

# Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 5(122), сентябрь – октябрь 2020 г.

## Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник  
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир  
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап

проф. А.В. Абрамов (Запорожье)  
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)  
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)  
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)  
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)  
проф. Маргус Виигимаа (Таллин, Эстония)  
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)  
проф. М.Н. Долженко (Киев)  
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)  
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)  
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)  
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)  
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)  
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)  
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)  
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)  
проф. С.Н. Коваль (Харьков)  
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)  
проф. Н.А. Корж (Харьков)  
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)  
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)  
проф. И.А. Мазур (Запорожье)  
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)  
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)  
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко  
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)  
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)  
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)  
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)  
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)  
проф. В.А. Туманский (Запорожье)  
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)  
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)  
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)  
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk  
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir  
Executive secretary – V.V. Syvolap

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)  
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)  
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)  
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)  
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)  
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)  
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)  
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)  
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)  
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)  
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)  
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)  
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)  
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)  
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)  
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)  
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)  
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)  
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)  
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)  
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)  
N.H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

## Научно-практический журнал Запорожского государственного медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.  
Периодичность выхода –  
1 раз в два месяца.  
Свидетельство о регистрации  
КВ №20603-10403ПР  
от 27.02.2014 г.  
Подписной индекс – 90253.

**Аттестован** как научное профессиональное издание Украины категории «А», в котором публикуются результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора философии, доктора и кандидата наук. Область знаний – охрана здоровья (22); специальности: медицина – 222, педиатрия – 228, стоматология – 221, фармация, промышленная фармация – 226 (приказ МОН Украины № 1301 от 15.10.2019 г.)

Журнал включён в WEB OF SCIENCE™ и другие международные наукометрические базы данных. Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



**Рекомендован к печати** Учёным советом ЗГМУ, протокол № 1 от 31.08.2020 г. Подписан в печать 22.09.2020 г.

**Редакция:**  
Начальник редакционно-издательского отдела  
В. Н. Миклашевский  
Литературный редактор  
О. С. Савеленко  
Технический редактор  
Ю. В. Полупан

**Адрес редакции и издателя:**  
Украина, 69035, г. Запорожье,  
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
http://zmj.zsmu.edu.ua

**Отпечатан**  
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».  
69068, г. Запорожье,  
ул. Круговая, д. 165/18,  
e-mail: xpresszp@gmail.com  
Свидетельство о госрегистрации  
АОО №198468 от 01.07.1999 г.  
Формат 60x84/8.  
© Бумага мелованная,  
бескислотная. Усл. печат. л. 6.  
Тираж 200 экз. Зак. № 9/20.

## Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 5 September – October 2020

Scientific Medical Journal. Established in September 1999  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
http://zmj.zsmu.edu.ua

## Оригинальные исследования

### Беш Д. І.

Прогноз гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST залежно від особливостей інтракоронарних тромбів

### Кисельов С. М., Савченко Ю. В.

Клінічні особливості перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією ST у пацієнтів після реперфузійної терапії

### Козьолкін О. А., Кузнєцов А. А.

Електроенцефалографічні критерії прогнозу функціонального результату гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

### Полковников О. Ю.

Хірургічне лікування ускладненого аневризматичного інтракраніального крововиливу. Аналіз результатів лікування при використанні ендоскулярного або мікrohrірургічного методу оклюзії аневризми

### Волотко Л. О.

Клініко-анамнестична характеристика дітей першого року життя з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС

### Семененко С. І., **Ходаківський О. А.**, Семененко А. І., Семененко О. М.

Оцінювання впливу різних церебропротекторів на динаміку церебральної та центральної гемодинаміки при черепно-мозковій травмі в щурів

### Антонюк Я. О., Гуменюк А. Ф., Пашкова Ю. П., Сакович О. О., Жебель В. М.

Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в чоловіків

### Тітова Ю. О., Місюра К. В., Кравчун Н. О.

Прогнозування ризику розвитку остеопорозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки

### Малахова С. М., Сиволап В. В., Потапенко М. С.

Особливості кардіального ремоделювання залежно від спрямованості тренувального процесу

### Шумна Т. Є., Левчук-Воронцова Т. О.

Оцінювання стану нервової системи дітей, які народжені з низькою масою тіла, враховуючи поліморфізм С/Т гена FADS2 (rs174583)

### Паламарчук В. О., Товкай О. А., Войтенко В. В., Соломеннікова Н. В.

Застосування неселективної реіннервації гортані в тиреоїдній хірургії

### Завгородній С. М., Зимня К. О., Рилов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А.

Актуальні питання діагностики та лікування папілярного раку щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту

## Original research

### 590 Besh D. I.

Prognosis of acute ST-elevation myocardial infarction depending on the morphological features of intracoronary thrombi

### 597 Kyselov S. M., Savchenko Yu. V.

Clinical features of the acute period of myocardial infarction with ST segment elevation in patients after reperfusion therapy

### 604 Koziolkin O. A., Kuznietsov A. A.

Electroencephalographic criteria of the functional outcome prognosis in the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

### 611 Polkovnikov O. Yu.

Surgical treatment of complicated aneurysmal SAH. An analysis of treatment results when using endovascular coiling or microsurgical clipping of aneurysm

### 617 Volotko L. O.

Clinical-anamnestic characteristic of first-year children with CNS hypoxic-ischemic injury

### 622 Semenenko S. I., **Khodakivskiy O. A.**, Semenenko A. I., Semenenko O. M.

Assessment of the effect of various cerebroprotectors on the dynamics of cerebral and central hemodynamics in traumatic brain injury in rats

### 627 Antoniuk Ya. O., Humeniuk A. F., Pashkova Yu. P., Sakovych O. O., Zhebel V. M.

The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

### 637 Titova Yu. O., Misiura K. V., Kravchun N. O.

Osteoporosis risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

### 643 Malakhova S. M., Syvolap V. V., Potapenko M. S.

Features of cardiac remodeling depending on the mode of training session

### 652 Shumna T. Ye., Levchuk-Vorontsova T. O.

Assessment of the nervous system state in low birth weight children taking into account the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism

### 664 Palamarchuk V. O., Tovkai O. A., Voitenko V. V., Solomennikova N. V.

Non-selective laryngeal reinnervation in thyroid surgery

### 670 Zavorodnyi S. M., Zymnia K. O., Rylov A. I., Danyliuk M. B., Kubrak M. A.

Current issues relating to diagnostics and treatment of papillary thyroid cancer with coexistent autoimmune thyroiditis

## Оригинальные исследования

**Клименко А. В., Клименко В. Н., Белай А. И., Николаев М. В.**

Модифицированное антирефлюксное моноанастомозное лапароскопическое шунтирование желудка в хирургии морбидного ожирения

**Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Шафранюк В. Д., Грама О. В., Кропива В. В.**

Гнійно-септичні ускладнення гострого некротичного панкреатиту: прогнозування розвитку та рання діагностика

**Яковлев П. Г., Ключин Д. А.**

Рятівна радикальна цистектомія після органозберігального лікування хворих на недиференційований рак сечового міхура: місце в лікувальному алгоритмі та результати виживаності

**Шишкин М. А., Фень С. В.**

Эпителиально-мезенхимальный переход в прогрессии колоректальной аденокарциномы

**Астахов В. М., Бацилева О. В., Пузь І. В.**

Клініко-психологічні аспекти вагітності та особливості перебігу пологів у жінок із різним типом психологічного компонента гестаційної домінанти

## Обзоры

**Бринза М. С., Вороненко О. С.**

Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора (огляд літератури)

**Дроговоз С. М., Бутко Я. О., Іванчик Л. Б., Щокіна К. Г., Бєлік Г. В., Лук'янчук В. Д.**

Особливості застосування ліків off-label у педіатрії

**Іванов В. П., Шушковська Ю. Ю., Афанасюк О. І., Данильчук А. Є., Сіліна С. М.**

Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики – реалії прогнозування (огляд літератури)

## Клинический случай

**Чорний В. М., Головаха М. Л., Яцун Є. В.**

Клінічний приклад використання біорезорбційного малеоларного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки

**Разнатовська О. М., Шальмін О. С., Нореико С. Б.**

Клінічні прояви та діагностика гострої мієлоїдної лейкемії в пацієнта з перенесеним раніше туберкульозом легень (клінічний випадок)

## Original research

**676 Klymenko A. V., Klymenko V. M., Bilai A. I., Nikolaiev M. V.**

Modified antireflux monoanastomotic laparoscopic gastric bypass in morbid obesity surgery

**682 Rotar O. V., Khomiak I. V., Rotar V. I., Shafraniuk V. D., Hrama O. V., Kropyva V. V.**

Purulent-septic complications of acute necrotizing pancreatitis: prognosis of development and early diagnosis

**688 Yakovlev P. H., Kliushyn D. A.**

Salvage radical cystectomy after organ preservation therapy in patients with undifferentiated bladder cancer: its place in the treatment algorithm and survival results

**694 Shyshkin M. A., Fen S. V.**

Epithelial-mesenchymal transition in colorectal adenocarcinoma progression

**701 Astakhov V. M., Batsylieva O. V., Puz I. V.**

Clinical and psychological aspects of pregnancy and features of the course of labor in women with different types of psychological component of gestational dominant

## Review

**709 Brynza M. S., Voronenko O. S.**

Current views on heart rhythm disturbance in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent implantation of a permanent pacemaker (a literature review)

**714 Drohovor S. M., Butko Ya. O., Ivantsyk L. B., Shchokina C. H., Bielik H. V., Lukianchuk V. D.**

The peculiarities of off-label use of drugs in pediatrics

**719 Ivanov V. P., Shushkovska Yu. Yu., Afanasiuk O. I., Danylchuk A. Ye., Silina S. M.**

Electrical myocardial instability as a problem of modern therapeutic practice – the realities of prognosis (a literature review)

## Case report

**727 Chorny V. M., Holovakha M. L., Yatsun Ye. V.**

A clinical example of a bioresorbable malleolar screw application for osteosynthesis of the medial malleolus

**732 Raznatovska O. M., Shalmin O. S., Noreiko S. B.**

Clinical manifestations and diagnosis of acute myeloid leukemia in a patient with a medical history of pulmonary tuberculosis (a case report)

# Прогноз гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST залежно від особливостей інтракоронарних тромбів

Д. І. Беш \*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

**Ключові слова:**

гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, інтракоронарні тромби, морфологічна структура, прогнозування перебігу.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 590-596

**\*E-mail:**[beshd@hotmail.com](mailto:beshd@hotmail.com)

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) – складна медико-соціальна проблема. Дуже важлива стратифікація ризику пацієнтів із цією патологією. Факторами, які можуть суттєво її поліпшити, є морфологічні особливості інтракоронарних тромбів, що спричинили STEMI.

**Мета роботи** – вивчити прогноз STEMI залежно від морфологічної структури інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбаспірації, як одного з елементів первинного черезшкірного коронарного втручання.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 97 пацієнтів зі STEMI, в яких вивчали структуру інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбаспірації.

Визначили вплив різної структури тромбів на ризик розвитку комбінованої кінцевої точки дослідження, що включала смерть, інфаркт міокарда, реваскуляризацію, виникнення чи погіршення симптомів стенокардії. Тривалість спостереження – 24 місяці.

**Результати.** Виявили такі морфологічні особливості інтракоронарних тромбів: старі тромби – 48,45 % випадків, їхня пошарова структура – 60,82 %, наявність мікроканалів – 39,18 %, периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами – 54,54 %. За макроскопічними характеристиками червоними були 49,48 % тромбів, змішаними – 43,30 %, білими – 7,22 %.

Через 24 місяці після первинного черезшкірного коронарного втручання вірогідні кореляційні зв'язки виявили тільки з макроскопічними ознаками інтракоронарних тромбів: з білими ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,05$ ) та червоними ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ) – негативні зв'язки, зі змішаними ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) – позитивні.

Методом логістичної регресії визначили чинники, що у разі поєднаної дії впливають на ризик розвитку одного з елементів комбінованої кінцевої точки: старі тромби (V1), наявність мікроканалів (V2), периферична інфільтрація лейкоцитами (V3), макроскопічно змішані тромби (V4). Формула для обрахування виявлення вірогідності впливу обраних чинників на виникнення комбінованої кінцевої точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60.$$

Модель вірогідна ( $p < 0,0001$ ) з чутливістю 83,33 % та специфічністю 88,24 %.

**Висновки.** Інтракоронарні тромби, що спричиняють STEMI, суттєво відрізняються, незважаючи на подібні клінічну картину та тривалість захворювання. Їхні морфологічні характеристики пов'язані з прогнозом пацієнтів. Їх можна використовувати для побудови вірогідної шкали ризику, яка є реальною для застосування у клінічній практиці.

**Key words:**

acute myocardial infarction, intracoronary thrombus, morphological structure, course prediction.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 590-596

## Prognosis of acute ST-elevation myocardial infarction depending on the morphological features of intracoronary thrombi

D. I. Besh

Risk stratification among patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is very important. Morphological features of intracoronary thrombus significantly influence the prognosis.

**Aim.** To estimate the prognosis after STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) depending on the morphological structure of intracoronary thrombi obtained during manual thromboaspiration.

**Materials and methods.** Totally 97 patients with STEMI who underwent primary PCI were included into the study. Morphological structure of intracoronary thrombi obtained by manual thromboaspiration was evaluated in all participants. Further, the different structure of thrombi influence on the risk of developing a composite endpoint was determined, which represented a death, myocardial infarction, revascularization, and angina symptoms onset or worsening. The duration of follow-up was 24 months.

**Results.** In 24 months after primary PCI, the occurrence of the endpoint correlated significantly only with macroscopic signs of intracoronary clots, negatively – with white ( $r = -0.21$ ,  $P = 0.05$ ) and red thrombi ( $r = -0.30$ ,  $P < 0.01$ ), and positively – with mixed thrombi ( $r = 0.41$ ,  $P < 0.001$ ).

Using the logistic regression, the factors were revealed which in a case of combined action, may increase the risk of the combined endpoint: old blood clots (V1), the presence of microchannels (V2), peripheral leukocyte infiltration (V3), and gross mixed thrombi (V4). The following model was developed for calculating the probability of these factors influence on the occurrence of cardiovascular events included into the endpoint:

$$Z = 2.37 \times V1 + 2.21 \times V2 + 1.69 \times V3 + 3.24 \times V4 - 5.60.$$

The model is reliable ( $P < 0.0001$ ) with a sensitivity of 83.33 % and a specificity of 88.24 %.

**Conclusions.** Despite the similar clinical manifestations and duration of the disease, intracoronary thrombi that cause STEMI differ significantly. Their morphological characteristics were related to the prognosis. These characteristics may be used for construction of a reliable risk scale that is suitable for clinical practice.

## Прогноз острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от особенностей интракоронарных тромбов

Д. И. Беш

Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI) – значительная медико-социальная проблема. Очень важна стратификация риска пациентов с данной патологией. Факторы, которые могут существенно ее улучшить, – морфологические особенности интракоронарных тромбов, ставшие причиной STEMI.

**Цель работы** – изучить прогноз STEMI в зависимости от морфологической структуры интракоронарных тромбов, полученных при проведении мануальной тромбаспирации, как одного из элементов первичного чрескожного коронарного вмешательства.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 97 пациентов со STEMI, у которых изучали структуру интракоронарных тромбов. Определяли влияние различной структуры тромбов на риск развития комбинированной конечной точки исследования: смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризацию, возникновение или ухудшение симптомов стенокардии. Длительность наблюдения – 24 месяца.

**Результаты.** Обнаружили такие морфологические особенности интракоронарных тромбов: старые тромбы – 48,45 % случаев, их послойная структура – 60,82 %, наличие микроканалов – 39,18 %, периферической инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами – 54,54 %. По макроскопическим характеристикам красными были 49,48 % тромбов, смешанными – 43,30 %, белыми – 7,22 %. Через 24 месяца после первичного чрескожного коронарного вмешательства достоверные корреляционные связи обнаружили лишь с макроскопическими признаками интракоронарных тромбов: с белыми ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,05$ ) и красными ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ) – отрицательные связи, со смешанными ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) – положительные. Используя метод логистической регрессии, выделили факторы, которые в случае сочетанного действия влияют на риск развития одного из элементов комбинированной конечной точки: старые тромбы (V1), наличие микроканалов (V2), периферическая инфильтрация лейкоцитами (V3), макроскопически смешанные тромбы (V4). Формула для расчета определения достоверности влияния избранных факторов на возникновение комбинированной конечной точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60.$$

Модель достоверна ( $p < 0,0001$ ) с чувствительностью 83,33 % и специфичностью 88,24 %.

**Выводы.** Интракоронарные тромбы, вызывающие STEMI, существенно отличаются, несмотря на похожие клиническую картину и продолжительность заболевания. Их морфологические характеристики связаны с прогнозом пациентов. Они могут быть использованы для построения достоверной шкалы риска, которая реальна для использования в клинической практике.

### Ключевые слова:

острый инфаркт миокарда, интракоронарные тромбы, морфологическая структура, прогнозирование течения.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 590-596

У Європі на ішемічну хворобу серця припадає майже 1,8 млн смертей на рік, що становить близько 20 % загальної структури смертності. Хоча варіативність за цим показником у різних країнах чимала [1]. Найнебезпечнішим щодо прогнозу захворюванням, що входить до ішемічної хвороби серця, є гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI). За даними найдетальнішого в Європі Шведського реєстру, його частота в 2015 р. у цій країні становила 58 на 100 000 населення. За даними інших країн нашого континенту, цей показник коливається в межах 43–144 на 100 000 населення [2]. Відомості вітчизняної статистики показали частоту STEMI у 2016 р. – 113,6 пацієнта на 100 000 населення. На жаль, протягом останніх років в Україні немає тенденції до зниження цих показників [3]. Хоча в більшості розвинутих країн світу в останні роки захворюваність на цю патологію суттєво знизилася [4].

Протягом останніх років одним з основних елементів лікування STEMI єчасне первинне чресшкірне коронарне втручання на інфарктзалежній коронарній артерії. Це сприяє відновленню кровотоку та суттєвому покращенню прогнозу [2]. Але на результат цієї процедури може мати вплив феномен «no-reflow», що пов'язують з емболізацією частками тромбу мікроциркуляторного русла [15]. За даними Українського реєстру чресшкірних коронарних втручань, в областях із найкращим охопленням пацієнтів реперфузійною допомогою при STEMI смертність знизилася з 14,2 % у 2015 до 11,6 % у 2017 р. Отже, в 2017 р. було врятовано на 420 життів більше, ніж у 2015 р.; це дало змогу досягти загального зниження смертності від цієї патології у країні з 13,2 %

у 2016 р. до 12,5 % у 2017 р. [5]. Проте названі показники залишаються доволі високими.

Зважаючи на серйозність проблеми, особливого значення набуває стратифікація ризику пацієнтів зі STEMI. Для цього необхідне детальне вивчення факторів, що можуть суттєво впливати на перебіг і прогноз захворювання після первинного чресшкірного коронарного втручання. Одним із напрямів сучасних досліджень є вивчення особливостей інтракоронарних тромбів, що зумовлюють безпосереднє виникнення оклюзії коронарної артерії, яка проявляється STEMI [6]. Єдиним методом прижиттєвого вивчення їхньої структури в людей є морфологічний аналіз матеріалу, що отримали під час мануальної тромбаспирації (один із можливих елементів первинного чресшкірного коронарного втручання), та катанестичне спостереження. Є низка досліджень, в яких вивчали вплив певних характеристик інтракоронарних тромбів, отриманих з інфарктзалежної коронарної артерії, на прогноз пацієнтів зі STEMI [6–9]. Але результати неоднозначні. Наявні відомості фахової літератури і практичний досвід не показали спроб формування достовірної шкали ризику, яку можна було б застосовувати у практичній медицині.

