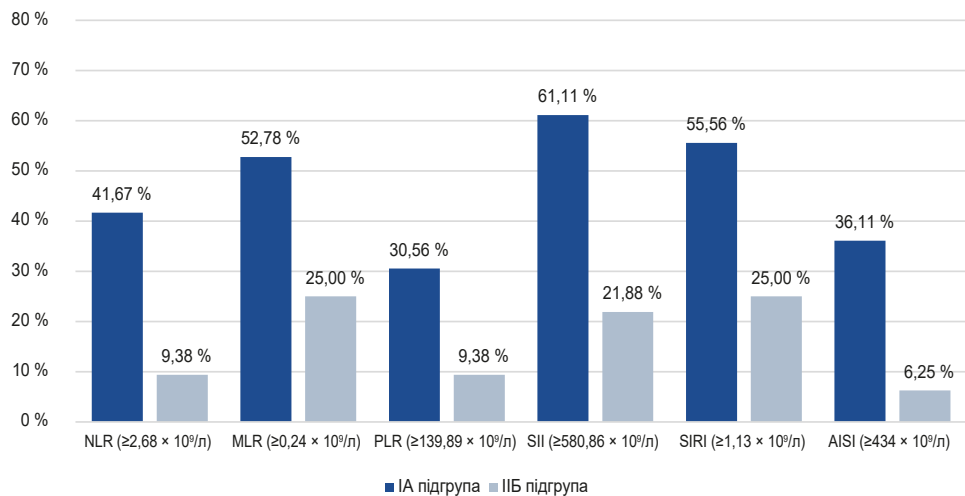


Рис. 3. Розподіл хворих з перевищенням оптимально граничних рівнів запальних лейкоцитарних маркерів у пацієнтів з нестабільною стенокардією ІА та ІІБ підгруп, залежно від наявності постковідного синдрому та фактору куріння.

Обговорення

У доступній фаховій літературі недостатньо інформації щодо результатів дослідження динаміки запальних лейкоцитарних маркерів крові у пацієнтів із постковідним синдромом, особливо при одночасному врахуванні фактора куріння. В одному з таких досліджень автори вивчали прогностичне значення п'яти запальних лімфоцитарних маркерів (PLR, NLR, MLR, SII, SIRI) в аспекті оцінювання ризику виникнення основних MACE: смерті від усіх причин, нефатального інфаркту міокарда та нефатального ішемічного інсульту в 1701 пацієнта з ГКС [17]. Запальні маркери стратифіковано за граничним значенням (PLR $\geq 139,89$, NLR $\geq 2,83$, MLR $\geq 0,24$, SII $\geq 580,86$, SIRI $\geq 1,13$). Впродовж 30-місячного спостереження зареєстровано 107 випадків MACE, що становило 6,3 % випадків. При цьому незалежними предикторами розвитку MACE виявилися підвищені середні

рівні запальних лейкоцитарних маркерів, із найвищою достовірністю для індексу SIRI ($p < 0,001$).

Під час нашого дослідження встановлено, що пацієнти з НС підгрупи ІА, тобто курці з постковідним синдромом, мали достовірно найвищі показники NLR, PLR, MLR, SII та SIRI ($p < 0,05$) порівняно з іншими підгрупами. Це може свідчити про виражене системне запалення внаслідок поєднаного негативного впливу куріння та постковідного синдрому, а також найвищий ризик серцево-судинних ускладнень.

У кількох інших дослідженнях, присвячених вивченню динаміки нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, доведено, що підвищений рівень NLR – незалежний предиктор тяжкості ІХС і тотальної оклюзії коронарних артерій із розвитком інфаркту міокарда [12,27,28,29]. За даними метааналізу, цей показник незалежно асоціювався зі смертністю при COVID-19 та є самостійним фактором ризику його тяжкого перебі-

гу [30]. Так, у результаті дослідження встановлено, що у більшості пацієнтів із COVID-19 у гострій фазі рівень NLR перевищував 2,97 [11].

В одному з найновіших досліджень серед осіб, які перенесли COVID-19 і надалі проходили реваскуляризацію, середній рівень NLR становив 2,68. Цей показник достовірно прямо пов'язаний із такими біохімічними маркерами, як тропонін, D-димер, С-реактивний білок, креатинін, аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ), а також із клінічними наслідками, включаючи розвиток інфаркту міокарда та зниження фракції викиду [22]. Втім, ці дослідження не передбачали визначення впливу фактора куріння. У дослідженні, яке ми здійснили, в підгрупі курців із постковідним синдромом середній рівень NLR становив $3,47 \pm 0,85$; це на 26–50 % достовірно перевищувало відповідні показники в інших підгрупах.

У результаті дослідження встановлено також, що середній рівень SIRI у групі пацієнтів із постковідним синдромом вірогідно вищий на 40,1–60,8 % у підгрупі курців (IA) та на 26,45–33,88 % у підгрупі некурців (IB) порівняно з підгрупами пацієнтів без постковідного синдрому. Опубліковано дані, згідно з якими підвищені рівні SII та SIRI визначають у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та ревматоїдним артритом. Разом із тим, у кількох працях показано, що показник SIRI є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у пацієнтів із ГКС [31,32,33]. Ці дані збігаються з результатами, що ми отримали.