### Мета роботи

Вивчити прогноз гострого інфаркту міокарда з підвищенням сегмента ST залежно від морфологічної структури інтракоронарних тромбів, що отримані при проведенні мануальної тромбаспирації, як одного з елементів первинного чресшкірного коронарного втручання.



## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі трьох лікувальних установ: Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» (м. Київ), КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Львів), КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр». Коронарографію виконали на ангиографах Siemens AXIOM Artis (Siemens, ФРН) або Toshiba Infinix CCI (Toshiba, Японія).

У дослідження залучили 100 пацієнтів (22 % – жінки, 78 % – чоловіки) віком  $57,81 \pm 10,26$  року з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким у перші 12 годин (в середньому  $7,00 [4,75; 10,00]$ ) від початку симптомів виконали первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ) із застосуванням мануальної тромбоспірації, яку здійснили на підставі рішення лікаря, який виконував процедуру. В кожного пацієнта на початковій коронарографії наявний видимий масивний тромбоз або оклюзія інфарктзалежної коронарної артерії.

Достатній для гістологічного дослідження аспіраційний матеріал отримали в 97 пацієнтів, яких і залучили у спостереження. Усі вони надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Інтракоронарні тромби аналізували макроскопічно та поділили на 3 групи: білі, червоні та змішані. Надалі їх фіксували в нейтральному розчині формаліну, потім заливали смолою, забарвлювали за стандартною методикою гематоксилін-еозин, а також за методикою «оранжевий-червоний-блакитний» (методика Зербіно–Лукасевич). Остання дає змогу за забарвленням оцінити вік фібрину. Якщо фібрин набуває червоного або рожевого кольору, то від його формування минуло менше ніж 24 години. Фібрин синього або фіолетового кольору свідчить про його виникнення більш ніж за добу до фіксації. Старим вважали тромб, коли частка такого фібрину становила понад 30 %.

Для аналізу взаємозв'язку між морфологічними характеристиками інтракоронарних тромбів і прогнозом пацієнтів за певними характеристиками тромби поділили на групи:

- за віком тромбу: старий чи свіжий (відповідно до забарвлення за методикою Зербіно–Лукасевич);
- за структурою тромбу (наявність пошарової структури чи її відсутність);
- за наявністю мікроканалів;
- за наявністю периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами (із нейтрофільною інфільтрацією чи без неї на периферії тромбу).

Прогноз пацієнтів визначали за частотою досягнення комбінованої кінцевої точки дослідження, що включала смерть, інфаркт міокарда, ревааскуляризацію (методами черезшкірного коронарного втручання або аорто-коронарного шунтування) та виникнення чи погіршення симптомів стенокардії. Прогноз визначали через 6, 12 і 24 місяців після первинного черезшкірного коронарного втручання з мануальною тромбоспірацією.

Для формування бази даних та обрахунку результатів використовували електронні таблиці LibreOffice Calc v.5.2.2.2. Статистичний аналіз результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою програми RStudio (RStudio, Inc.). Розрахунки логістичної регресії виконали в цій самій програмі. Результати наведені як

середні величини та їхні стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ) у випадку гаусівського розподілу; медіани, 25 та 75 перцентилів –  $Me [25 \% ; 75 \%]$  – у випадку негаусівського розподілу. Кореляційний аналіз здійснили методом Спірмена. Для визначення чинників, які у разі поєднаної дії мають вірогідний вплив на ознаку, застосували покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Коефіцієнти моделі аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат (Chi-square) та похідного значення  $p$  із рівнем вірогідності  $p < 0,05$ . Для оцінювання рівня правдоподібності моделі виконали аналіз псевдо  $R$ -квадрату Наджелькеркеса (pseudo  $R$ -square Nagelkerkes) – аналог  $R$ -квадрату для лінійної регресії. Для обрахунку ймовірності виникнення ознаки спочатку визначали коефіцієнт регресії за формулою:

$$Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

де  $\beta_0$  – константа рівняння логістичної регресії,  $\beta_1$  – коефіцієнт бета кожного фактора,  $X_1$  – значення конкретного показника.

Після цього визначали показник ймовірності виникнення ознаки –  $P$ , підставивши значення  $Z$  у формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100 \%,$$

де  $e$  – основа натурального логарифму ( $\approx 2,718$ ).

Отримане в результаті цього рівняння значення  $P$  коливається в межах між 0 % та 100 %, де 0 % – подія неможлива, 100 % – подія відбувається завжди. Для вибору оптимального порогу ухвалення рішення проаналізували зміни зпрогнозованих і реальних значень моделі при різних значеннях порогу за допомогою функції `optim.thresh` пакету `SDMTools` програмного забезпечення `RStudio v.1.1.442`. На підставі запропонованих значень порогу, оптимальних для конкретного рівняння, зі сукупності різних варіантів обирали те значення, при якому отримували кращий баланс між чутливістю та специфічністю, а також максимальне значення AUC (площі під ROC кривою).

## Результати

Аналіз вихідних характеристик наведений у таблиці 1. Серед 97 пацієнтів, в яких вдалось отримати достатній для аналізу тромботичний матеріал, 82,47 % чоловіків. Аналіз факторів ризику показав, що частота супутніх захворювань становила: цукровий діабет – 21,65 % пацієнтів, артеріальна гіпертензія – 57,73 %, ожиріння – 41,24 % пацієнтів, хронічні захворювання нирок – 20,62 %. У 32,99 % хворих виявлена дисліпідемія. Більшість пацієнтів (56,70%) курили. Детальне вивчення професійного анамнезу пацієнтів показало: у 51,55 % учасників групи дослідження наявний контакт із ксенобіотиками на робочому місці. Кардіогенний шок під час госпіталізації діагностували в 11,34 % пацієнтів. Аналіз результатів коронарографії показав, що у 42,27 % пацієнтів інфарктзалежною була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії. Атеросклеротичне ураження понад однієї коронарної артерії виявили в 40,21 % хворих. Оцінювання кровотоку та стану мікроциркуляторного русла показало

повну відсутність кровотоку (TIMI 0) у 82,47 % випадків, відсутність ознак перфузії мікроциркуляторного русла (MBG 0) у 88,66 %.

Частота виявлення кожної з названих характеристик інтракоронарних тромбів наведена в *таблиці 2*. Попередньо визначеним критеріям старого тромбу відповідали зразки, отримані в 48,45 % пацієнтів, інші – свіжі. Пошарова структура інтракоронарного тромбу виявлена в 60,82 % випадків. Мікроканали ідентифікували в понад третині випадків (39,18 %). Периферичну інфільтрацію нейтрофільними лейкоцитами, так званий «лейкоцитарний вал», вдалося виявити в понад половини зразків (54,64 %). Отримані при аспірації тромби різнилися також за макроскопічними характеристиками. Найчастіше виявляли червоні тромби – 49,48 %, дещо рідше змішані – 43,30 %, білі тромби – в 7,22 % пацієнтів.

Протягом спостереження не вдалось отримати інформацію про 8 (8,25 %) пацієнтів, які залучені в дослідження. У *таблиці 3* наведена інформація про частоту виникнення комбінованої кінцевої точки, а також кожного з її елементів окремо, на 6, 12 та 24 місяці після первинного черезшкірного коронарного втручання.

Вивчення взаємозв'язку між ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки через 6 місяців після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації дало змогу виявити його негативну кореляцію з такими характеристиками інтракоронарних тромбів: старі за віком ( $r = -0,06$ ,  $p = 0,55$ ), пошарова структура розташування формених елементів і фібрину ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,47$ ), макроскопічно білі ( $r = -0,12$ ,  $p = 0,26$ ) або червоні ( $r = -0,07$ ,  $p = 0,49$ ). Встановлена позитивна кореляція ризику розвитку комбінованої кінцевої точки з наявністю мікроканалів ( $r = 0,07$ ,  $p = 0,53$ ) та периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами ( $r = 0,03$ ,  $p = 0,75$ ), а також макроскопічно змішаним тромбом ( $r = 0,14$ ,  $p = 0,20$ ). Але жоден із цих кореляційних зв'язків не досягав рівня статистичної значущості.

Інші результати аналізу отримані через 12 місяців після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації. Визначили 2 показники, що мали вірогідну позитивну кореляцію з ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки: наявність мікроканалів в інтракоронарних тромбах ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ) та макроскопічні ознаки змішаного тромбу ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,01$ ). Старі тромби – ще один показник, який мав позитивну кореляцію, але вона не була статистично значущою ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,26$ ). Інші показники мали недостовірну негативну кореляцію: пошарова структура розташування формених елементів та фібрину ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,17$ ), периферична інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,48$ ), а також колір тромбів (макроскопічно білі ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,13$ ), червоні ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,09$ )).

На момент завершення спостереження, через 24 місяці після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації, результати кореляційного аналізу також відрізнялися від попередніх. Утрачено вірогідність у позитивній кореляції між наявністю мікроканалів в інтракоронарному тромбі та комбінованою кінцевою точкою ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,13$ ). Ще дві мікроскопічні характеристики тромбів показали несуттєву позитивну кореляцію з ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки: старий

**Таблиця 1.** Вихідні характеристики пацієнтів

| Характеристики  | Абсолютні значення | %     |
|---|--------------------|-------|
| Чоловіча стать  | 80                 | 82,47 |
| Цукровий діабет   | 21                 | 21,65 |
| Артеріальна гіпертензія   | 56                 | 57,73 |
| Ожиріння  | 40                 | 41,24 |
| Дисліпідемія  | 32                 | 32,99 |
| Хронічне захворювання нирок   | 20                 | 20,62 |
| Куріння   | 55                 | 56,70 |
| Професійний контакт з ксенобіотиками                                | 50                 | 51,55 |
| Кардіогенний шок  | 11                 | 11,34 |
| Дво- або трисудинне ураження  | 39                 | 40,21 |
| TIMI 0 перед ПЧКВ   | 80                 | 82,47 |
| MBG 0 перед ПЧКВ  | 86                 | 88,66 |
| Інфарктзалежна передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії | 41                 | 42,27 |

**Таблиця 2.** Частота виявлення різних морфологічних особливостей будови інтракоронарного тромбу

| Ознаки   | Абсолютні значення | %     |
|--|--------------------|-------|
| Старі тромби   | 47                 | 48,45 |
| Тромби з пошаровою структурою                                  | 59                 | 60,82 |
| Тромби з мікроканалами   | 38                 | 39,18 |
| Тромби з периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами | 53                 | 54,64 |
| Білі тромби  | 7                  | 7,22  |
| Червоні тромби   | 48                 | 49,48 |
| Змішані тромби   | 42                 | 43,30 |

**Таблиця 3.** Частоти виникнення комбінованої кінцевої точки та кожного з її елементів окремо

| Характеристики                                 | 6 місяців |       | 12 місяців |       | 24 місяці |       |
|--|-----------|-------|------------|-------|-----------|-------|
|  | абс.      | %     | абс.       | %     | абс.      | %     |
| Смерть   | 4         | 4,49  | 6          | 6,74  | 8         | 8,99  |
| Реваскуляризація                               | 4         | 4,49  | 5          | 5,62  | 7         | 7,87  |
| Інфаркт міокарда                               | 1         | 1,12  | 2          | 2,25  | 3         | 3,37  |
| Виникнення чи погіршення симптомів стенокардії | 6         | 6,74  | 11         | 12,36 | 16        | 17,98 |
| Комбінована кінцева точка                      | 15        | 16,85 | 24         | 26,97 | 34        | 38,20 |

вік тромбів ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,24$ ) та їхня периферична інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ( $r = 0,01$ ,  $p = 0,96$ ). Лише одна гістологічна ознака – пошарова структура тромбу – мала вірогідну негативну кореляцію з елементом прогнозу, який дослідили ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,43$ ). Усі макроскопічні ознаки інтракоронарних тромбів показали вірогідну кореляцію з розвитком комбінованої кінцевої точки. Зокрема, за кольором тромбів встановлена негативна кореляція з білими ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,05$ ) та червоними ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ), позитивна – зі змішаними ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) тромбами.

Із сукупності факторів, що досліджені під час роботи за методом логістичної регресії, визначили 4 чинники, які у разі поєднаної дії впливають на ризик розвитку певних варіантів комбінованої кінцевої точки. Результати регресійного аналізу наведені в *таблиці 4*.

Модель є вірогідною ( $p < 0,0001$ ) при значенні  $\chi^2 = 69,87$ . Псевдо R-квадрат Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) становить 0,70, тобто наша мо-

**Таблиця 4.** Результати регресійного аналізу щодо ризику виникнення комбінованої кінцевої точки через 24 місяці за методом логістичної регресії

| Фактори                                      | Умовне позначення | Коефіцієнти регресії ( $\beta_i$ ) |
|--|-------------------|------------------------------------|
| Старі тромби                                 | V1                | 2,37                               |
| Наявність мікроканалів                       | V2                | 2,21                               |
| Периферична інфільтрація тромбів лейкоцитами | V3                | 1,69                               |
| Макроскопічно змішані тромби                 | V4                | 3,24                               |
| Константа ( $\beta_0$ )                      |                   | -5,60                              |

дель на 70 % відповідає гіпотетичній ідеальній моделі, яка могла б пояснити виникнення комбінованої кінцевої точки.

Оптимальний поріг для ухвалення рішення – значення ризику 34 %. Тобто у разі показника ризику розвитку комбінованої кінцевої точки до 34 % ситуацію слід трактувати як відсутність ризику, а якщо показник становить більше ніж 34 %, можна говорити про ризик її розвитку. Таке порогове значення дає змогу отримати найкращі показники точності моделі: відсоток правильно прогнозованих позитивних випадків (чутливість) становитиме 83,33 %, негативних (специфічність) – 88,24 %, AUC (area under ROC curve) = 0,93.

Формула для обрахування вірогідності впливу чинників на виникнення комбінованої кінцевої точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60$$

**Клінічний випадок.** Пацієнт Ш., 59 років, надійшов у кардіологічне відділення для хворих з інфарктом міокарда зі скаргами на ангінозні болі за грудиною у спокої, що тривали майже 8 годин. До цього подібних скарг протягом життя не мав.

У чоловіка визначили фактори ризику ішемічної хвороби серця: артеріальна гіпертензія понад 10 років, куріння понад 45 років, дисліпідемія, професійний контакт із ксенобіотиками. На ЕКГ під час надходження в стаціонар – підйом сегмента ST у відведеннях II, III, AVF із реципрокними змінами в I та AVL. Пацієнта направили у відділення інтервенційної радіології для виконання первинного черезшкірного коронарного втручання. На коронарографії виявили тотальну оклюзію домінантної правої коронарної артерії в проксимальному сегменті, кровотік ступеня TIMI 0 та відсутність ознак перфузії міокарда (MBG 0). Інші коронарні артерії – без гемодинамічно значущих стенозів. Пацієнту здійснили успішну мануальну тромбоаспірацію зі стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії. Після втручання отримали кровотік TIMI 3, але перфузія міокарда була на рівні MBG 1. Тромб, який отримали під час аспірації, мав такі характеристики: старий з мікроканалами, без ознак периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами, макроскопічно – змішаний. Підставивши дані в формулу регресійної моделі, отримуємо:

$$Z = 2,37 \times 1 + 2,21 \times 1 + 1,69 \times 0 + 3,24 \times 1 - 5,60 = 2,22$$

Обрахувавши шанс розвитку комбінованої кінцевої точки, отримуємо:

$$P(z) = (1/1 + e^{-2,22}) \times 100 \% = 90,20 \%$$

Отже, ймовірність розвитку одного з елементів комбінованої кінцевої точки становить 90,20 %, що є більшим за порогове значення. Спостереження показали: цей пацієнт помер через 8 місяців після первинного черезшкірного коронарного втручання.

## Обговорення

Результати дослідження показали суттєву відмінність за морфологічною структурою інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбоаспірації давністю до 12 годин у пацієнтів зі STEMI. Аналіз морфології тромбів важливий, оскільки склад і будова тромбу показують патогенез тромботичного процесу. Протягом дослідження показано, що особливості морфологічної структури тромбів можуть визначити відмінність доклінічного і раннього клінічного перебігу STEMI у різних пацієнтів. Така думка наведена і в низці інших досліджень, які присвячені вивченню порушеного питання [6–9].

Однією з характеристик, що, за результатами нашого дослідження, відіграє роль у предикції прогнозу пацієнтів, є вік тромбу. Старим вважали тромб, забарвлений за Зербіно–Лукаевич, із високим вмістом старого фібрину. Таких у групі дослідження 47 (48,45 %) осіб. Хоча ця характеристика самостійно не корелювала з прогнозом, але мала на нього поєднаний вплив разом з іншими чинниками. У низці інших досліджень використовували непрямі ознаки віку тромбу. Свіжими (до 1 доби) вважали тромби з поширеною структурою фібрину та інтактних клітин крові (тромбоцитів, еритроцитів і прозапальних клітин), старими (понад 1 день) вважали тромб, якому була притаманна одна з ознак: гомогенізація структурних елементів, коліквацийний некроз і каріорексис гранулоцитів, проростання гладком'язових клітин з чи без депозитів свіжої сполучної тканини або проростання в тромб мікроканалів [6,9,10,12]. В інших дослідженнях розрізняли дві групи старих тромбів: літичні (1–5 діб) та організовані (понад 5 діб) [8,11].

На особливу увагу заслуговує дослідження, виконане X. Li et al., яке включало 870 пацієнтів. Під час мультиваріантного аналізу автори, враховуючи інші можливі предиктори прогнозу, виявили: старі тромби вірогідно пов'язані з більшою смертністю пацієнтів (BP 1,9; 95 % довірчий інтервал 1,08–3,32;  $p = 0,03$ ) [6]. Подібний результат отримали і в дослідженні, в якому виконали аналіз тромбів від 305 пацієнтів зі STEMI. Під час мультиваріантного аналізу з'ясували: наявність старих тромбів – незалежний предиктор виникнення значущих серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження (відносний ризик 3,03; 95 % довірчий інтервал 1,122–9,522) [9]. За результатами цього дослідження, вік тромбу не залежав від часу з моменту виникнення симптомів до початку ревазуляризації [11].

Однак не в усіх дослідженнях вік тромбу був предиктором прогнозу. Так, аналізуючи дані, що отримані від 142 пацієнтів зі STEMI, з'ясували: він не мав суттєвого зв'язку з прогнозом. Єдиною ознакою тромбу, яка пов'язана з виникненням великих серцевих подій, була наявність у ньому компонентів атеросклеротичної бляшки ( $p = 0,03$ ) [10].

Ще дві характеристики, які в нашому дослідженні доповнили й уточнили стратифікацію ризику, були по-



шарова структура та наявність мікроканалів у тромбах. Ці характеристики тромбів у названих дослідженнях включені як критерії віку тромбу. За нашими даними, вони мають суттєву самостійну роль. Необхідно відзначити: якщо наявність мікроканалів, за нашими даними, завжди пов'язана зі старими тромбами, то поширену структуру доволі часто мають тромби, вік фібрину в яких становить понад 1 добу.

Лейкоцитарна інфільтрація в інтракоронарному тромбі визначена доволі давно [13,14]. Як і в нашому спостереженні, в низці досліджень вказували на роль цього показника у стратифікації ризику пацієнтів зі STEMI. Так, J. L. Szafer et al. на підставі структурного аналізу аспіраційного матеріалу, який отримали від 160 пацієнтів, виявили негативний вплив лейкоцитарної інфільтрації тромбів на прогноз хворих [16]. Це можна пояснити тим, що у тромбі лейкоцити виконують не стільки прозапальну функцію, скільки є джерелом формування позаклітинних пасток, і останні можуть утворюватися нейтрофілами, макрофагами, ліністими клітинами та еозинофілами. Нейтрофільні пастки зазвичай стимулюють формування тромбу в місці розриву атеросклеротичної бляшки, формуючи каркас для депонування фібрину. Макрофаги залучаються на пізніших етапах і, ймовірно, спричиняють організацію тромбу [17]. У дослідженні A. Mangold et al. проаналізовані тромби від 111 пацієнтів зі STEMI. Автори виявили, що наявність нейтрофільних пасток у тромбі пов'язана зі збільшенням зони некрозу та погіршенням резолюції сегмента ST [18].

Макроскопічні характеристики тромбу – доволі важливі й відносно прості для оцінювання предикторів прогнозу. Вони показують загальні особливості будови тромбу. За результатами наших досліджень, саме макроскопічні характеристики тромбів вірогідно корелювали з ризиком виникнення кінцевої точки. Аналогічними є результати дослідження, яке здійснили Y. Yang et al. Автори проаналізували 137 пацієнтів зі STEMI, частота великих серцево-судинних подій на стаціонарному етапі лікування під час мультиваріантного регресійного аналізу вірогідно вища за наявності червоних тромбів (відносний ризик 1,353; 95 % довірчий інтервал 1,003–1,826;  $p = 0,048$ ) [7]. Такі дані можна пояснити потенційно більшою схильністю червоних тромбів до дистальної емболізації та розвитку надалі феномена «по-reflow».

Найважливіший результат нашого дослідження – отримання математичної моделі, що дає змогу оцінити ризик розвитку негативних подій на підставі аналізу інтракоронарних тромбів. Вдалося виявити тільки одну публікацію, в якій описана шкала прогнозування STEMI, враховуючи морфологічні особливості тромбів. Єдиний фактор, який, згідно з цією моделлю, вірогідно впливав на прогноз, – вік тромбів. Інші фактори впливу, що увійшли до цієї шкали, – показники біохімічного аналізу крові [6].

## Висновки

1. Інтракоронарні тромби, що спричиняють STEMI, суттєво відрізняються, незважаючи на подібну клінічну картину та тривалість захворювання. Їхні морфологічні характеристики пов'язані з прогнозом пацієнтів.

2. Вони можуть бути використані для побудови вірогідної шкали ризику, яка є реальною для використання у клінічній практиці.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідне поглиблене вивчення впливу будови інтракоронарних тромбів та побудова шкали, що включила б і клінічні, лабораторні, інструментальні показники.

## Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ 0116U004512).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2020

## Відомості про автора:

Беш Д. І., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-8982-7578](https://orcid.org/0000-0002-8982-7578)

## Information about author:

Besh D. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Беш Д. И., канд. мед. наук, доцент каф. семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

## Список літератури

- [1] Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 42. P. 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 2. P. 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [3] Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру Clarify / М. І. Лутай та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Т. 25. № 4. С. 19-30. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930>
- [4] Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131. Issue 4. P. e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>
- [5] Соколов М. Ю. Реєстр перкутанних коронарних втручань: розширений порівняльний аналіз результатів 2016 і 2017 року. Від реперфузійного парадоксу до зниження летальності. *Серце і судини*. 2018. № 3. С. 9-27. <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9>
- [6] Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction / X. Li et al. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 46. Issue 6. P. 501-510. <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
- [7] Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes / Y. Yang et al. *Journal of International Medical Research*. 2016. Vol. 44. Issue 6. P. 1514-1523. <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
- [8] Granulocytes in coronary thrombus evolution after myocardial infarction – time-dependent changes in expression of matrix metalloproteinases / X. Li et al. *Cardiovascular Pathology*. 2016. Vol. 25. Issue 1. P. 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.09.007>

- [9] Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction / K. Nishihira et al. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 268. P. 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
- [10] Immunohistological Analysis of Intracoronary Thrombus Aspirate in STEMI Patients: Clinical Implications of Pathological Findings / A. Blasco et al. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2017. Vol. 70. Issue 3. P. 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.006>
- [11] Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction / W. W. Fuijkschot et al. *Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 69. Issue 1. P. 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
- [12] The role of diabetes mellitus in the composition of coronary thrombi in patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / J. C. Sebben et al. *American Heart Journal*. 2016. Vol. 172. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.003>
- [13] Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction / I. Ramaiola et al. *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 16. P. 965-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv356>
- [14] Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium / J. Riegger et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 19. P. 1538-1549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>
- [15] Lim S. Y. No-Reflow Phenomenon by Intracoronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Medical Journal*. 2016. Vol. 52. Issue 1. P. 38-44. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.38>
- [16] Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology / J. L. Szarfer et al. *Medicina*. 2017. Vol. 77. Issue 5. P. 358-364.
- [17] Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis / K. R. Pertiwi et al. *The Journal of Pathology*. 2019. Vol. 247. Issue 4. P. 505-512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>
- [18] Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size / A. Mangold et al. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. Issue 7. P. 1182-1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>

## References

- [1] Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucchiarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., & ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [3] Luty, M. I., Parkhomenko, O. M., Lysenko, G. F., Golikova, I. P., Greenlaw, N., Ferrari, R., Ford, I., Fox, K. M., Tardif, J.-C., Tendera, M., Steg, Ph. G., & Young, R. (2018). Patsient zi stabilnoiu ishemichnoiu khvoroboiu sertsia v Ukraini ta Yevropi: rezultaty 5-richnoho reiestru Clarify [Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 25(4), 19-30. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930> [in Ukrainian].
- [4] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Matchar, D. B., McGuire, D. K., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2015). Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>
- [5] Sokolov, M. Yu. (2018). Reiestr perkatannykh koronarnykh vtruchan : rozshyrenyi porivniálny analiz rezultativ 2016 i 2017 roku. Vid reperfuziinoho paradoksu do znyzhennia letalnosti [Register of percutaneous coronary interventions: expanded comparative analysis of results of 2016 and 2017. From reperfusion paradox to decrease of mortality]. *Sertse i sudyny*, (3), 9-27. <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9> [in Ukrainian].
- [6] Li, X., Kramer, M. C., Damman, P., van der Wal, A. C., Grundeken, M. J., van Straalen, J. P., Koch, K. T., Henriques, J. P., Baan, J. Jr, Vis, M. M., Plek, J. J., Fischer, J. C., Tijssen, J. G., & de Winter, R. J. (2016). Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*, 46(6), 501-510. <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
- [7] Yang, Y., Li, J., Xu, W., Dong, S., Yu, H., Song, H., & Chu, Y. (2016). Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes. *Journal of International Medical Research*, 44(6), 1514-1523. <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
- [8] Li, X., de Boer, O. J., Ploegmaker, H., Teeling, P., Daemen, M. J., de Winter, R. J., & van der Wal, A. C. (2016). Granulocytes in coronary thrombus evolution after myocardial infarction – time-dependent changes in expression of matrix metalloproteinases. *Cardiovascular Pathology*, 25(1), 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.09.007>
- [9] Nishihira, K., Shibata, Y., Yamashita, A., Kuriyama, N., & Asada, Y. (2018). Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 268, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
- [10] Blasco, A., Bellas, C., Goicolea, L., Muñoz, A., Abreira, V., Royuela, A., Mingo, S., Oteo, J. F., García-Touchard, A., & Goicolea, F. J. (2017). Immunohistological Analysis of Intracoronary Thrombus Aspirate in STEMI Patients: Clinical Implications of Pathological Findings. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*, 70(3), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.006>
- [11] Fuijkschot, W. W., Groothuizen, W. E., Appelman, Y., Radonic, T., van Royen, N., van Leeuwen, M. A., Krijnen, P. A., van der Wal, A. C., Smulders, Y. M., & Niessen, H. W. (2017). Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology*, 69(1), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
- [12] Sebben, J. C., Pinto Ribeiro, D. R., Lopes, R. D., de Winter, R., Harskamp, R., Cambuzzi, E., Schmidt, M. M., Martinelli, E. S., Gottschalk, C. A., & Quadros, A. S. (2016). The role of diabetes mellitus in the composition of coronary thrombi in patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*, 172, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.003>
- [13] Ramaiola, I., Padró, T., Peña, E., Juan-Babot, O., Cubedo, J., Martín-Yuste, V., Sabate, M., & Badimon, L. (2015). Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 36(16), 965-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv356>
- [14] Riegger, J., Byrne, R. A., Joner, M., Chandraratne, S., Gershlick, A. H., Ten Berg, J. M., Adriaenssens, T., Guagliumi, G., Godschalk, T. C., Neumann, F. J., Trenk, D., Feldman, L. J., Steg, P. G., Desmet, W., Alfonso, F., Goodall, A. H., Wojdyla, R., Dudek, D., Philippi, V., Opinaldo, S., ... Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. (2016). Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *European Heart Journal*, 37(19), 1538-1549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>
- [15] Lim, S. Y. (2016). No-Reflow Phenomenon by Intracoronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Medical Journal*, 52(1), 38-44. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.38>
- [16] Szarfer, J. L., García-Escudero, A., Blanco, F., Albornoz, F., Alonso, A., Zappi, A., Blanco, R., Gigena, G., & Gagliardi, J. (2017). Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology. *Medicina*, 77(5), 358-364.
- [17] Pertiwi, K. R., de Boer, O. J., Mackaaij, C., Pabittei, D. R., de Winter, R. J., Li, X., & van der Wal, A. C. (2019). Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *The Journal of Pathology*, 247(4), 505-512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>
- [18] Mangold, A., Alias, S., Scherz, T., Hofbauer, T., Jakowitsch, J., Panzenböck, A., Simon, D., Laimer, D., Bangert, C., Kammerlander, A., Mascherbauer, J., Winter, M. P., Distelmaier, K., Adlbrecht, C., Preissner, K. T., & Lang, I. M. (2015). Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circulation Research*, 116(7), 1182-1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>

## Клінічні особливості перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією ST у пацієнтів після реперфузійної терапії

С. М. Кисельов<sup>ID</sup>\*<sup>A-F</sup>, Ю. В. Савченко<sup>A,B,C,D</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – встановити клінічні особливості перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією ST у пацієнтів після реперфузійної терапії.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати клініко-інструментального обстеження 100 пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією ST (STEMI) в гострому періоді. Хворих поділили на 3 групи: 1 (n = 46) – пацієнти, яким у гострому періоді інфаркту міокарда (ІМ) здійснили первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) або тромболітичну терапію (ТЛТ) із наступним ПКВ; 2 група (n = 33) – хворі, які отримали ТЛТ; 3 група (n = 21) – особи, які отримали стандартну медикаментозну терапію.

**Результати.** У хворих 1 групи порівняно з 3 групою вірогідно меншими були кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка (ЛШ) (на 5,73 %, p = 0,0471) та індекс маси міокарда ЛШ (на 10,06 %, p = 0,0076). У пацієнтів 1 групи щодо хворих 2 групи вірогідно рідше визначали легеневу гіпертензію (на 17,72 %, p = 0,028), формування зон гіпокінезу (на 26,15 %, p = 0,0293), систолічну дисфункцію ЛШ (на 1,99 %, p = 0,0135); порівняно з 3 групою – рідше формування зон дискінезу ЛШ (на 19,46 %, p = 0,027).

У пацієнтів 2 групи порівняно з хворими інших груп спостерігали тенденцію до переважання частоти виникнення фібриляції шлуночків та екстрасistolічної аритмії. Гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) у групі 2 виникала рідше порівняно з 1 та 3 групами (на 24,34 %, p = 0,0067 та 7,7 %, p = 0,0049 відповідно).

**Висновки.** Реперфузійний синдром (РС) після відновлення коронарного кровотоку (ГЛШН та аритмії) мав транзиторний характер та іноді зумовлював необхідність нетривалої симптоматичної терапії. Частим проявом РС після ТЛТ є екстрасistolічна аритмія, на відміну від РС після ПКВ, де частіше спостерігали ГЛШН (Killip III). У пацієнтів, які не отримали реперфузійну терапію, частіше виявляли порушення систолічної, діастолічної функції міокарда, формування аневризми ЛШ.

Після відновлення коронарного кровотоку за допомогою ПКВ вірогідно рідше спостерігали дилатацію, порушення локальної та глобальної скоротливості лівого шлуночка, вірогідно менші показники післянавантаження лівого шлуночка в порівнянні з ТЛТ.

### Ключові слова:

інфаркт міокарда з елевацією ST, STEMI, перкутанне коронарне втручання, тромболітична терапія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 597-603

### \*E-mail:

[sergkyselov36@gmail.com](mailto:sergkyselov36@gmail.com)

## Clinical features of the acute period of myocardial infarction with ST segment elevation in patients after reperfusion therapy

S. M. Kyselov, Yu. V. Savchenko

**Aim:** to determine the clinical features of the course of myocardial infarction with ST segment elevation in the acute period in patients after reperfusion therapy.

**Materials and methods.** The clinical and instrumental examination data of 100 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in the acute period were analyzed. The patients were divided into 3 groups: group 1 – patients (n = 46) who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) or thrombolytic therapy (TLT) followed by PCI in the acute period of myocardial infarction (MI), group 2 – patients (n = 33) who underwent TLT, group 3 – patients (n = 21) who received standard drug therapy.

**Results.** The left ventricular (LV) end-systolic diameter and LV myocardial mass index were significantly smaller by 5.73 % (P = 0.0471) and 10.06 % (P = 0.0076), respectively, in group 1 patients than in group 3.

Among the group 1 patients, pulmonary hypertension, local hypokinesia and LV systolic dysfunction were significantly less often detected by 17.72 % (P = 0.028), 26.15 % (P = 0.0293) and 1.99 % (P = 0.0135), respectively, compared with group 2, and zones of LV dyskinesia were much less identified by 19.46 % (P = 0.027) than in group 3.

Among the group 2 patients, there was a tendency towards the prevalence of ventricular fibrillation and extrasystolic arrhythmia occurrence. Acute LV failure (ALVF) was less common in group 2 as compared with group 1 and 3, by 24.34 %, P = 0.0067 and 7.7 %, P = 0.0049, respectively.

**Conclusions.** Reperfusion syndrome (RS) after restoration of coronary blood flow, manifested in ALVF and arrhythmias, was transient and sometimes required short-term symptomatic therapy. A common manifestation of RS after TLT was extrasystolic arrhythmia, in contrast to RS after PCI with more common ALVF (Killip III). In patients who did not undergo reperfusion therapy, systolic and diastolic myocardial function violation as well as LV aneurysm formation occurred more frequently.

Restoration of coronary blood flow using PCI had advantages over TLT, such as less pronounced clinical manifestations of systemic inflammation, dilatation, local and global contractility impairment and indicators of LV afterload.

### Key words:

ST-elevation myocardial infarction, STEMI, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 597-603

## Ключевые слова:

инфаркт миокарда с элевацией ST, STEMI, перкутанное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 597-603

## Клинические особенности течения острого периода инфаркта миокарда с элевацией ST у пациентов после реперфузионной терапии

С. М. Киселёв, Ю. В. Савченко

**Цель работы** – установить клинические особенности течения острого периода инфаркта миокарда с элевацией ST у пациентов после реперфузионной терапии.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты клинико-инструментального обследования 100 пациентов с инфарктом миокарда с элевацией ST (STEMI) в остром периоде. Больных поделали на 3 группы: группа 1 – пациенты (n = 46), которым в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) проведено первичное перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ) или тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим ПКВ, группа 2 – больные (n = 33), которые получили ТЛТ, группа 3 – больные (n = 21), получившие стандартную медикаментозную терапию.

**Результаты.** У больных 1 группы по сравнению с пациентами группы 3 достоверно меньше были конечно-систолический размер ЛЖ (на 5,73 %, p = 0,0471) и индекс массы миокарда ЛЖ (на 10,06 %, p = 0,0076). У пациентов 1 группы по сравнению со больными 2 группы достоверно реже диагностировали легочную гипертензию (на 17,72 %, p = 0,028), формирование зон гипокинеза (на 26,15 %, p = 0,0293), систолическую дисфункцию ЛЖ (на 1,99 %, p = 0,0135); по сравнению с группой 3 реже наблюдали формирование зон дискинезии ЛЖ (на 19,46 %, p = 0,027). У пациентов 2 группы отмечена тенденция к преобладанию частоты фибрилляции желудочков и экстрасистолической аритмии. Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) в группе 2 возникала реже (на 24,34 %, p = 0,0067 и на 7,7 %, p = 0,0049 соответственно).

**Выводы.** Реперфузионный синдром (РС) после восстановления коронарного кровотока (ОЛЖН и аритмии) имел преходящий характер и иногда требовал непродолжительной симптоматической терапии. Частое проявление РС после ТЛТ – экстрасистолическая аритмия, в отличие от РС после ПКВ, где чаще наблюдали ОЛЖН (Killip III). У пациентов, которым не проведена реперфузионная терапия, чаще наблюдали нарушение систолической, диастолической функции миокарда, формирования аневризмы ЛЖ. После восстановления коронарного кровотока с помощью ПКВ достоверно реже наблюдали дилатацию, нарушение локальной и глобальной сократимости левого желудочка, достоверно меньшие показатели постнагрузки левого желудочка по сравнению с ТЛТ.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – актуальна проблема у світі [1]. Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) – одна з найскладніших форм ішемічної хвороби серця, що посідає провідне місце серед основних причин летальності в Україні [2].

Середня летальність від гострого інфаркту міокарда (ИМ) у 2018 р. становила 12,4 %, у 2015 р. – 13,9 %. Це означає, що у 2018 р. у стаціонарі вижило на 800 хворих більше, ніж у 2015 р. [3]. Така динаміка – наслідок організації та активного розвитку мережі реперфузійних центрів, у межах яких здійснюють реперфузійну терапію з використанням перкутанних втручань і фібринолітичної терапії [4].

Одним із провідних інвазивних методів лікування пацієнтів із STEMI є первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) [5] – стентування коронарних артерій (КА). За відомостями українського реєстру перкутанних втручань, неухильно зростає кількість пацієнтів, яким виконана реперфузійна терапія з приводу STEMI шляхом ПКВ. За останні роки в Україні майже втричі збільшився показник первинного ПКВ [6]. Аналіз даних свідчить про збільшення у 2018 р. загальної кількості первинних ПКВ, що здійснені пацієнтам із симптомами STEMI, – 10774; це на 103,3 % більше, ніж у 2015 р. (5300) [3].

Екстрені реперфузійні заходи – найефективніша стратегія в лікуванні STEMI. Такий підхід видається найраціональнішим, але не завжди призводить до зменшення об'єму некротизованого міокарда, якнайшвидшого відновлення скорочувальної здатності лівого шлуночка (ЛШ) та одужання пацієнта [7].

Відновлення коронарного кровообігу не виключає просування атеросклеротичного ураження надалі та ускладненого перебігу інфаркту міокарда, що потребує вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання після інвазивних втручань, розроблення прогностичних критеріїв виникнення несприятливих

коронарних подій та їхньої активної медикаментозної профілактики.

## Мета роботи

Встановити клінічні особливості перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевациєю ST у пацієнтів після реперфузійної терапії.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічних базах кафедри внутрішніх хвороб 1 і симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету КНП «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР (КНП «ОМЦССЗ» ЗОР) і КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР).

У зрізовому одноцентровому ретроспективному дослідженні проаналізували результати клініко-інструментального обстеження 100 пацієнтів із STEMI в гострому періоді (вік – 63 (56; 69) роки; 61 % (n = 61) – чоловіки). Хворих поділили на 3 групи:

– 1 група (n = 46) – пацієнти, які в гострому періоді ІМ отримали реперфузійну терапію (первинне ПКВ або тромболітична терапія із ЧКВ); вік хворих – 66 (56; 70) років, 58,7 % – чоловіки;

– 2 група – хворі (n = 33), які з метою реперфузії отримали тромболітичну терапію; вік – 62 (56; 66) роки, 69,7 % – чоловіки;

– 3 (контрольна) група – хворі (n = 21), які не ввійшли в «терапевтичне вікно» для первинного ПКВ та отримували стандартну медикаментозну терапію; вік – 71 (63; 78) рік, 52,4 % – чоловіки.