У одному із найновіших досліджень (Y. D. Chen et al., 2024), до якого залучено 1422 пацієнти з ішемією без обструкції коронарних артерій (INOCA), синдром сповільненого коронарного кровотоку (SCFP) виявлено у 89 осіб. У цій когорті середній рівень SIRI достовірно вищий, ніж у контрольній групі ($2,3 \pm 1,3$ проти $1,8 \pm 1,3$; $p = 0,002$). Підвищення рівня SIRI корелювало з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда, наявністю множинних факторів ризику, як-от куріння та цукровий діабет, а також із більшою кількістю уражених коронарних артерій із виявленням SCFP [34]. До іншого дослідження залучили 1044 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (середній вік – $64,05 \pm 11,62$ року), порівняли дані Ехо-КГ залежно від рівня AISI: I група $\leq 416,15$, II група $\geq 416,16$ [35]. У пацієнтів II групи середній показник фракції викиду лівого шлуночка становив $53,61 \pm 11,07$ %; це статистично достовірно нижче порівняно з I групою ($56,87 \pm 10,95$ %, $p < 0,001$). Одновимірний аналіз у цьому дослідженні дав змогу встановити вищі рівні середньої кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів і тромбоцитів ($p < 0,05$) у пацієнтів із вищим AISI. Крім того, у групі з вищим AISI встановлено достовірно вищі рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. У результаті дослідження встановлено значущий зв'язок між підвищеним рівнем AISI та частішим виникненням MACE, фібриляції передсердь, а також про підвищений ризик смерті від усіх причин. Всі відмінності статистично значущі.

Результати, що ми отримали під час дослідження, збігаються з наведеними даними. Так, у підгрупі (IA) курців із постковідним синдромом середній рівень AISI становив $466,64 \pm 115,80$, і це на 38,27–62,7 % більше порівняно з відповідними підгрупами без зазначених факторів ризику.

Результати підтверджують несприятливий вплив куріння та постковідного синдрому на гематологічні показники, зокрема на лейкоцитарні маркери запалення. Це підкреслює необхідність відмови від куріння як одного з ключових заходів профілактики серцево-судинних ускладнень.

Наше дослідження доповнює сучасні наукові дані, згідно з якими COVID-19, зокрема постковідний синдром, а також куріння, спричиняють істотну активацію запальних процесів, й особливо небезпечним є їх поєднання. У результаті аналізу гематологічних маркерів запалення у пацієнтів із НС встановили, що найбільш виражені зміни цих показників відбуваються саме у хворих, які мають поєднання цих двох факторів ризику.

Висновки

1. У групі пацієнтів з НС, постковідним синдромом і фактором куріння визначено достовірно найвищі середні рівні лейкоцитарних маркерів запалення (NLR, MLR, SII, SIRI, AISI) і вірогідно більші частки осіб із перевищенням граничних рівнів (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI) порівняно з підгрупами пацієнтів без постковідного синдрому та фактора куріння. Ці результати свідчать про надвисокий рівень прозапального процесу у разі комбінації цих чинників.

2. У результаті порівняння підгруп, з-поміж досліджених лейкоцитарних маркерів запалення найвищу відсоткову перевагу середніх рівнів мали сукупні індекси – SII, SIRI та AISI, на відміну від окремих показників (NLR, MLR, PLR). Це підтверджує важливість комплексного оцінювання взаємодії різних гематологічних параметрів у запальному процесі як важливої ланки прогресування атерогенезу і маркера високого серцево-судинного ризику.

3. Постковідний синдром і куріння мають незалежний, синергічний несприятливий вплив на гематологічний і запальний профілі пацієнтів із нестабільною стенокардією.

Перспективи подальших наукових досліджень передбачають вивчення кореляції гематологічних запальних маркерів у пацієнтів із постковідним синдромом із стажем куріння, ІМТ, даними інструментальних досліджень (ехокардіографії) та іншими запальними біохімічними маркерами крові.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 25.07.2025

Схвалено до друку / Accepted: 31.07.2025

Відомості про авторів:

Хамуляк Х. М., PhD-аспірант, асистент каф. сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПО, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4616-6578

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6153-0457

Information about the authors:

Khamuliak Kh. M., MD, PhD-student, Assistant of the Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, FPGE, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, FPGE, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.