Ургентну коронароангіографію (КАГ) та стентування інфарктзалежної артерії виконували у відділенні



інтервенційної кардіології з реперфузійною терапією КНП «ОМЦССЗ» ЗОР. Тромболітичну терапію на госпітальному етапі виконали у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної кардіології з реперфузійним центром для лікування інфаркту міокарда КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР.

Усі пацієнти у групі ПКВ отримали навантажувальну дозу подвійної антиагрегантної терапії: ацетилсаліцилова кислота (АСК) 300 мг і клопідогрель 600 мг – у 8,6 % випадків; АСК 300 мг і тикагрелор 180 мг – у 21,7 %; АСК 300 мг і клопідогрель 300 мг із додатковою навантажувальною дозою тикагрелору 180 мг – у 69,6 % випадків. Навантажувальну дозу розувастатину 40 мг отримали 15,21 % пацієнтів, аторвастатину – 84,78 %. Пацієнти у групі ТЛТ і групи контролю отримали навантажувальну дозу АСК 300 мг і клопідогрелю 300 мг. Крім того, впродовж госпітального періоду пацієнти отримували статини (93,47 % хворих), антикоагулянти п/ш протягом перших 3 діб (89,0 %), бета-адреноблокатори (65,21 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (56,52 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (30,43 %), аміодарон (4,34 %), блокатори рецепторів ангіотензину II (4,34 %), нітрати/сидноніміни (8,69 %).

Терапію призначали згідно з актуальними рекомендаціями Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом із підйомом сегмента ST; уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST.

Критерії залучення: пацієнти з болем ангінозного характеру та ЕКГ-ознаками оклюзії коронарної артерії, що триває (елевація сегмента ST >2,5 мм у 2 або більше суміжних відведеннях у чоловіків, які молодші за 40 років; елевація сегмента ST >2,0 мм у 2 або більше суміжних відведеннях у чоловіків віком 40 років і старше; елевація сегмента ST >1,5 мм у відведеннях V2–V3 і/або >1,0 мм в інших відведеннях у жінок).

Критерії виключення: хворі з важкою неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гемодинамічно значущими порушеннями ритму й провідності, наявністю клапанних вад серця, супутніми онкологічними захворюваннями, тяжкою легеневою недостатністю, тяжкими порушеннями функції печінки, нирок.

Хворим виконали лабораторне обстеження (загальний і біохімічний аналізи крові, зокрема аналіз ліпідного спектра та показників функції нирок, системи згортання, печінкові проби), провели коронароангіографію, трансторакальну ехокардіоскопію (діаметр висхідного відділу аорти (Ao), передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), передньозадній розмір ЛШ у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗСПШ) у діастолу, розмір правого шлуночка (ПШ) у діастолу, фракція викиду (ФВ), індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, максимальна швидкість піку E (mVe) та A (mVa) на мітральному клапані, співвідношення E/A, максимальна швидкість на трикуспідальному (V max ТК) та аортальному клапанах (V max АК), градієнт тиску на АК (град. тиску АК), максимальна швидкість на клапані легеневої артерії (V max клПА) та систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА)).

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із груп порівняння

| Показник, одиниці вимірювання                        | 1 група (n = 46)         | 2 група (n = 33)         | 3 група (n = 21) |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Вік, років   | 66 (56; 70) <sup>#</sup> | 63 (56; 69) <sup>^</sup> | 71 (62; 78)      |
| Стать, ч/ж   | 27/19                    | 23/10                    | 11/10            |
| Локалізація ІМ передній/нижній                       | 32/14*                   | 13/20                    | 12/9             |
| СН I стадія, абс.( %)                                | 35 (76,1 %)              | 27 (81,8 %)              | 13 (61,9 %)      |
| СН II (А–Б) стадія, абс.( %)                         | 5 (10,86 %)              | 6 (18,2 %)               | 6 (28,6 %)       |
| Цукровий діабет, абс.( %)                            | 11 (23,92 %)             | 5 (15,15 %)              | 1 (4,76 %)       |
| ІМ в анамнезі, абс.( %)                              | 7 (15,2 %)               | 6 (18,2 %)               | 8 (38,1 %)       |
| ГХ, абс.( %)   | 43 (93,4 %)              | 28 (84,8 %)              | 21(100 %)        |
| ГЛШН, абс.( %)                                       | 14 (30,4 %)*             | 2 (6,06 %) <sup>^</sup>  | 8 (38,1 %)       |
| Порушення внутрішньшлуночкової провідності, абс ( %) | 3 (6,52 %)               | 4 (12,12 %)              | 3 (14,28 %)      |
| Фібриляція передсердь (ФП), абс ( %)                 | 6 (13,04 %)              | 3 (9,09 %)               | 1 (4,76 %)       |

СН: серцева недостатність; ПКС: постінфарктний кардіосклероз; ГХ: гіпертонічна хвороба; ГЛШН: гостра лівошлуночкова недостатність; \*: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 2; <sup>#</sup>: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 3; <sup>^</sup>: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 2 та 3.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Кількісні дані наведено як медіани (нижній квартиль; верхній квартиль), якісні ознаки – як п, % (кількість пацієнтів із цими ознаками, масова частка від їхньої кількості у групі). Вірогідність розподілу якісних бінарних ознак оцінювали, застосовуючи критерій хі-квадрат. Статистичну значущість відмінностей між двома незалежними кількісними змінними оцінювали, використовуючи U-критерій Манна–Уїтні. Для виявлення відмінностей між групами за визначеними якісними градаціями будь-якої ознаки застосовували двосторонній варіант точного критерію Фішера. Рівень статистичної значущості –  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними операційних протоколів черезшкірної коронарної ангіопластики пацієнтів 1 групи (n = 46), під час стентування інфарктзалежної КА встановлено металеві стенти (BMS) у 33 (71,7 %) хворих, стенти з медикаментозним покриттям (DES) – у 6 (13,04 %); стентування огинаючої артерії з балонною ангіопластикомі гілки тупого краю виконали 1 (2,17 %) хворому, відстрочене стентування інфаркт-зумовленої КА після ТЛТ – 6 (13,04 %) пацієнтам.

Хворим 2 групи виконана ТЛТ: у 2 (6,06 %) осіб застосована урокіназа, у 23 (69,70 %) – стрептокіназа, у 3 (9,09 %) – альтеплаза, в 5 (15,15 %) пацієнтів – текнеплаза.

Пацієнти 1, 2 та 3 груп не мали статистично значущих відмінностей за більшістю клініко-демографічних показників (табл. 1), а також фармакотерапією, яку отримали.

Пацієнти 1 і 2 груп були вірогідно молодшими за хворих із групи 3 (на 7,04 %,  $p = 0,03$  та на 11,26 %,  $p = 0,001$  відповідно). Статистична різниця за віком між групами 1 і 2 не визначена.

Виявили тенденцію до більшої частоти пароксизмальної форми ФП у пацієнтів групи 1 на 1,31 % ( $p > 0,05$ ), ніж у хворих групи 2, на 4,34 % ( $p > 0,05$ ) – ніж у групі 3; частоти персистуючої форми ФП на 0,46 % ( $p > 0,05$ ) у групі 1 порівняно з групою 2, на 6,51 % ( $p > 0,05$ ) – щодо групи 3.

Таблиця 2. Клініко-біохімічні показники груп порівняння

| Показник, одиниці вимірювання | Група 1 (n = 46)               | Група 2 (n = 33)                 | Група 3 (n = 21)        |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Le, г/л                       | 6,85 (5,4; 11,00)*             | 10,70 (7,20; 13,40) <sup>Δ</sup> | 8,00 (5,60; 10,70)      |
| ШОЕ, мм/год                   | 21,00 (12,00; 32,00)           | 15,00 (9,00; 24,00)              | 17,00 (10,00; 34,00)    |
| Hb, г/л                       | 148,45 (139,00; 161,00)        | 142,50 (132,00; 158,00)          | 144,00 (127,00; 153,00) |
| Er, т/л                       | 4,63 (4,22; 4,98)              | 4,53 (4,25; 4,82)                | 4,31 (4,10; 4,86)       |
| K, ммоль/л                    | 4,10 (3,86; 4,54)              | 4,00 (3,70; 4,60) <sup>Δ</sup>   | 4,36 (4,10; 4,72)       |
| Креатинін, мкмоль/л           | 107,00 (94,00; 137,00)         | 99,00 (88,00; 118,00)            | 110,10 (97,20; 137,10)  |
| Білірубін, мкмоль/л           | 18,00 (14,19; 23,00)           | 16,00 (14,00; 18,20)             | 19,00 (15,49; 25,20)    |
| АСТ, мм/(год×л)               | 0,6 (0,4; 0,8)                 | 0,55 (0,30; 1,10)                | 0,65 (0,38; 1,1)        |
| АЛТ, мм/(год×л)               | 0,6 (0,36; 1,1)                | 0,70 (0,50; 1,00)                | 0,85 (0,50; 1,38)       |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 3,85 (3,00; 4,80)              | 3,94 (3,26; 5,01)                | 4,01 (3,00; 4,50)       |
| Тригліцериди, ммоль/л         | 1,31 (1,05; 1,74)              | 1,46 (1,10; 2,00) <sup>Δ</sup>   | 1,20 (0,80; 1,40)       |
| ЛПВЩ, ммоль/л                 | 1,10 (0,90; 1,47)              | 1,10 (0,90; 1,30)                | 1,05 (0,90; 1,20)       |
| ЛПНЩ, ммоль/л                 | 3,04 (2,47; 4,21)*             | 3,60 (2,80; 4,75)                | 4,00 (3,26; 4,70)       |
| Гематокрит                    | 0,42 (0,39; 0,52) <sup>#</sup> | 0,43 (0,39; 0,46) <sup>Δ</sup>   | 0,41 (0,34; 0,42)       |
| ПТІ, %                        | 50,00 (42,00; 88,00)**         | 84,00 (74,00; 96,00)             | 86,50 (79,00; 92,00)    |
| Фібриноген, г/л               | 2,70 (2,10; 4,66)              | 3,33 (2,22; 4,21)                | 3,77 (2,90; 4,44)       |

Le: лейкоцити; ШОЕ: швидкість осідання еритроцитів; Hb: гемоглобін; Er: еритроцити; K: калій; АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ЛПВЩ: ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ: ліпопротеїди низької щільності; ПТІ: протромбінний індекс; \*: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 2; #: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 3; Δ: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 2 та 3.

У пацієнтів 2 групи порівняно з 1 та 3 групами спостерігали тенденцію до переважання частоти виникнення фібриляції шлуночків на 6,06 % ( $p > 0,05$ ) і 6,10 % ( $p > 0,05$ ) відповідно, екстрасистолічної аритмії – на 24,24 % ( $p = 0,0005$ ) і 24,20 % ( $p = 0,0133$ ) відповідно.

Чинники ризику у групі ПКВ: артеріальна гіпертензія (АГ) – 43 (93,4 %), цукровий діабет (ЦД) 2 типу – 11 (23,92 %), тютюнопаління – 6 (13,04 %), гіперхолестеринемія (ГХЕ) – 30 (69,57 %). У 1 групі був 1 (2,17 %) хворий із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

У групі пацієнтів, які отримали ТЛТ, чинники ризику такі: АГ – 33 (100 %), ЦД 2 типу – 5 (15,15 %), тютюнокуріння – 9 (27,27 %), ГХЕ – 26 (78,79 %). Також у 2 групі було 5 хворих із симптоматичною гіперглікемією – 15,15 %, в 1 і 3 групі ця супутня патологія не діагностована. Статистична різниця цього показника з показниками 1 та 3 груп –  $p = 0,01$  та  $p = 0,07$  відповідно. У 3 (9,09 %) хворих наявна ХОЗЛ, у 1 (3,03 %) – аутоімунний тиреоїдит, у 1 (3,03 %) – порушення толерантності до глюкози, в 1 (3,03 %) – супутня лівостороння пневмонія, в 1 (3,03 %) – в анамнезі лептична виразка шлунку, в 1 (3,03 %) пацієнта – ТЕЛА.

У контрольній групі виявили подібну структуру чинників ризику: АГ – 21 (100 %), ЦД 2 типу – 1 (4,76 %), тютюнокуріння – 2 (9,52 %), ГХЕ – 19 (90,48 %). У 3 групі був 1 (2,17 %) хворий із дифузним зобом.

У 1 групі визначена тенденція до меншої частоти АГ, ніж у групах 2, 3 на 6,6 % ( $p = 0,19$  та  $p = 0,32$  відповідно) і переважання кількості пацієнтів із ЦД на 8,77 % порівняно з групою 2 ( $p = 0,25$ ) та на 19,16 % щодо групи 3 ( $p = 0,0532$ ). У групі 2 порівняно з групою 3 спостерігали тенденцію до переважання пацієнтів з АГ на 10,39 % ( $p = 0,2359$ ).

Кількість курців мала тенденцію до переважання у групі 2 щодо групи 1 на 14,23 % ( $p = 0,1938$ ) та групи 3

на 17,75 % ( $p = 0,1069$ ), а у групі 1 порівняно з групою 3 різниця за кількістю курців становила 3,52 % ( $p = 0,5139$ ).

Тенденція до переважання кількості хворих із ГХЕ виявлена у групі 3 – на 20,91 % порівняно з групою 1 ( $p = 0,3238$ ), на 11,69 % щодо групи 2 ( $p = 0,2328$ ). У групі 3 таких хворих вірогідно більше, ніж у групі 1 – на 20,91 % ( $p = 0,0265$ ).

У 1 групі 7 (15,21 %) хворих мали ІМ в анамнезі, у 2 групі – 6 (18,2 %), у 3 групі – 8 (38,1 %) осіб.

У 3 групі хворих встановлена тенденція до більшої частоти ІМ в анамнезі на 22,89 % ( $p = 0,0771$ ), ніж у групі 1, на 20,01 % ( $p = 0,1904$ ), ніж у групі 2. Статистично значущої різниці між групами 1 і 2 за цим показником не було ( $p = 0,9658$ ).

ГЛШН у групі 2 діагностували вірогідно рідше на 24,34 %, ніж у 1 групі ( $p = 0,0067$ ), на 7,7 % рідше, ніж у групі 3 ( $p = 0,0049$ ).

За основними клініко-біохімічними показниками (табл. 2) статистично значущих відмінностей між групами не було. Але у групі 2 встановили вірогідно вищий показник кількості лейкоцитів порівняно з групами 1 і 3 (на 35,98 %,  $p = 0,001$  та 25,23 %,  $p = 0,01$  відповідно).

У пацієнтів 2 групи виявили вірогідно менший рівень К у крові, ніж у 3 групі – на 8,25 % ( $p = 0,04$ ).

Оцінюючи ліпідний спектр, у групі 2 виявили вірогідно вищий рівень тригліцеридів (на 17,08 %,  $p = 0,03$ ), ніж у пацієнтів групи 3; вірогідно вищий рівень ЛПНЩ (на 15,55 %,  $p = 0,03$ ) порівняно з групою 1.

У результаті дослідження системи гемостазу в 1 та 2 групах виявили вірогідно вищі показники гематокриту (на 2,38 %,  $p = 0,03$  і 4,65 %,  $p = 0,03$  відповідно), ніж у 3 групі. Встановили вірогідно нижчі показники ПТІ в 1 групі, ніж у 2 і 3 групах (на 40,47 %,  $p = 0,0007$  та 42,19 %,  $p = 0,009$ ).

У хворих із 1 групи визначена статистично менша ЧСС на час виписування зі стаціонара порівняно з групами 3 та 2 (на 7,14 %,  $p = 0,0213$  та 7,14 %,  $p = 0,047$  відповідно).

У пацієнтів групи 2 гіпертермію виявляли частіше на 43,6 % ( $p = 0,0001$ ) порівняно з групою 1, на 36,4 % ( $p = 0,0193$ ) – з групою 2.

У хворих 1 групи структурно-функціональні зміни серця (табл. 3) характеризувалися меншим КСР (на 5,73 %,  $p = 0,0471$ ) та ІММ ЛШ (на 10,06 %  $p = 0,0076$ ) порівняно з пацієнтами 3 групи.

Внутрішньосерцева гемодинаміка в пацієнтів 1 групи порівняно з 2 групою характеризувалася більшою швидкістю току крові через клапан ЛА (на 18,18 %,  $p = 0,000034$ ) та трансортального потоку (на 25,00 %,  $p = 0,002$ ); порівняно з пацієнтами 3 і 2 груп виявлені вірогідно більший градієнт тиску на АК (на 55,17 %,  $p = 0,021$  та на 39,65 %,  $p = 0,003$ ), більша швидкість транстрикуспідального потоку (на 18,86 %,  $p = 0,038$  та на 15,09 %,  $p = 0,008$ ), нижчий середній тиск у ЛА (на 21,97 %,  $p = 0,035$  та на 20,5 %,  $p = 0,029$ ).

У пацієнтів 1 групи порівняно з хворими 2 групи вірогідно рідше визначали легеневу гіпертензію – на 17,72 % ( $p = 0,028$ ), а порівняно з пацієнтами 3 і 2 груп – формування зони дискінезу (аневризми) ЛШ – на 19,46 %,  $p = 0,027$  та 26,15 %,  $p = 0,0293$  відповідно).

У хворих 1 групи найрідше встановлювали зниження ФВ ЛШ. Виявлена статистично значуща різниця за кіль-

кістю хворих зі систолічною дисфункцією між групами 1 і 2 – 28 % ( $p = 0,0135$ ).

У хворих групи 2 на 33,2 % ( $p = 0,0034$ ) частіше діагностували діастолічну дисфункцію ЛШ 1 типу (порушення релаксації) порівняно з групою 1.

У групі 1 порівняно з групою 2 кальциноз стулок АК 2 ст. виявляли рідше на 34,98 % ( $p = 0,0028$ ), TR 1 ст. – на 24,5 % ( $p = 0,03$ ), PR 1 ст. – на 57,9 % ( $p = 0,0000$ ).

Кальциноз стулок МК 1 ст. вірогідно рідше спостерігали у групі 1, ніж у групах контролю та порівняння (на 25,1 %,  $p = 0,0306$  і 16,87 %  $p = 0,0013$  відповідно), а кальциноз стулок МК 2 ст. – частіше у групі 2, ніж у групах 1 і 3 (на 39,33 %,  $p = 0,0005$  та 30,74 %,  $p = 0,0247$  відповідно). Статистично значущої різниці між групами за кількістю випадків інших дегенеративних змін МК та АК не було.

MR 1 ст. у групі 2 спостерігали на 39,6 % частіше, ніж у групі 3 ( $p = 0,047$ ). У групі 1 вірогідно рідше порівняно з групами 3 і 2 виявляли TR 2 ст. (на 16,87 %,  $p = 0,03$  та 19,04 %,  $p = 0,008$  відповідно), PR 2 ст. (на 4,76 %,  $p = 0,03$  та 3,03 %,  $p = 0,008$  відповідно). ЛГ у пацієнтів 1 групи виявлена на 17,72 % ( $p = 0,028$ ) рідше, ніж у 2 групі.

## Обговорення

Наявність у пацієнтів цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та фібриляції передсердь в анамнезі, які визначили в 1 групі частіше, є предиктором важчого перебігу захворювання [8]. Цим, імовірно, зумовлена більша кількість випадків ГЛШН у пацієнтів цієї групи.

Куріння – фактор ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), бо асоційоване з розвитком ендотеліальної дисфункції. За даними В. Й. Целуйко та співавт., курці навіть без клінічних проявів ІХС мають виразніший атеросклероз КА, а його тяжкість збільшується відповідно до збільшення тривалості й інтенсивності куріння [9].

Найчастішими проявами реперфузійного синдрому в пацієнтів після ПКВ і ТЛТ є лівошлуночкова недостатність і порушення ритму [10]. Відповідно до анатомічних особливостей кровопостачання серця, ІМ передньої локалізації характеризуються більшою зоною ураження [10]. З цим пов'язана статистично значуща різниця між групами ПКВ і ТЛТ за кількістю випадків ГЛШН. Під час відновлення кровообігу в інфарктзалежній КА продукти порушеного метаболізму міокарда з пошкоджених ділянок спрямовуються в сусідні малопошкодженні та нормальні зони міокарда. Після відновлення кровообігу в КА гібернований міокард може повністю відновити скоротливі здатності. Якщо зона ішемії доволі велика, гібернація міокарда часто стає причиною небажаних подій, зокрема і причиною розвитку гострої лівошлуночкової недостатності [11].

Зафіксовані випадки ФШ у 2 пацієнтів та екstrasistolічної аритмії у 8 осіб із 2 групи також є проявом реперфузійного синдрому, що є ускладненням ТЛТ [12].

Відновлення кровотоку знижує ступінь некрозу та зменшує розширення інфарктної зони [13]. Принципове питання – швидкість виникнення незворотного ураження кардіоміоцитів в умовах оклюзії КА. Першим ушкоджуються субендокардіальний шар міокарда, потім некроз поширюється в епікард. Чим більша зона ураження, тим більші порушення скоротливості діагностують під

Таблиця 3. Ехокардіоскопічні показники у групах порівняння

| Показник, одиниці вимірювання | Група 1 (n = 46)                     | Група 2 (n = 33)                  | Група 3 (n = 21)        |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ао, см                        | 3,20 (2,97; 3,45)                    | 3,14 (2,92; 3,27)                 | 3,19 (2,80; 3,60)       |
| ЛП, см                        | 3,89 (3,65; 4,15)                    | 3,88 (3,59; 4,25)                 | 4,07 (3,70; 4,45)       |
| ПШ, см                        | 2,32 (2,14; 2,53)                    | 2,47 (2,14; 2,81)                 | 2,27 (2,09; 2,62)       |
| ТМШП, см                      | 1,24 (1,14; 1,36)                    | 1,16 (1,10; 1,26)                 | 1,10 (1,03; 1,27)       |
| КДР, см                       | 5,33 (5,03; 5,71)                    | 5,50 (4,85; 6,09)                 | 5,41 (5,33; 6,39)       |
| ЗСЛШ, см                      | 1,16 (1,04; 1,23)                    | 1,15 (1,03; 1,24)                 | 1,11 (1,09; 1,23)       |
| КСР, см                       | 3,78 (3,31; 4,28) <sup>#</sup>       | 4,04 (3,34; 4,61)                 | 4,01 (3,69; 4,80)       |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>       | 141,20 (123,50; 157,00) <sup>#</sup> | 155,00 (117,50; 197,00)           | 157,00 (150,00; 183,00) |
| ФВ, %                         | 52,08 (47,10; 60,75)                 | 53,00 (43,00; 60,00)              | 50,70 (39,00; 57,00)    |
| mVe, м/с                      | 0,60 (0,46; 0,77)                    | 0,61 (0,45; 0,77)                 | 0,54 (0,44; 0,71)       |
| mVa, м/с                      | 0,61 (0,52; 0,80)                    | 0,66 (0,57; 0,81)                 | 0,64 (0,44; 0,82)       |
| E/A                           | 0,90 (0,56; 1,35)                    | 0,83 (0,63; 1,35)                 | 0,82 (0,55; 1,51)       |
| V max АК, м/с                 | 1,24 (1,00; 1,33) <sup>*</sup>       | 0,93 (0,76; 1,16)                 | 0,99 (0,71; 1,42)       |
| град. тиску АК, мм рт. ст.    | 5,80 (4,05; 7,70) <sup>#</sup>       | 3,50 (2,30; 5,50) <sup>*</sup>    | 2,60 (1,90; 5,7)        |
| V max ТК, см/с                | 0,53 (0,49; 0,63) <sup>#</sup>       | 0,45 (0,36; 0,53) <sup>*</sup>    | 0,43 (0,41; 0,50)       |
| V max кЛЛА, м/с               | 0,77 (0,65; 0,86) <sup>*</sup>       | 0,63 (0,50; 0,71)                 | 0,69 (0,56; 0,80)       |
| СТЛА, мм рт. ст.              | 19,00 (16,40; 21,70) <sup>#</sup>    | 23,90 (18,50; 31,10) <sup>*</sup> | 24,35 (19,10; 34,00)    |

\*: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 2; #: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  між групами 1 і 3.

час ЕхоКС [14]. Саме з тривалою ішемією міокарда без відновлення кровотоку в КА пов'язане часте виявлення порушення сегментарної скоротливості ЛШ – акінез у хворих 3 групи.

Імовірно, більш раннє звернення за медичною допомогою пацієнтів групи 1 та своєчасне відновлення коронарного кровотоку в інфарктзалежній КА призвело до зменшення частоти формування зон порушення скоротливості ЛШ на відміну від 2 та 3 груп.

Тахікардія здатна погіршувати прогноз у хворих на ІМ, збільшуючи потребу міокарда в кисні. Також тахікардію частіше діагностують у пацієнтів із передньою локалізацією ІМ [10]. Отже, статистично менша ЧСС на час випускання в пацієнтів групи ПКВ може бути одним із критеріїв хорошого прогнозу.

Аналізуючи результати у групах порівняння, найвищі показники кількості лейкоцитів встановили у групі 2. Лейкоцити – ключовими медіаторами запалення, беруть участь в адгезії, агрегації та активації тромбоцитів, задіяні у формуванні тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, зумовлюють утворення тромбіну, а також можуть спричинити ушкодження міокарда через вивільнення вільних радикалів кисню, протеаз, інтерлейкінів, мієлопероксидази. У хворих на STEMI, які отримали ТЛТ, лейкоцитоз асоціювався з більшим об'ємом ураження міокарда [15], є імовірність низької ефективності ТЛТ [16]. Це предиктор високого ризику ускладнень у гострий і віддалений період STEMI.

## Висновки

1. Реперфузійний синдром після відновлення коронарного кровотоку – гостра лівошлуночкова недостатність та аритмії – мав транзиторний характер та іноді потребував нетривалої симптоматичної терапії.

2. Частим проявом реперфузійного синдрому після тромболітичної терапії є екstrasistolічна аритмія, на відміну від реперфузійного синдрому після ПКВ, де



частіше спостерігали гостру лівошлуночкову недостатність (Killip III).

3. У пацієнтів, які не отримували реперфузійну терапію, частіше визначали порушення систолічної, діастолічної функції міокарда, формування аневризми лівого шлуночка.

4. Після відновлення коронарного кровотоку за допомогою ПКВ вірогідно рідше спостерігали дилатацію, порушення локальної та глобальної скоротливості лівого шлуночка, вірогідно менші показники післянавантаження лівого шлуночка порівняно з ТЛТ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у доповненні наукових даних щодо особливостей клінічного перебігу захворювання, діагностики ускладнень інфаркту міокарда з елевацією ST залежно від виду реперфузійної терапії та можливості оптимізувати тактику лікування таких хворих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.06.2020

#### Відомості про авторів:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0125-665X](https://orcid.org/0000-0003-0125-665X)

Савченко Ю. В., аспірант каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Kyselov S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Savchenko Yu. V., MD, PhD student of the Department of Internal Medicine-1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Савченко Ю. В., аспирант каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю після коронарографічного обстеження зі стентуванням / С. Х. Заремба, В. М. Сало, Я. В. Мизак, О. В. Заремба. *Сімейна медицина*. 2016. № 3. С. 30-32.
- [2] Ближайшие и отдаленные результаты наблюдения за пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и urgentное стентирование венечных артерий / Л. Н. Бабий та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 4. С. 40-47. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.4047>
- [3] Соколов М. Ю. Реестр перкутаных коронарных вмешательств. Изменения за 2015-2018 гг. – случайный всплеск активности или системные преобразования? *Серце і судини*. 2019. № 3. С. 12-33. <http://doi.org/10.30978/HV2019-3-12>
- [4] Резолюція XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.). *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 5. С. 114-117.
- [5] Резолюція сегмента ST після первинних перкутаных коронарных втручань: частота досягнення, клінічне значення і незалежні пре-

диктори / К. М. Амосова та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 25-31.

- [6] Соколов М. Ю. Реестр перкутаных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2014-2015 г. Региональные реперфузионные сети в Украине – динамика развития. *Серце і судини*. 2016. № 3. С. 14-34.
- [7] Целуйко В. Й., Дьолог М. М., Леоненко О. А. Вплив медикаментозної терапії на клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів після проведення черезшкірного коронарного втручання. *ScienceRise: Medical Science*. 2019. № 1. С. 8-13. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.155448>
- [8] Гребеник М. В., Левчик О. І. Особливості перебігу післяінфарктного періоду у пацієнтів із коморбідністю, які перенесли перкутанне коронарне втручання. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 42-47. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8955>
- [9] Целуйко В. Й., Міщук Н. Є., Матузок О. Е. Дослідження показників, що впливають на клінічний прогноз та ремодельовання серця у віддаленому періоді у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 11. С. 36-43. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.116676>
- [10] Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. І. Швед та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 173-181. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071>
- [11] Швед М. І., Цуглевич Л. В., Геряк С. М. Клінічна ефективність кардіоцитопротекторної терапії у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Архів клінічної медицини*. 2019. Т. 25. № 1. С. 31-37. <http://doi.org/10.21802/acm.2019.1.2>
- [12] Ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром. Ключові положення. Тези лекцій / за ред. Ю. М. Мостового, Л. В. Распутіної. Київ: Центр ДЗК, 2017. 96 с.
- [13] Скибчик В. А., Мельник Ю. П. Особливості клінічного перебігу та ремодельовання лівого шлуночка у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 1-го року після первинного стентування коронарних артерій. *Український медичний часопис*. 2019. Т. 2. № 5. С. 45-48. <http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.133.162704>
- [14] Янкевич О. О. Клінічне значення ехокардіографії при обстеженні хворих на гострий інфаркт міокарда. *Ліки України*. 2018. № 2. С. 36-41.
- [15] Вміст лейкоцитів у периферичній крові та прогноз у хворих на інфаркт міокарда, яким проведено тромболітичну терапію / В. Й. Целуйко, О. Е. Матузок, Н. Є. Міщук, Л. М. Яковлева. *Серце і судини*. 2019. № 1. С. 53-58. <http://doi.org/10.30978/HV2019-1-53>
- [16] Матузок О. Е. Клінічні та прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2018. 205 с.

#### References

- [1] Zaremba, E. H., Salo, V., Myzak, Y. V., & Zaremba, O. V. (2016). Klinichni perebih hostroho infarktu miokarda, uskladnenoho hostroiu livoshlunochkovoiu nedostatnistiu pislia koronarografichnoho obstezhennia zi stentuvanniam [The clinical course of acute myocardial infarction complicated by acute left ventricular failure after koronarografichnoho survey with stenting]. *Simeina medytsyna*, (3), 30-32. [in Ukrainian].
- [2] Babii, L. M., Shumakov, V. O., Pogurelska, O. P., Khomenko, Yu. O., & Kisilevich, L. F. (2018). Blizhaishie i otдалennye rezul'taty nablyudeniya za patientsami, perenesshimi ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST i urgentnoe stentirovanie venechnykh arterii [Short- and long-term outcomes in patients after ST-elevation myocardial infarction with urgent percutaneous coronary intervention]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (4), 40-47. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.4047> [in Russian].
- [3] Sokolov, M. Yu. (2019). Reestr perkutannykh koronarnykh vmeshatel'stv. Izmneniia za 2015-2018 gg. – sluchainyi vsplesk aktivnosti ili sistemnye preobrazovaniia? [Register of percutaneous coronary interventions. Are changes for 2015 – 2018 a casual splash of activities or system transformations?]. *Sertse i sudyny*, (3), 12-33. <http://doi.org/10.30978/HV2019-3-12> [in Russian].
- [4] (2017). Rezoliutsiia KhVIII Natsionalnogo konhresu kardiologiv Ukrainy (Kyiv, 20-22 veresnia 2017 r.) [Resolution of the 18th Ukrainian National Congress of Cardiologists (Kyiv, September 20-22, 2017)]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (5), 114-117. [in Ukrainian].
- [5] Amosova, K. M., Sychenko, Yu. O., Rudenko, Iu. V., Prudkyi, I. V., Bezrodnyi, A. B., Katsytadze, I. Yu., & Gorda, I. I. (2016). Rezoliutsiia sehmenta ST pislia pervynykh perkutannykh koronarnykh vtruchan: chastota dosiahnenniia, klinichne znachenniia i nezalezni predyktory [ST-segment resolution after primary percutaneous coronary inter-



- vention: incidence, clinical significance and independent predictors]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (6), 25-31. [in Ukrainian].
- [6] Sokolov, M. Yu. (2016). Reestr perkutannykh koronarnykh vmeshatel'stv: sravnitel'nyi analiz 2014-2015 gg. Regional'nye reperfuzionnye seti v Ukraine – dinamika razvitiya [Percutaneous Coronary Interventions Registry: comparative analysis of 2014-2015 years. The dynamics of regional reperfusion networks in Ukraine]. *Sertse i sudyny*, (3), 14-34. [in Russian].
- [7] Tseluiko, V., Doloh, M., & Leonenko, O. (2019). Vplyv medykamentoznoi terapii na klinichniy perebih hostroho infarktu miokarda z pidiomom sehmenta ST u patsientiv pislia provedennia cherezshkimoho koronar-noho vtruchannia [The effect of therapy on the clinical course of acute myocardial infarction with st-segment elevation in patients after percutaneous coronary intervention]. *ScienceRise: Medical Science*, (1), 8-13. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.155448> [in Ukrainian].
- [8] Grebenyk, M. V., & Levchuk, O. I. (2018). Osoblyvosti perebihu pisliainfarktynoho periodu u patsientiv iz komorbidnistiu, yakii perenesly perkutanne koronarne vtruchannia [The peculiarities of the post-infarction period course in comorbidity patients, who had percutaneous coronary intervention]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 42-47. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8955> [in Ukrainian].
- [9] Tseluiko, V., Mishchuk, N., & Matuzok, O. (2017). Doslidzhennia pokaznykiv, shcho vplyvaiut na klinichniy prohnoz ta remodeliuvannia sertsia u viddalenomu periodi u khvorykh na infarkt miokardu z elevatsiieiu sehmentu ST [Study of factors that affect clinical prognosis and heart remodeling in patients with myocardium infarction with ST segment elevation in remote period]. *ScienceRise: Medical Science*, (11), 36-43. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.116676> [in Ukrainian].
- [10] Shved, M. I., Tsuglevich, L. V., Heryak, S. M., Kovbasa, N. M., Prokopovich, O. O., & Jastremska, I. O. (2019). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti likuvannia ta profilaktyky reperfuziynoho syndromu u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannia koronarnoi arterii [Ways for improvement of central and peripheral hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction), who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary artery]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (1), 173-181. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071> [in Ukrainian].
- [11] Shved, M., Tsuglevych, L., & Heryak, S. (2019). Klinichna efektyvnist kardiotsytoprotektonoi terapii u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannia koronarnoi arterii [Clinical effectiveness of cardiocytoprotective therapy in patients with acute coronar syndrome (ACS) – myocardial infarction (MI), who were performed balloon angioplasty and coronary artery stenting]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, 25(1), 31-37. <http://doi.org/10.21802/acm.2019.1.2> [in Ukrainian].
- [12] Mostovyi, Yu. M., & Rasputina, L. V. (Eds.). (2017). *Ishemichna khvoroba sertsia, hostryi koronarnyi syndrom. Kliuchovi polozhennia. Tezy lektsii [Ischemic heart disease, acute coronary syndrome. Key provisions. Abstracts of lectures]*. Tsentr DZK. [in Ukrainian].
- [13] Skybchuk, V. A., & Melen, Y. P. (2019). Osoblyvosti klinichnogo perebihu ta remodeliuvannia livooho shlunochka u patsientiv iz hostrym infarktom miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST protiahom 1-ho roku pislia pervynnoho stentuvannia koronarnykh arterii [Features of the clinical course and remodeling of left ventriculi in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation for 1 year after the primary coronary artery stenting]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(5), 45-48. <http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.133.162704> [in Ukrainian].
- [14] Yankevich, O. O. (2018). Klinichne znachennia ekhokardiohrafii pry obstezhenni khvorykh na hostryi infarkt miokarda [Clinical meaning of echocardiography for examination of patients with acute myocardial infarction]. *Liky Ukrainy*, (2), 36-41. [in Ukrainian].
- [15] Tseluiko, V. I., Matuzok, O. E., Mishchuk, N. Y., & Yakovleva, L. M. (2019). Vmist leikotsytiv u peryferychnii krovi ta prohnoz u khvorykh na infarkt miokarda, yakym provedeno trombolitychnu terapiiu [Peripheral blood leukocyte count and prognosis in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy]. *Sertse i sudyny*, (1), 53-58. <http://doi.org/10.30978/HV2019-1-53> [in Ukrainian].
- [16] Matuzok, O. E. (2018). *Klinichni ta prohnostychni chynnnyky perebihu infarktu miokarda u khvorykh, yakym provedena trombolitychna terapiia*. (Dis. ... kand. med. nauk). [Clinical and prognostic factors of myocardial infarction course in patients treated with thrombolytic therapy]. (Dr. med. sci. diss.). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

# Electroencephalographic criteria of the functional outcome prognosis in the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

O. A. Koziolkin<sup>id</sup> A,F, A. A. Kuznietsov<sup>id</sup> \*A-E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Key words:

cerebral hemorrhage, electroencephalography, prognosis

Zaporizhzhie medical journal 2020; 22 (5), 604-610

\*E-mail: titus3.05@gmail.com

**The aim** of this study was to define electroencephalographic predictors of unfavorable functional outcome of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) in the acute period.

**Materials and methods.** Prospective, cohort and comparative study was conducted in 114 patients (mean age  $67.4 \pm 0.8$  years) in the acute period of SSICH. Electroencephalography (EEG) was conducted on the 1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> day of the disease. The values of relative band spectral powers of delta rhythm (0.5–4.0 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz), beta (13–35 Hz), theta1 (4–6 Hz), theta2 (6–8 Hz), alpha1 (8–10 Hz), alpha2 (10–13 Hz), beta1 (13–25 Hz) and beta2 (25–35 Hz) were determined in the affected and intact hemispheres. The fronto-occipital rhythm gradient and the severity of interhemispheric rhythm asymmetry were calculated. The functional outcome of the disease in the acute period was assessed on day 21 based on the modified Rankin Scale (mRS), and the value of mRS score  $>3$  was considered as an unfavorable functional outcome.

**Results.** Unfavorable functional outcome of the SSICH in the acute period was registered in 53 (46.5 %) patients. Independent association with the risk of unfavorable functional outcome of SSICH in the acute period was proved for the following indexes of the spectral analysis of EEG pattern in the first 2 days from the onset of the disease: the relative delta band spectral power in the affected hemisphere (OR (95 % CI) = 1.18 (1.11–1.25),  $P < 0.0001$ ) and the fronto-occipital rhythm gradient of beta band in the affected hemisphere (OR (95 % CI) = 0.0007 (0.0001–0.0293),  $P = 0.0001$ ). These predictors were integrated in the mathematical model for the determination of an individual risk of unfavorable functional outcome of SSICH in the acute period (AUC (95 % CI) = 0.94 (0.88–0.98),  $P < 0.0001$ ; forecast accuracy = 87.7 %).

**Conclusions.** Bilateral shift of EEG spectral power pattern of rhythms towards slow-wave activity of the hemisphere with the formation of interhemispheric asymmetry of delta band rhythms in the frontal areas, bilateral reduction in zonal differences of alpha band rhythms, the inversion of the fronto-occipital rhythm gradient of beta band in the affected hemisphere and the reduction in zonal differences of beta band rhythms due to beta2 band in the intact hemisphere with the formation of multidirectional interhemispheric asymmetry in the frontal and occipital parts of the brain in the first 2 days upon the onset of SSICH are considered as EEG criteria for unfavorable functional outcome of the disease in the acute period.