Тетяна Соломенчук (Tetiana Solomenchuk)
profsolomenchuk@ukr.net

References

1. Ballering AV, van Zon SK, Olde Hartman TC, Rosmalen JG; Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10350):452-61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
2. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154497. doi: 10.1016/j.prp.2023.154497
3. Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Raveendran AV. Proposed integrative model for post-COVID symptoms. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102159. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.032
4. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2315. doi: 10.1002/rmv.2315
5. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, Bergquist T, Loomba JJ, Callahan TJ, et al. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine*. 2023;87:104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413
6. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(5):102504. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102504. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(12):102660. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102660
7. Fischer A, Badier N, Zhang L, Elbéji A, Wilmes P, Oustric P, et al. Long COVID Classification: Findings from a Clustering Analysis in the Predi-COVID Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16018. doi: 10.3390/ijerph192316018
8. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1033-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehab696. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(18):1776. doi: 10.1093/eurheartj/ehab866
9. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol*. 2023;14:1203472. doi: 10.3389/fphys.2023.1203472
10. Galúcio VCA, Menezes DC, Lima PD, Palácios VR, Vasconcelos PF, Quaresma JA, Falcão LF. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Viruses*. 2023;15(4):879. doi: 10.3390/v15040879
11. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
12. Haybar H, Pezeski SM, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104267. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104267
13. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(7):1461-7. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
14. Łuczyk RJ, Ślińczak A, Sieńska W, Łuczyk M, Baryła-Matejczuk M, Sikora K, et al. What Increases Smokers' Stress? Degree of Nicotine Dependence and Motivation to Quit Smoking in People After Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2025;14(5):1545. doi: 10.3390/jcm14051545
15. Pedersen KM, Çolak Y, Ellervik C, Hasselbalch HC, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Smoking and Increased White and Red Blood Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):965-77. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312338
16. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med*. 2022;54(1):1667-77. doi: 10.1080/07853890.2022.2083671
17. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. doi: 10.3389/fcvm.2022.811790
18. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Acute coronary syndrome without ST segment elevation]. Order dated 2021 Sep 15, No. 1957. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1957282-21>
19. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Acute coronary syndrome with ST segment elevation]. Order dated 2021 Sep 14, No. 1936. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1936282-21>
20. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
21. Alberta Health Services. Post COVID-19 Functional Status Scale and Post COVID-19 Symptom Checklist [Internet]. Alberta Health Services; 2022 May [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/frm-21820.pdf>
22. Balsara K, Iftikhar A, Galiatsatos P, DiClemente C, Mattingly B, Kanarek NF. Cigarette smoking, mental health, depression, Maryland Behavioral Risk Factor Surveillance System survey, 2020. *Tob Use Insights*. 2024;17:1179173X241285351. doi: 10.1177/1179173X241285351
23. Pivina L, Batenova G, Ygiyeva D, Orekhov A, Pivin M, Dyussupov A. Assessment of the Predictive Ability of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with In-Stent Restenosis after COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(20):2262. doi: 10.3390/diagnostics14202262
24. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascau RA, Stătescu C. Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and monocyte/HDL-cholesterol ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14378. doi: 10.3390/ijms241814378
25. Tashchuk VK, Bota RA, Al Salama MVO. [Dynamics of leukocyte inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction depending on left ventricle ejection fraction]. *Pathologia*. 2022;19(3):195-200. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2022.3.267268
26. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res*. 2021;14:131-40. doi: 10.2147/JIR.S283835
27. Jiang Y, Luo B, Lu W, Chen Y, Peng Y, Chen L, et al. Association Between the Aggregate Index of Systemic Inflammation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Inflamm Res*. 2024;17:7057-67. doi: 10.2147/JIR.S481515
28. Suryana KK, Widiarta R, Suharsono H, Pujasakti MP, Putra W, Yaniswari N. Severity of anxiety disorder and other factors associated with disease severity among COVID-19 patients in a hospital, Bali, Indonesia. *Med J Malays*. 2021;76(4):461-5.
29. Fedrizal FF, Wijaya IP, Abdullah M, Yamin M. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and smoking are associated with chronic total occlusion in patients with ST elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):12. doi: 10.1186/s12872-023-03680-3
30. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733. doi: 10.1002/jmv.25819
31. Long L, Zeng X, Zhang X, Xiao W, Guo E, Zhan W, et al. Short-term outcomes of coronavirus disease 2019 and risk factors for progression. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000990. doi: 10.1183/13993003.00990-2020
32. Li J, He D, Yu J, Chen S, Wu Q, Cheng Z, et al. Dynamic status of SII and SIRI alters the risk of cardiovascular diseases: Evidence from Kailuan cohort study. *J Inflamm Res*. 2022;15:5945-57. doi: 10.2147/JIR.S378309
33. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: A 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J Clin Med*. 2023;12(3):1128. doi: 10.3390/jcm12031128
34. Chen YD, Wen ZG, Long JJ, Wang Y. Association between systemic inflammation response index and slow coronary flow phenomenon in patients with ischemia and no obstructive coronary arteries. *Int J Gen Med*. 2024;17:4045-53. doi: 10.2147/IJGM.S481538
35. Xing Y, Sun D, Chen G. Analysis of the Dynamic Cushioning Property of Expanded Polyethylene Based on the Stress-Energy Method. *Polymers (Basel)*. 2023;15(17):3603. doi: 10.3390/polym15173603