## Ключові слова:

внутрішньо-мозковий крововилив, електроенцефалографія, прогноз

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 604-610

## Електроенцефалографічні критерії прогнозу функціонального результату гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнєцов

**Мета роботи** – визначити електроенцефалографічні предиктори несприятливого функціонального результату гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК).

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне, когортне, порівняльне дослідження 114 пацієнтів (середній вік –  $67,4 \pm 0,9$  року) в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за National Institute of Health Stroke Scale. Електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження виконали в перші 2 доби захворювання. Окремо для ураженої та інтактної гемісфер визначали рівні відносної спектральної потужності ритмів дельта- (0,5–4,0 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета (13–35 Гц) діапазонів, тета1- (4–6 Гц), тета2- (6–8 Гц), альфа1- (8–10 Гц), альфа2- (10–13 Гц), бета1- (13–25 Гц) і бета2- (25–35 Гц) піддіапазонів, а також лобово-потиличні градієнти, вираженість міжпівкульової асиметрії ритмів. Функціональний результат гострого періоду ССВМК оцінювали на 21 добу захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), несприятливий функціональний наслідок – у разі значення  $>3$  балів за мШР.

**Результати.** Несприятливий функціональний результат зареєстрували в 53 (46,5 %) пацієнтів. Незалежна асоціація з ризиком несприятливого функціонального наслідку гострого періоду ССВМК доведена для таких показників спектрального аналізу ЕЕГ-патерну в перші 2 доби від дебюту захворювання: відносна спектральна потужність ритмів дельта-діапазону ураженої гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 1,18 (1,11–1,25),  $p < 0,0001$ ), лобово-потиличний градієнт ритмів бета-діапазону ураженої гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 0,0007 (0,0001–0,0293),  $p = 0,0001$ ). Ці предиктори інтегровані в математичну модель для визначення індивідуального ризику несприятливого функціонального результату гострого періоду ССВМК (AUC (95 % ДІ) = 0,94 (0,88–0,98),  $p < 0,0001$ ; точність прогнозування = 87,7 %).

**Висновки.** Білатеральний зсув спектральної потужності ритмів ЕЕГ-патерну в бік повільнохвильової активності з формуванням міжпівкульової асиметрії ритмів дельта-діапазону у фронтальних відділах, білатеральна редукція зональних відмінностей ритмів альфа-діапазону, інверсія лобово-потиличного градієнта ритмів бета-діапазону в ураженій гемісфері та редукція зональних відмінностей ритмів бета-діапазону через бета2-піддіапазон в інтактній гемісфері з формуванням

різноспрямованої міжпівкульової асиметрії цих ритмів у фронтальних і каудальних відділах головного мозку в перші 2 доби від дебюту ССВМК – електроенцефалографічні критерії несприятливого функціонального прогнозу результату гострого періоду захворювання.

## Электроэнцефалографические критерии прогнозирования функционального исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния

А. А. Козёлкин, А. А. Кузнецов

**Цель работы** – определить электроэнцефалографические предикторы неблагоприятного функционального исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное, когортное, сравнительное исследование 114 пациентов (средний возраст –  $67,4 \pm 0,9$  года) в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Уровень неврологического дефицита оценивали по National Institute of Health Stroke Scale. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование выполнили в первые 2 суток заболевания. Отдельно для пораженной и интактной гемисфер определяли уровни относительной спектральной мощности ритмов дельта- (0,5–4,0 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета- (13–35 Гц) диапазонов, тета1- (4–6 Гц), тета2- (6–8 Гц), альфа1- (8–10 Гц), альфа2- (10–13 Гц), бета1- (13–25 Гц) и бета2- (25–35 Гц) поддиапазонов, а также лобно-затылочные градиенты и выраженность межполушарной асимметрии ритмов. Функциональный исход острого периода ССВМК оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (мШР), неблагоприятный функциональный исход – при значении  $>3$  баллов по мШР.

**Результаты.** Неблагоприятный функциональный исход зарегистрирован у 53 (46,5 %) пациентов. Независимая ассоциация с риском неблагоприятного функционального исхода острого периода ССВМК доказана для таких показателей спектрального анализа ЭЭГ-паттерна в первые 2 суток от дебюта заболевания: относительная спектральная мощность ритмов дельта-диапазона в пораженной гемисфере (ОШ (95 % ДИ) = 1,18 (1,11–1,25),  $p < 0,0001$ ), лобно-затылочный градиент ритмов бета-диапазона в пораженной гемисфере (ОШ (95 % ДИ) = 0,0007 (0,0001–0,0293),  $p = 0,0001$ ). Эти предикторы интегрированы в математическую модель для определения индивидуального риска неблагоприятного функционального исхода острого периода ССВМК (AUC (95 % ДИ) = 0,94 (0,88–0,98),  $p < 0,0001$ , точность прогнозирования = 87,7 %).

**Выводы.** Билатеральное смещение спектральной мощности ритмов ЭЭГ-паттерна в сторону медленноволновой активности с формированием межполушарной асимметрии ритмов дельта-диапазона во фронтальных отделах, билатеральная редукция зональных различий ритмов альфа-диапазона, инверсия лобно-затылочного градиента ритмов бета-диапазона в пораженной гемисфере и редукция зональных различий ритмов бета-диапазона за счет бета2-поддиапазона в интактной гемисфере с формированием разнонаправленной межполушарной асимметрии указанных ритмов в передних и каудальных отделах головного мозга в первые 2 суток от дебюта ССВМК – ЭЭГ-критерии неблагоприятного функционального прогноза исхода острого периода заболевания.

**Ключевые слова:**  
внутричерепное кровоизлияние, электроэнцефалография, прогноз

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 604-610

Despite significant progress in neuroscience, acute cerebrovascular disorders (ACD) continue to occupy the leading positions amongst the causes of mortality and disability in an adult population in most countries [1,2]. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) with its extremely high mortality rates is the most destructive type of ACD, so the optimization of medical care issues for this group of patients is a very important problem of modern medicine [3,4].

One of the most promising ways of effective treatment for patients with SSICH is the implementation of personalized medicine concept, which provides a differentiated approach to choosing optimal patient management tactics based on individual prognosis [5,6], which justifies the vitality of studies aimed at the elaboration of criteria for the prognosis of SSICH outcome in the acute period [7].

Electroencephalography (EEG) is a very informative method to objectify a functional state of the cerebral structures [8]. Numerous studies have proved the informative value of the cerebral structures functional state assessment in acute brain lesions, mostly of ischemic origin [9–11]. Several studies have been focused only on the EEG pattern in patients with SSICH, mainly concerning aspects of the vital prognosis verification [12,13]. All of the aforementioned makes it important to develop the EEG criteria for the verification of the functional prognosis of the disease in the acute period.

### Aim

The aim of this study was to define electroencephalographic predictors of unfavorable functional outcome of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage in the acute period.

### Materials and methods

In order to achieve this goal, a prospective, cohort, comparative clinical and paraclinical study was conducted among 114 patients (67 men and 47 women, mean age  $67,4 \pm 0,9$  years). All the patients had a hypertensive first-ever SSICH confirmed by a clinical and neuroimaging examination. They were hospitalized to the Brain Circulation Disorders Department of the Municipal Institution "City Clinical Hospital No. 6" of the Zaporizhzhia City Council within the first 24 hours from the onset of the disease and underwent conservative therapy. A required informed consent for the study participation was signed by each patient.

If only a patient met one of the following criteria, he was excluded from the study:

- 1) acute cerebrovascular disorders in the anamnesis;
- 2)  $\geq 2$  lesions of the cerebral structures;
- 3) confirmed aneurysm or arteriovenous malformation of cerebral vessels;
- 4) secondary intracerebral hemorrhage due to ischemic stroke, brain tumor, taking anticoagulants;

5) indications for surgical treatment based on neurosurgical examination results;

6) somatic pathology at the decompensated stage;

7) malignant tumor.

The visualization of cerebral structures was performed with the help of computed tomography scanner "Siemens Somatom Spirit" (Germany). The following features were determined: localization of the lesion, intracerebral hemorrhage volume (using the ellipsoid formula), the severity of the midline shift. The clinical and neurological examination included the assessment of neurological deficit level in accordance with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) within the dynamics of the acute period of the disease. The functional outcome of SSICH in the acute period was determined on the 21st day of the disease using the modified Rankin scale, whereas score of >3 corresponded to unfavorable functional outcome (UFO), ≤3 – favorable functional outcome.

Electroencephalographic examination was conducted within the first 48 hours from the onset of SSICH with the help of a 21-channel encephalograph "NeuroCom" by "XAI-Medica" (Ukraine). The electrodes were placed in accordance with the international system "10–20". Artifact-free 30-second epoch was selected in order to conduct a spectral analysis. The following features of the bioelectrical cerebral activity were determined:

1) relative spectral rhythm power (RSRP) of delta (0.5–4.0 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz), beta (13–35 Hz), theta1 (4–6 Hz), theta2 (6–8 Hz), alpha1 (8–10 Hz), alpha2 (10–13 Hz), beta1 (13–25 Hz), beta2 (25–35 Hz) bands (%) separately for an affected hemisphere (AH) and intact hemisphere (IH);

2) fronto-occipital rhythm gradients (FORG) of the aforementioned bands separately for the AH and IH in accordance with the following formula: FORG (fronto-occipital rhythm gradient) = (absolute spectral rhythm power of the selected band in the frontal area – absolute spectral rhythm power of the selected band in the occipital area) / (absolute spectral rhythm power of the selected band in the frontal area + absolute spectral rhythm power of the selected band in the occipital area);

3) interhemispheric rhythm asymmetry (IHRA) of the aforementioned bands, including those taken separately for the frontal and occipital areas in accordance with the formula: interhemispheric rhythm asymmetry (IHRA) = (absolute spectral rhythm power of the selected band in the AH – absolute spectral rhythm power of the selected band in the IH) / (absolute spectral rhythm power of the selected band in the AH + absolute spectral rhythm power of the selected band in the IH).

All the patients received conservative therapy in accordance with the Unified Protocol of Medical Help for Patients with SSICH, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275 dated 17.04.2014.

Statistical analysis of the results was carried out using Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA, series number JPZ804I382130ARCN10-J) and MedCalc (version 18.2.1). The normality of the studied parameters distribution was checked with the Shapiro–Wilk criterion. As most of indexes were different from normal, descriptive statistics were presented in the form of a median and an interquartile range. The Mann–Whitney test was used for the assessment

of intergroup differences. In order to define independent predictors, factors with a significant prognostic value within the univariate logistic regression analysis and the significance level >0.05 based on the Hosmer–Lemeshow test were gradually included to the multivariate model. Threshold values of independent predictors with the optimal ratio of sensitivity and specificity were determined based on the ROC analysis. The results with a P value <0.05 were considered as statistically significant.

## Results

Hypertension was the etiological factor of SSICH in all the examined patients. The values of clinical and neuroimaging parameters in the studied cohort on the 1st day of the disease were as follows: total NIHSS score – 11 (8; 16), intracerebral hemorrhage volume – 8.5 (3.4; 15.5) ml, the midline shift – 1 (0; 3) mm.

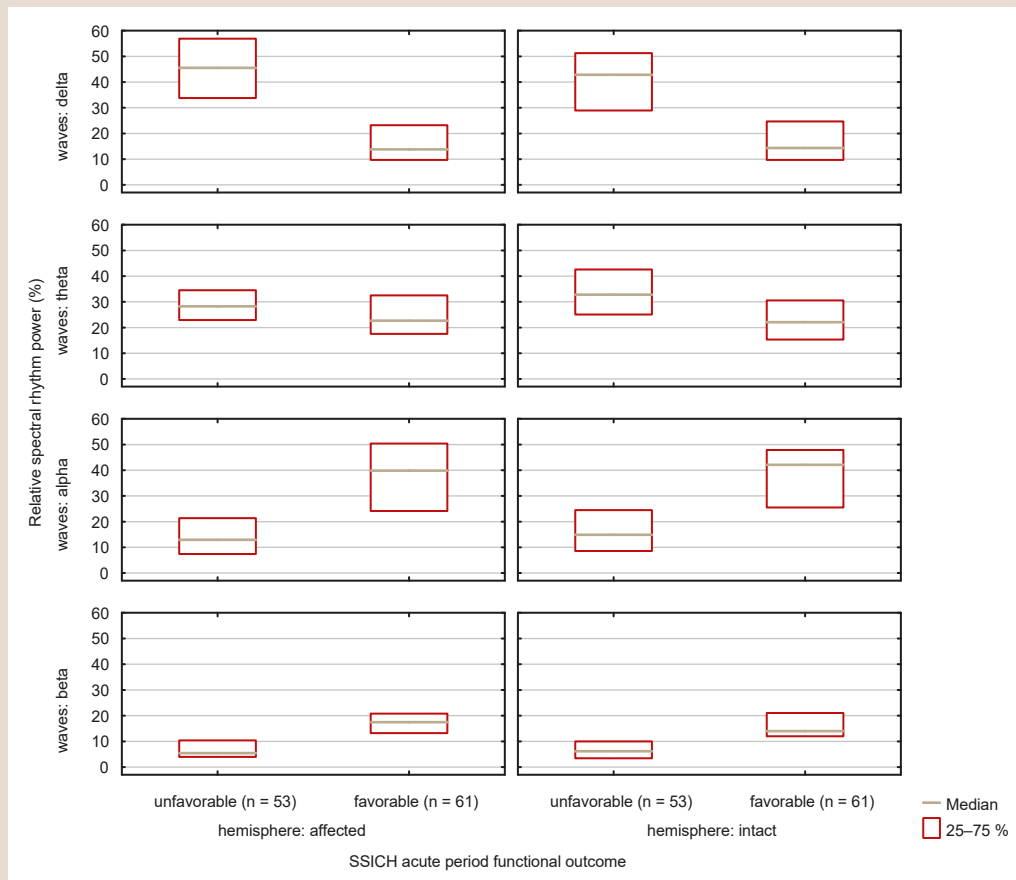
UFO in the acute period was determined in 53 (46.5%) cases. It was found that patients with UFO of SSICH in the acute period had different levels of total NIHSS score on the 1st day of the disease: 16 (14; 18) versus 8 (6; 10),  $P < 0.0001$ , different lesion sizes (12.5 (8.3; 29.6) ml vs. 4.3 (1.3; 9.3) ml,  $P < 0.0001$ ), different midline shifts (3 (1; 4) vs. 0 (0; 1) mm,  $P < 0.0001$ ).

Based on the structural analysis of the EEG pattern in comparison with SSICH acute period outcome, it was determined that patients with UFO in the first 2 days from the onset of the disease had following parameters: RSRP of delta band (45.6 (33.8; 56.9) % vs. 13.8 (9.7; 23.2) % in the AH and 42.9 (28.9; 51.3) % vs. 14.3 (9.7; 24.7) % in the IH,  $P < 0.0001$  for both), RSRP of theta band (28.3 (22.9; 34.5) % vs. 22.7 (17.5; 32.4) % in the AH,  $P = 0.0129$ ; 32.8 (25.1; 42.6) % vs. 22.1 (15.3; 30.5) % in the IH,  $P = 0.0009$ ), RSRP of alpha band (12.9 (7.4; 21.3) % vs. 39.8 (24.1; 50.4) % in the AH and 14.9 (8.6; 24.5) % vs. 42.1 (25.5; 47.9) % in the IH,  $P < 0.0001$  for both) and RSRP of beta band (5.5 (4.0; 10.4) % vs. 17.5 (13.2; 20.8) % in the AH and 6.2 (3.4; 10.0) % vs. 14.9 (12.0; 21.0) %,  $P < 0.0001$  for both) (Fig. 1).

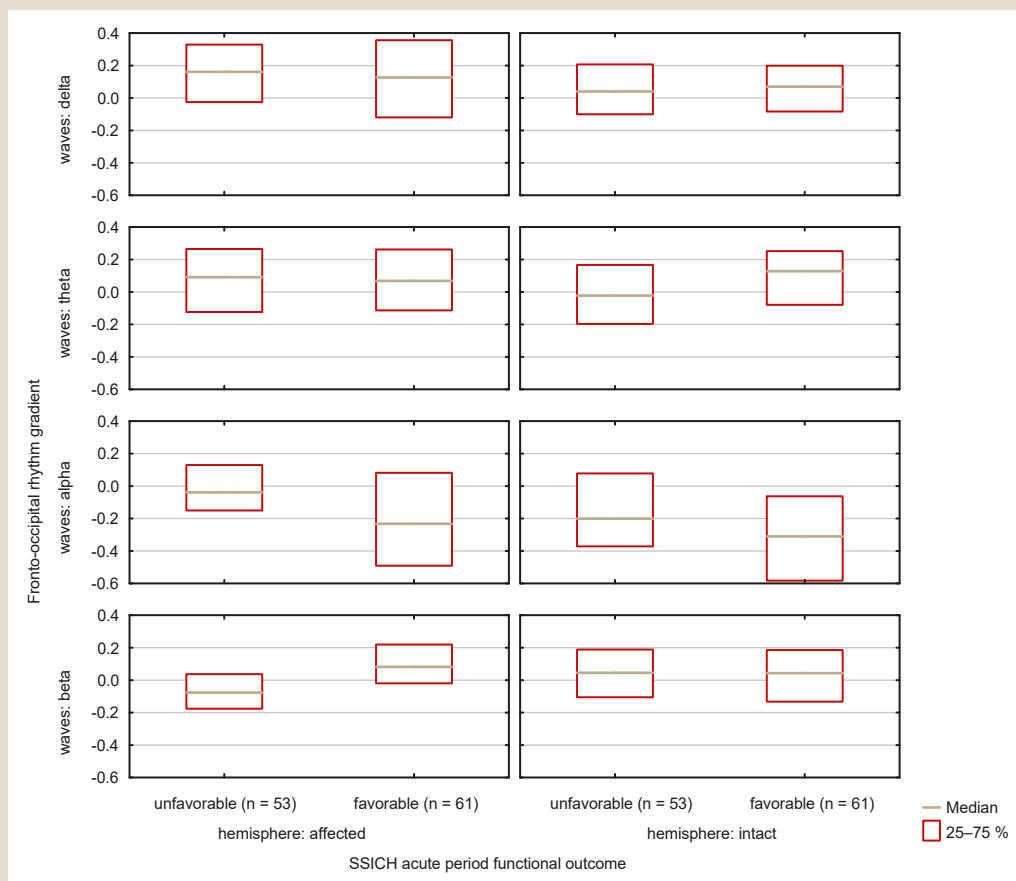
The groups of patients being compared also were different in RSRP indexes of theta1 band (13.7 (10.3; 18.8) % vs. 10.9 (8.0; 14.5) % in the AH,  $P = 0.0071$ ; 32.8 (25.1; 42.6) % and 22.1 (15.3; 30.5) % in the IH,  $P = 0.0009$ ), alpha1 band (9.7 (4.8; 14.7) % vs. 22.2 (12.3; 34.3) % in the AH and 9.8 (5.1; 17.3) % vs. 25.9 (9.5; 35.7) % in the IH,  $P < 0.0001$  for both), alpha2 band (3.6 (2.9; 5.7) % vs. 13.5 (9.3; 16.1) % in the AH and 4.2 (2.6; 6.6) % vs. 12.2 (7.2; 18.7) % in the IH,  $P < 0.0001$  for both), beta1 band (4.8 (3.2; 7.8) vs. 14.6 (11.3; 18.9) % in the AH and 5.1 (3.1; 8.0) % vs. 12.6 (9.7; 17.7) % in the IH,  $P < 0.0001$  for both) and beta2 band (1.0 (0.6; 1.8) % vs. 1.9 (1.5; 3.0) % in the AH,  $P = 0.0001$ ; 1.0 (0.3; 1.5) % vs. 1.6 (1.2; 2.5) in the IH %,  $P < 0.0001$ ).

It was determined that patients with UFO of SSICH in the first 2 days of the disease had different inversions of the negative fronto-occipital gradient of the total absolute spectral rhythm power in the frontal areas of the AH in comparison with the occipital areas (0.100 (0.006; 0.211) vs. -0.072 (-0.231; 0.084),  $P < 0.0001$  for both). The detected differences in the AH were due to higher fronto-occipital rhythm gradient of alpha band (-0.039 (-0.151; 0.130) vs. -0.232 (-0.491; 0.082),  $P = 0.0042$ ) due to alpha1





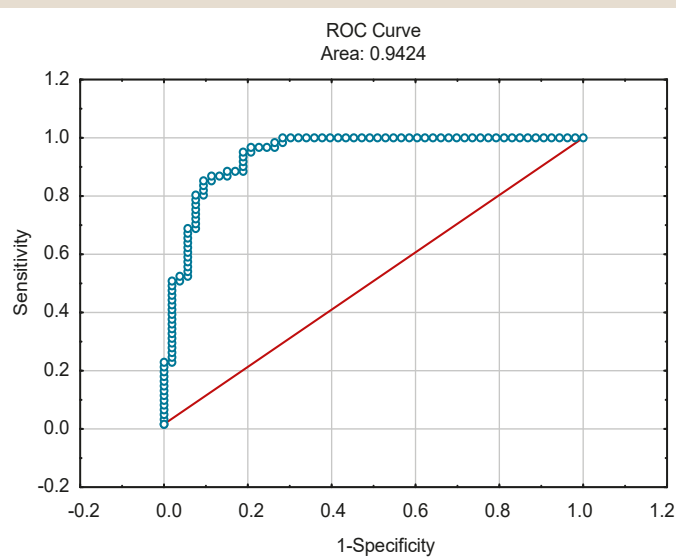
**Fig. 1.** RSRP levels in the affected and intact hemispheres in the first 48 hours from the onset of SSICH in comparison with the functional outcome in the acute period of the disease.



**Fig. 2.** Fronto-occipital rhythm gradient levels in the AH and IH in the first 2 days of SSICH in comparison with functional outcome of the disease in the acute period.

**Table 1.** RSRP indexes of EEG pattern in the first 2 days of SSICH, associated with the risk of unfavorable functional outcome in the acute period of the disease (based on the results of univariate logistic regression analysis)

| Parameters                                | OR    | 95 % CI     | P       |
|---|-------|-------------|---------|
| RSRP of delta band in the AH              | 1.13  | 1.08–1.17   | <0.0001 |
| RSRP of alpha1 band in the AH             | 0.89  | 0.85–0.93   | <0.0001 |
| RSRP of alpha band in the AH              | 0.89  | 0.85–0.93   | <0.0001 |
| RSRP of alpha1 band in the IH             | 0.92  | 0.89–0.96   | <0.0001 |
| FORG of alpha1 band in the AH             | 5.91  | 2.00–17.49  | 0.0013  |
| FORG of alpha band in the AH              | 5.85  | 1.77–19.38  | 0.0038  |
| FORG of beta1 band in the AH              | 0.04  | 0.001–0.31  | 0.0023  |
| FORG of beta2 band in the AH              | 0.05  | 0.01–0.21   | 0.0001  |
| FORG of beta band in the AH               | 0.02  | 0.004–0.20  | 0.0007  |
| FORG of theta2 band in the IH             | 0.13  | 0.04–0.45   | 0.0014  |
| FORG of alpha2 band in the IH             | 8.21  | 2.09–32.33  | 0.0026  |
| FORG of alpha band in the IH              | 4.15  | 1.22–14.11  | 0.0227  |
| FORG of beta2 band in the IH              | 0.11  | 0.03–0.43   | 0.0013  |
| IHRA of delta band frontal area           | 9.20  | 1.94–43.53  | 0.0052  |
| IHRA of alpha2 band in the frontal area   | 0.17  | 0.04–0.74   | 0.0184  |
| IHRA of beta1 band in the frontal area    | 0.01  | 0.001–0.22  | 0.0023  |
| IHRA of beta band in the frontal area     | 0.02  | 0.002–0.41  | 0.0100  |
| IHRA of theta2 band in the occipital area | 0.14  | 0.04–0.49   | 0.0020  |
| IHRA of alpha1 band in the occipital area | 0.28  | 0.10–0.78   | 0.0154  |
| IHRA of beta1 band in the occipital area  | 12.58 | 1.59–99.41  | 0.0163  |
| IHRA of beta band in the occipital area   | 19.19 | 2.07–177.74 | 0.0093  |



**Fig. 3.** ROC-curve of the developed mathematical model for the prognosis of the unfavorable functional outcome of SSICH in the acute period.

band (-0.002 (-0.210; 0.236) vs. -0.266 (-0.558; 0.051), P = 0.0012) and beta band (-0.077 (-0.176; 0.037) vs. 0.082 (-0.020; 0.220), P = 0.0001) due to beta1 band (-0.056 (-0.168; 0.041) vs. 0.073 (-0.035; 0.205), P = 0.0005) and beta2 band (-0.070 (-0.285; 0.259) vs. 0.230 (0.071; 0.339), P < 0.0001). The differences in the fronto-occipital rhythm gradient in the IH were detected in theta band (-0.022 (-0.197; 0.167) vs. 0.128 (-0.079; 0.252), P = 0.0416) by means of theta2 band (-0.180 (-0.432; 0.053) vs. 0.045 (-0.135; 0.213), P = 0.0005), alpha band (-0.201 (-0.371; 0.078) vs. -0.310 (-0.582; -0.063), P = 0.0194) by means of alpha2 band (-0.078 (-0.289; 0.057) vs. -0.289 (-0.489;

-0.150), P = 0.0009), beta2 band (-0.036 (-0.150; 0.206) vs. 0.281 (0.101; 0.416), P = 0.0005) (Fig. 2).

Based on the analysis of the interhemispheric organization of EEG pattern characteristics, it was determined that patients with UFO in the acute period of SSICH during the first 2 days of the disease onset had greater interhemispheric asymmetry in the frontal areas by means of delta band rhythms (0.169 (0.020; 0.318) vs. 0.072 (-0.166; 0.161), P = 0.0030) and beta1 band (-0.052 (-0.222; 0.030) vs. -0.015 (-0.105; 0.110), P = 0.0046) combined with smoothed interhemispheric rhythm asymmetry of alpha2 band (0.008 (-0.175; 0.193) vs. 0.081 (-0.029; 0.234), P = 0.0471) by means of alpha2 band (-0.051 (-0.339; 0.134) vs. 0.061 (-0.111; 0.214), P = 0.0266). As for the occipital areas, interhemispheric rhythm asymmetry showed negative indexes of theta2 band (-0.093 (-0.423; 0.139) vs. 0.063 (-0.132; 0.233), P = 0.0042) and alpha1 band (-0.160 (-0.461; -0.009) vs. 0.010 (-0.252; 0.229), P = 0.0111), whereas beta band and beta2 band had positive interhemispheric rhythm asymmetry: 0.044 (-0.082; 0.151) vs -0.055 (-0.193; 0.055) (P = 0.0032) and 0.048 (-0.101; 0.137) vs. -0.067 (-0.216; 0.072) (P = 0.0102), respectively. Intergroup differences in interhemispheric asymmetry of the total absolute spectral power were detected only for alpha band rhythms (-0.128 (-0.280; 0.073) vs. -0.041 (-0.180; 0.161), P = 0.0484).

The most significant indexes of RSRP, FORG and IHRA of EEG pattern were determined based on the univariate logistic regression analysis. All of these were associated with the risk of UFO in the acute period of SSICH (Table 1).

The use of multivariate logistic regression analysis allowed to determine that the following indexes were associated with SSICH outcome in the acute period amongst the aforementioned spectral analysis indexes of the brain bioelectrical activity: RSRP of delta band in the AH (OR (95 % CI) = 1.18 (1.11–1.25), P < 0.0001) and FORG of beta band in the AH (OR (95 % CI) = 0.0007 (0.0001–0.0293), P = 0.0001). These indexes maintained a statistically significant relation with the functional outcome in the acute period of SSICH in case of the following clinical and neuroimaging criteria inclusion to the list of potential predictors: total NIHSS score, intracerebral hemorrhage volume, severity of midline shift.

A mathematical model for the determination of the individual risk of UFO in the acute period of SSICH was developed on the basis of the brain bioelectrical activity spectral analysis results in the first 2 days from the disease onset. It is represented by the following binary logistic regression equation:

$$\beta = -4.67 + 0.16 \times \text{Pred1} - 7.24 \times \text{Pred2}, \text{ where}$$

$$-6.55 - \beta_0 \text{ (intercept);}$$

$$\text{Pred1} - \text{RSRP of delta band in the AH;}$$

$$\text{Pred2} - \text{FORG of beta band in the AH.}$$

On the basis of the ROC-analysis, it was determined that the value  $\beta > -0.2$  was the integral electroencephalographic predictor of UFO in the acute period of SSICH (sensitivity = 83.0 %; specificity = 93.4 %; AUC (95 % CI) = 0.94 (0.88–0.98), P < 0.0001) (Fig. 3).

The proportion of correctly classified observations using this model constituted 87.7 % (the level of statistical significance according to the Hosmer-Lemeshow test P = 0.8377).

## Discussion

The comparative analysis of the brain bioelectrical activity spectral parameters showed a bilateral predomination of a slow-wave activity (mostly delta) in the EEG pattern in patients with UFO of SSICH in the acute period in the first 2 days upon the onset of the disease. The RSRP values of delta band in this group of patients were 3.0–3.3 times higher. Lower RSRP levels of alpha band (2.8–3.1 times) and beta band (2.3–3.2 times) were reciprocal in both hemispheres. The obtained data are consistent with the results of studies on the prognostic value of spectral analysis of brain bioelectrical activity in patients with acute brain lesions of ischemic origin, which determined the relation between the spectral power shift towards slow-wave activity and the worse outcome of the disease [10,11].

The specific features of the interhemispheric organization of the EEG pattern in comparison with the functional outcome of SSICH in the acute period were also determined. Bilateral reduction in FORG of alpha band combined with the inversion of FORG of beta band in the AH and beta2 band in the IG was typical for the subcohort of patients with unfavorable functional prognosis of SSICH in the acute period in the first 2 days upon the onset of the disease.

Thus, the reduction in FORG of alpha band showed the smoothing of differences between the frontal and occipital areas due to the levels of absolute spectral power of these rhythms. The obtained data are consistent with the results of a study conducted by M. Purandare et al. (2018) [13], which demonstrated the informative value of the reduction in the fronto-occipital gradient of rhythms as an electroencephalographic predictor of intracerebral hemorrhage unfavorable outcomes. In our opinion, the detected changes in FORG of alpha band in the AH and IH have different origins. Thus, the reduction in FORG of alpha band in the AH reflects ipsilateral depression of the absolute spectral rhythm power in the occipital areas due to focal lesions of specific brain systems; whereas the reduction in FORG of alpha band in the IH is due to the elevation of the absolute spectral rhythm power in the frontal area. The heterogeneous genesis of changes in FORG of alpha band in the AH and IH was also confirmed by the fact that the reduction in FORG of alpha1 band was detected in the AH, whereas the IH showed the reduction in FORG of alpha2 band. Statistically significant intergroup differences were also identified in RSRP of alpha2 band in the frontal area. The FORG inversion of beta band in the AH and FORG of beta2 band in the AH showed a more pronounced decrease in the absolute spectral power of the abovementioned rhythms in the frontal areas of both hemispheres in comparison with the occipital areas.

The detailed analysis of intergroup differences between IHA indexes in the frontal and occipital areas of the brain allowed to specify the changes in the interhemispheric EEG pattern organization and to find the following peculiarities of IHA, associated with the high risk of UFO in the acute period of SSICH:

- 1) greater IHRA of delta band in the frontal areas due to the aforementioned activity prevalence in the AH in comparison with the IH as for the absolute spectral power level;
- 2) smooth IHRA of alpha2 band in the frontal areas due to the aforementioned activity prevalence in the AH in comparison with the IH as for the absolute spectral power level;

- 3) negative IHRA of theta2 band in the occipital areas due to the aforementioned activity prevalence in the AH in comparison with the IH as for the absolute spectral power level;

- 4) negative IHRA of alpha1 band in the occipital areas due to the aforementioned activity prevalence in the AH in comparison with the IH as for the absolute spectral power level;

- 5) IHRA of beta band by means of beta2 band in the occipital areas due to the aforementioned activity prevalence in the AH in comparison with the IH as for the absolute spectral power level.

The detected significant differences between the studied groups as for clinical and neuroimaging parameters allow us to consider the abovementioned changes in the EEG pattern to be neurophysiological markers of the severity in focal lesions of the cerebral structures. The study provided the diagnostic value of FORG and IHRA of different bands (in the frontal and occipital areas) in order to determine the functional prognosis of SSICH in the acute period. Namely, unfavorable prognosis was illustrated by the bilateral reduction in zonal differences in alpha rhythm range (due to alpha1 band in the AH, alpha2 band in the IH), the FORG inversion of beta range in the AH, and the reduction in zonal rhythm differences in beta2 band in the IH with the formation of multidirectional interhemispheric asymmetry found in the frontal and occipital areas of the brain.

Based on the univariate logistic regression analysis, the most informative indicators of RSRP, FORG and IHRA were determined to predict the functional outcome of the acute period in SSICH. The multivariate logistic regression analysis allowed to verify independent electroencephalographic predictors (RSRP of delta band, FORG of beta band) and to integrate them into the mathematical model enabling clinicians to identify patients with increased risk of UFO in the acute period of SSICH with an accuracy of 87.7 %. The analysis of the electroencephalographic predictor coefficients, included in the mathematical model, led to the identification of a link between these indicators and the risk of lethal outcome. Thus, the coefficient of RSRP of delta band in the AH had a positive value, while the coefficient and FORG of beta band in the AH had a negative value. The abovementioned confirms that UFO of SSICH in the acute period was associated with high RSRP indexes of delta band in the AH and low FORG indexes (including negative) of beta band in the AH.

The value of AUC of the developed mathematical model constituted 0.94 ( $P < 0.0001$ ) indicating a high forecast accuracy (based on the assessment with the help of the scale of M. H. Zweig, G. Campbell (1993) [14]). It also has proved the viability if its use in patients with SSICH within the complex of diagnostic procedures for the functional prognosis verification of the acute period outcome in SSICH and as the basis for making decisions for further medical treatment issues.

## Conclusions

1. Bilateral shift of EEG spectral power pattern of rhythms towards the slow-wave activity with the formation of interhemispheric asymmetry of delta band rhythms in the frontal areas, bilateral reduction in zonal differences

of alpha band rhythms (by means of alpha2 band, alpha1 band), the inversion of fronto-occipital rhythm gradient of beta band in the affected hemisphere and the reduction in zonal differences in beta band rhythms due to beta2 band in the intact hemisphere with the formation of multidirectional interhemispheric asymmetry in the frontal and occipital parts of the brain in the first 2 days upon the onset of SSICH are considered as criteria for the unfavorable functional outcome in the acute period of the disease.

2. Independent association with the risk of unfavorable functional outcome of SSICH in the acute period was proved for the following indexes of the spectral analysis of EEG pattern in the first 2 days from the disease onset: the relative spectral rhythm power of delta band in the affected hemisphere (OR (95 % CI) = 1.18 (1.11–1.25),  $P < 0.0001$ ) and fronto-occipital rhythm gradient of beta band in the affected hemisphere (OR (95 % CI) = 0.0007 (0.0001–0.0293),  $P = 0.0001$ ).

3. The mathematical model for the determination of an individual risk of unfavorable functional outcome of SSICH in the acute period was developed. It takes into consideration the most informative indexes of a spectral analysis of the brain bioelectrical activity in the first 2 days upon the onset of the disease (AUC (95 % CI) = 0.94 (0.88–0.98),  $P < 0.0001$ ; forecast accuracy = 87.7 %).

**The perspective for the further studies** is to increase the forecast accuracy for the short-term functional prognosis in patients with SSICH based on the assessment of EEG pattern reorganization in the acute period of the disease.

#### Funding

The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University "Improving diagnosis and treatment of cerebral circulation disorders at different stages of the disease", number of state registration O118U007145 (2018–2023).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2020  
Після доопрацювання / Revised: 10.08.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 12.08.2020

#### Information about authors:

Kozolinkin O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-9878-5798](https://orcid.org/0000-0001-9878-5798)

Kuznietsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

#### Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Кузнецов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Козьолкин А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Кузнецов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Katan, M., & Luft, A. (2018). Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, 38(2), 208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- [2] An, S. J., Kim, T. J., & Yoon, B. W. (2017). Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *Journal of Stroke*, 19(1), 3-10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
- [3] Alerhand, S., & Lay, C. (2017). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35(4), 825-845. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.002>
- [4] Ziai, W. C., & Carhuapoma, J. R. (2018). Intracerebral Hemorrhage. *Continuum*, 24(6), 1603-1622. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000672>
- [5] Steiner, T., Al-Shahi Salman, R., Beer, R., Christensen, H., Cordonnier, C., Csiba, L., Forsting, M., Harnof, S., Klijn, C. J., Krieger, D., Mendelow, A. D., Molina, C., Montaner, J., Overgaard, K., Petersson, J., Roine, R. O., Schmutzhard, E., Schwerdtfeger, K., Stapf, C., Tatlisumak, T., ... European Stroke Organisation. (2014). European Stroke Organisation (ESO) Guidelines in the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Stroke*, 9(7), 840-855. <https://doi.org/10.1111/ijs.12309>
- [6] Gregório, T., Pipa, S., Cavaleiro, P., Atanásio, G., Albuquerque, I., Chaves, P. C., & Azevedo, L. (2018). Prognostic models for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), Article 145. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0613-8>
- [7] Safatli, D. A., Günther, A., Schlattmann, P., Schwarz, F., Kalf, R., & Ewald, C. (2016). Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surgical Neurology International*, 7(Suppl. 18), S510-S517. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.187493>
- [8] Stojanović, B., & Djurasić, L. (2013). Predictive importance of Index of Asymmetry in recovery following stroke. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, 60(1), 101-104. <https://doi.org/10.2298/aci1301101s>
- [9] Xin, X., Chang, J., Gao, Y., & Shi, Y. (2017). Correlation Between the Revised Brain Symmetry Index, an EEG Feature Index, and Short-term Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(2), 162-167. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000341>
- [10] Sheorajpanday, R. V., Nagels, G., Weeren, A. J., van Putten, M. J., & De Deyn, P. P. (2011). Quantitative EEG in ischemic stroke: Correlation with functional status after 6 months. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 874-883. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.07.028>
- [11] Wolf, M. E., Ebert, A. D., & Chatzikonstantinou, A. (2017). The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration. *International Journal of Neuroscience*, 127(5), 421-426. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1189913>
- [12] Chen, Y., Xu, W., Wang, L., Yin, X., Cao, J., Deng, F., Xing, Y., & Feng, J. (2018). Transcranial Doppler combined with quantitative EEG brain function monitoring and outcome prediction in patients with severe acute intracerebral hemorrhage. *Critical Care*, 22(1), Article 36. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1951-y>
- [13] Purandare, M., Ehlert, A. N., Vaitkevicius, H., Dworetzky, B. A., & Lee, J. W. (2018). The role of cEEG as a predictor of patient outcome and survival in patients with intraparenchymal hemorrhages. *Seizure*, 61, 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.014>
- [14] Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: a Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561-577.



# Хірургічне лікування ускладненого аневризматичного інтракраніального крововиливу. Аналіз результатів лікування при використанні ендovasкулярного або мікрохірургічного методу оклюзії аневризми

О. Ю. Полковніков\*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – порівняти результати лікування гострого періоду аневризматичного субарахноїдального крововиливу (САК) з ускладненим варіантом перебігу залежно від застосованого методу оклюзії аневризми – мікрохірургічного «кліпування» або ендovasкулярного «койлінгу».

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати лікування пацієнтів з аневризматичним САК, з-поміж них визначили 124 (49,6 %) спостереження ускладненого перебігу. З останніх виділили групу «койлінгу» і групу «кліпування». Ступінь важкості САК визначили за допомогою клінічних шкал Hunt–Hess, WFNS і радіологічної шкали Fisher. Результат оцінювали згідно з модифікованою шкалою Ренкіна (мШР).

**Результати.** Вікова градація та гендерні відмінності в групах порівняння не мали вірогідної різниці. Визначили майже однаково кількість аневризм комплексу передньої мозкової – передньої з'єднувальної артерії: 54,84 % – у групі «койлінгу», 61,29 % – у групі «кліпування». У групі «койлінгу» переважали аневризми внутрішньої сонної артерії (32,26 %), а в групі «кліпування» переважали аневризми середньої мозкової артерії (35,48 %).

За ступенем важкості субарахноїдального крововиливу (середнє значення – сз) не було вірогідних відмінностей: за WFNS у групі «койлінгу» – 2,1, Hunt–Hess – 2,63; у групі «кліпування» – 2,1 та 2,7; за шкалою Fisher (сз) – 3,5 у групі «койлінгу», 3,4 – у групі «кліпування».

Середнє значення ступеня порушення функції за мШР у групі «койлінгу» становило 2,64, а у групі кліпування – 3,5. Хороший результат лікування (1–2 ст. за мШР) визначили у 67,7 % спостережень групи «койлінгу», групи «кліпування» – у 37,1 %. Летальність становила 17,7 % у групі «койлінгу», 19,3 % – у групі «кліпування».

Виявили пряму кореляцію між ступенем тяжкості САК за шкалами (Hunt–Hess, WFNS) і мШР. Кореляції між ступенем тяжкості САК за шкалами Fisher і мШР не було.

**Висновки.** За однакової важкості ускладненого аневризматичного крововиливу за визначеними шкалами функціональний результат лікування у групі «койлінгу» виявився кращим. Шкала Fisher не мала кореляції з функціональним результатом. Мікрохірургічне «кліпування» частіше призводить до розвитку шунтзалежної гідроцефалії.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив, ендovasкулярний койлінг, мікрохірургія.

Запорізький медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 611-616

\*E-mail:  
[aupolkovnikov@gmail.com](mailto:aupolkovnikov@gmail.com)

## Surgical treatment of complicated aneurysmal SAH. An analysis of treatment results when using endovascular coiling or microsurgical clipping of aneurysm

O. Yu. Polkovnikov

**Aim** – to compare the treatment results of the acute period of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) with a complicated course depending on the method used for occlusion of the aneurysm – microsurgical clipping or endovascular coiling.

**Material and methods.** The treatment results of patients with aneurysmal SAH were analyzed, among which 124 cases (49.6 %) with the complicated course were identified and divided into a “coiling” group and a “clipping” group. The severity of SAH was determined using the Hunt–Hess and WFNS clinical scales, and the Fisher radiological scale. The result was evaluated according to the modified Rankin scale (mRS).

**Results.** Age gradation and gender differences in the compared groups did not have a significant difference. An almost equal number of aneurysms of the anterior cerebral – anterior communicating artery complex was noted, 54.84 % in the “coiling” group and 61.29 % in the “clipping” group. The “coiling” group was dominated by internal carotid artery aneurysms (32.26 %), while middle cerebral artery aneurysms prevailed in the “clipping” group (35.48 %).

There were no significant differences in the severity of SAH (mean value (mv)): WFNS in the “coiling” group – 2.1 and Hunt–Hess – 2.63, in the “clipping” group – 2.1 and 2.7, respectively; the mv on the Fisher scale was 3.5 in the “coiling” and 3.4 – in the “clipping” group.

The mv of the dysfunction degree according to mRS amounted to 2.64 in the “coiling” group and 3.5 in the “clipping” group. A good treatment result (mRS score of 1–2) was noted in 67.7 % of cases in the “coiling” group, while in the “clipping” group – in 37.1 %. Mortality rate was 17.7 % in the “coiling” group and 19.3 % – in the “clipping” group.

There was a direct correlation between the SAH severity according to the Hunt–Hess and WFNS scales and mRS. There was no correlation between the SAH severity according to the Fisher scale and mRS.

**Conclusions.** With the same severity of complicated aneurysmal SAH according to the generally accepted scales, the functional treatment outcome was better in the “coiling” group. The Fisher scale did not correlate with the functional outcome defined by mRS. Microsurgical “clipping” often resulted in the development of shunt-dependent hydrocephalus.

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, endovascular coiling, microsurgery.

Zaporozhye medical journal  
2020; 22 (5), 611-616

**Ключевые слова:**  
субарахноидальное кровоизлияние, микрохирургия.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 611-616

## Хирургическое лечение осложненного аневризматического интракраниального кровоизлияния. Анализ результатов лечения при применении эндоваскулярного или микрохирургического методов окклюзии аневризмы

А. Ю. Полковников

**Цель работы** – сравнить результаты лечения острого периода аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) с осложненным вариантом течения в зависимости от применяемого метода окклюзии аневризмы – микрохирургического «клипирования» или эндоваскулярного «койлинга».

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения пациентов с аневризматическим САК, из которых выделили 124 (49,6 %) наблюдения осложненного течения. Из последних выделена группа «койлинга» и группа «клипирования». Степень тяжести САК определяли с помощью клинических шкал Hunt–Hess и WFNS, радиологической шкалы Fisher. Результат оценивали согласно модифицированной шкале Рэнкина (МШР).

**Результаты.** Возрастная градация и гендерные различия в сравниваемых группах не имели достоверной разницы. Отмечено практически равное количество аневризм комплекса передней мозговой – передней соединительной артерий: 54,84 % – в группе «койлинга», 61,29 % – в группе «клипирования». В группе «койлинга» преобладали аневризмы внутренней сонной артерии – 32,26 %, аневризмы средней мозговой артерии преобладали в группе «клипирования» – 35,48 %. По степени тяжести субарахноидального кровоизлияния (среднее значение (сз)) достоверных различий не было: WFNS в группе «койлинга» – 2,1 и Hunt–Hess – 2,63, группе «клипирования» – 2,1 и 2,7, по шкале Fisher (сз) – 3,5 в группе «койлинга» и 3,4 в группе «клипирования». Среднее значение степени нарушения функции по МШР в группе «койлинга» составило 2,64, а в группе «клипирования» – 3,5. Хороший результат лечения (1–2 ст. по МШР) отмечен в 67,7 % наблюдений группы «койлинга», группы «клипирования» – в 37,1 %. Летальность составила в группе «койлинга» 17,7 %, в группе «клипирования» – 19,3 %. Отмечена прямая корреляция между степенью тяжести САК согласно шкал (Hunt–Hess, WFNS) и МШР. Корреляции между степенью тяжести САК согласно шкалы Fisher и МШР не было.

**Выводы.** При одинаковой тяжести осложненного аневризматического кровоизлияния по принятым шкалам функциональный результат лечения в группе «койлинга» оказался лучшим. Шкала Fisher не имела корреляции с функциональным исходом по МШР. Микрохирургическое «клипирование» чаще приводит к развитию шунтзависимой гидроцефалии.

Субарахноидальный кровоизлив (САК) унаслідок розриву аневризми судин головного мозку – один із небезпечних для життя станів, має високий рівень інвалідизації та смертності та становить до 85 % серед усіх САК, 15 % пацієнтів гинуть до госпіталізації у стаціонар [1].

САК має частоту до 9 на 100 тисяч на рік, вражає людей зрілого віку, більшість хворих – віком до 55 років [2]. Третина хворих помирають протягом перших 3 місяців після крововиливу, кожен п'ятий потребує стороннього догляду [3].

Ті, хто пережив перші години після розриву аневризми, мають ризик повторного крововиливу, перебуваючи у стаціонарі. Хоча за попередні 20 років терміни від розриву до хірургічної оклюзії аневризми істотно скоротилися, майже 15 % пацієнтів мали повторний крововилив, перебуваючи у спеціалізованому стаціонарі [4]. Розрив аневризми запускає каскад патологічних реакцій, що пов'язані з фізичними, метаболічними ушкоджувальними факторами.

Якщо нерозірвані церебральні аневризми не в усіх випадках потребують хірургічного лікування, то аневризма, що розірвалася, зумовлює необхідність оклюзії в максимально короткі терміни. Ультрараннє лікування розірваних церебральних аневризм істотно впливає на результати лікування, сприяє зниженню витрат на госпіталізацію [5]. Ультрарання (<24 год після САК) емболізація розірваних аневризм пов'язана з поліпшенням клінічних результатів порівняно з емболізацією пізніше ніж 24 години у пацієнтів із важким ступенем САК [6].

Гострі та відтерміновані ускладнення розриву церебральної аневризми зумовлюють розвиток ранніх і відтермінованих патологічних станів, що призводять до вторинного ураження головного мозку та погіршують результати лікування.

### Мета роботи

Порівняти результати лікування гострого періоду аневризматичного САК з ускладненим варіантом перебігу залежно від застосованого методу оклюзії аневризми – мікрохірургічного «кліпування» або ендоваскулярного «койлінгу».

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати лікування пацієнтів з ускладненим перебігом аневризматичного САК у гострому періоді, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нейрохірургічної патології судин голови та шиї з рентгеноопераційною Інститутом нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України та відділенні нейрохірургії Запорізької обласної клінічної лікарні з 2014 до 2018 р.

Проаналізували 250 випадків і виокремили 124 спостереження (49,6 %), в яких констатовано ускладнений перебіг аневризматичного САК. Критерії ускладненого перебігу: наявність паренхіматозного або вентрикулярного крововиливу, наявність симптомного вазоспазму [7,8], розвиток гострої або арезорбтивної гідроцефалії, що підтверджена КТ або МРТ, відтермінована вторинна ішемія. Серед них були 62 випадки, в яких для оклюзії аневризми, що розірвалася, використали ендоваскулярний койлінг (група «койлінгу» – 1 група), та 62, в яких аневризма була кліпована (група «кліпування» – 2 група).

Оцінювали клінічний стан і неврологічний статус пацієнта на час госпіталізації, під час і після лікування. Ступінь важкості САК визначали за допомогою клінічних шкал Hunt–Hess і WFNS і радіологічної шкали Fisher. Ступінь інвалідизації на час виписування зі стаціонару – згідно з модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

Для нейровізуалізації типу крововиливу, характеру порушень ліквородинаміки, геморагічних, ішемічних ускладнень під час лікування, а також в окремих спостереженнях джерела крововиливу, застосовували КТ головного мозку (комп'ютерний томограф Toshiba Asteion Super 4) і МРТ (магнітно-резонансний томограф Hitachi Airis Mate 0,2 T і Hitachi Echelon 1,5 T). За даними церебральної ангіографії, використовуючи ангіографічні комплекси Siemens Axiom Artis MP та Toshiba Infinix INFx 8000V VF-i/SP, визначали локалізацію аневризми, особливості її будови, ступінь вираженості ангіоспазму. Інвазивну церебральну ангіографію здійснили в 100 % спостережень. Усі хворі отримали хірургічне лікування, що спрямоване на «вимкнення» аневризми з кровообігу.

Усі пацієнти, яким виконали ендovasкулярне втручання рутинно, проходили контрольну інвазивну ангіографію через 3 і 12 місяців після операції, а потім МРТ у режимі ангіографії кожні 3 роки. У випадках реканалізації аневризми терміни контрольних обстежень могли змінитися. Пацієнти, яким виконали кліпування аневризми, проходили контрольну ангіографію тільки в окремих випадках, за рекомендацією нейрохірурга, який оперував.

## Результати

Вікова градація та гендерні відмінності в порівнюваних групах не мали вірогідної різниці. Середній вік у групі «койлінгу» – 48,97 року (від 14 до 74 років), у групі «кліпування» – 48,92 року (від 19 до 68). За гендерною ознакою у групі «койлінгу» більшість становили жінки –  $n = 36$  (58,1 %), а в групі «кліпування» – чоловіки –  $n = 35$  (56,4 %).

Визначили майже однакову кількість аневризми комплексу передньої мозкової – передньої з'єднувальної артерії: 34 (54,84 %) – у групі «койлінгу», 38 (61,29 %) – у групі «кліпування». У групі «койлінгу» переважали аневризми внутрішньосонної артерії – 20 (32,26 %), у групі «кліпування» – 10 (16,13 %); аневризми середньої мозкової артерії переважали у групі «кліпування» – 22 (35,48 %) проти 5 (8,07 %) у групі «койлінгу» (табл. 1).

Розрив аневризми крім субарахноїдального крововиливу ускладнений у групі «койлінгу» вентрикулярною геморагією (у 22 (35,48%) випадках), формуванням паренхіматозної гематоми (в 10 (16,13 %)), паренхіматозно-вентрикулярний крововилив виявили у 12 (19,35 %) спостереженнях. У групі «кліпування» вентрикулярний крововилив діагностували в 6 (9,68%) випадках, паренхіматозну гематому – у 24 (38,71 %), паренхіматозно-вентрикулярний крововилив – у 19 (30,64 %).

Перебіг гострого періоду крововиливу у групі «койлінгу» ускладнений розвитком гострої або арозертвальної гідроцефалії у 13 (20,97 %) випадках, симптомний ангіоспазм визначили у 19 (30,65 %) спостереженнях, розвиток вторинної відтермінованої ішемії – у 21 (33,87 %). У групі «кліпування» гідроцефалію зафіксували у 12 (19,35 %) випадках, симптомний ангіоспазм – у 37 (59,67 %), розвиток вторинної відтермінованої ішемії – у 19 (30,65 %) (табл. 2).

За ступенем важкості субарахноїдального крововиливу (середнє значення – сз) вірогідних відмінностей не було: WFNS групи «койлінгу» – 2,1, Hunt–Hess – 2,63;

**Таблиця 1.** Локалізація аневризми, що розірвалася, у групі «койлінгу» (1) та групі «кліпування» (2),  $n$  (%)

| Локалізація                                     | Група 1, $n = 62$ | Група 2, $n = 62$ | $p$    |
|---|-------------------|-------------------|--------|
| Передня мозкова – передня з'єднувальної артерії | 34 (54,84)        | 38 (61,29)        | >0,05  |
| Внутрішня сонна артерія                         | 20 (32,26)        | 10 (16,13)        | 0,0360 |
| Середня мозкова артерія                         | 5 (8,07)          | 22 (35,48)        | 0,0002 |
| Вертебро-базиллярний басейн                     | 3                 | 2                 | >0,05  |

**Таблиця 2.** Розподіл згідно з критеріями ускладненого перебігу аневризматичного САК,  $n$  (%)

| Критерії ускладненого перебігу                           | Група 1, $n = 62$ | Група 2, $n = 62$ | $p$   |
|--|-------------------|-------------------|-------|
| Внутрішньослуночковий крововилив                         | 22 (35,48)        | 6 (9,68)          | <0,05 |
| Паренхіматозний крововилив                               | 10 (16,13)        | 24 (38,71)        | <0,05 |
| Паренхіматозно-вентрикулярний крововилив                 | 12(19,35)         | 19(30,64)         | <0,05 |
| Гостра або арозертвальної гідроцефалія                   | 13 (20,97)        | 12 (19,35)        | >0,05 |
| Вторинна відтермінована ішемія (підтверджена КТ або МРТ) | 21 (33,87)        | 19 (30,65)        | >0,05 |
| Симптомний вазоспазм                                     | 19 (30,65)        | 37 (59,67)        | <0,05 |

групи «кліпування» – 2,1 і 2,7 відповідно. За шкалою Fisher (сз): 3,5 – у групі «койлінгу», 3,4 – у групі «кліпування» (рис. 1).

За термінами оклюзії аневризми з моменту розриву до 72 годин було 16 (25,8 %) спостережень, 3–14 днів – 30 (48,4 %) спостережень, 15–28 днів – 16 (25,8 %) у групі «койлінгу»; у групі «кліпування» в терміни до 72 годин прооперували 28 (45,16 %) пацієнтів, 3–14 днів – 31 (50 %) пацієнт, 15–28 – 3 (4,84 %) (рис. 2).

Результати лікування оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР). Як добрі визначили результати спостережень із 1–2 ступенем за мШР, задовільні – з 3 ступенем, незадовільні – спостереження з 4–5 ступенем за мШР. Середнє значення ступеня порушення функції за мШР у групі «койлінгу» становило 2,64, у групі кліпування – 3,5 (рис. 3). Добрий результат лікування (1–2 ст. за мШР) визначили у 42 (67,7 %) спостережень групи «койлінгу», у 23 (37,1 %) – групи «кліпування». Летальність становила у групі «койлінгу» 11 (17,7 %) випадків, у групі «кліпування» – 12 (19,3 %).

Серед спостережень «койлінгу» тотальна оклюзія аневризми (Raymond 1), враховуючи контрольні обстеження через 3 і 12 міс., досягнута в 47 (75,81 %) випадках, резидуальна шийка (Raymond 2) – у 12 (19,35 %), резидуальна аневризма – у 3 (4,84 %), що зумовило необхідність повторного ендovasкулярного оперативного втручання в цих випадках. Повторний крововилив після операції діагностували у 2 (3,23 %) випадках зі ступенем оклюзії Raymond 2. Серед спостережень кліпування повторний крововилив визначили також у 2 (3,23 %) випадках. Вентрикуло-перитонеальне шунтування виконали у 2 (3,23 %) спостереженнях «койлінгу» та 4 (6,45 %) «кліпування».

Встановили пряму кореляцію між ступенем тяжкості САК за «клінічними» шкалами (Hunt–Hess, WFNS) і модифікованою шкалою Ренкіна. Кореляції між ступенем тяжкості САК за «радіологічними» шкалами Fisher і мШР не було (табл. 3).

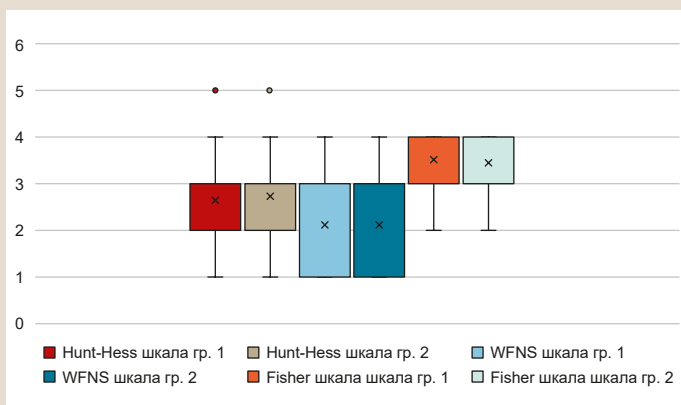


Рис. 1. Ступінь важкості САК у групах «койлінгу» (група 1) і «кліпування» (група 2) за прийнятими шкалами – Hunt-Hess, WFNS, Fisher.

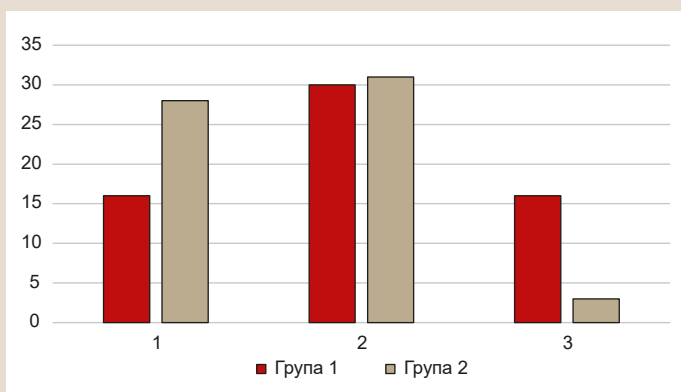


Рис. 2. Поділ за термінами оклюзії аневризми з моменту розриву.

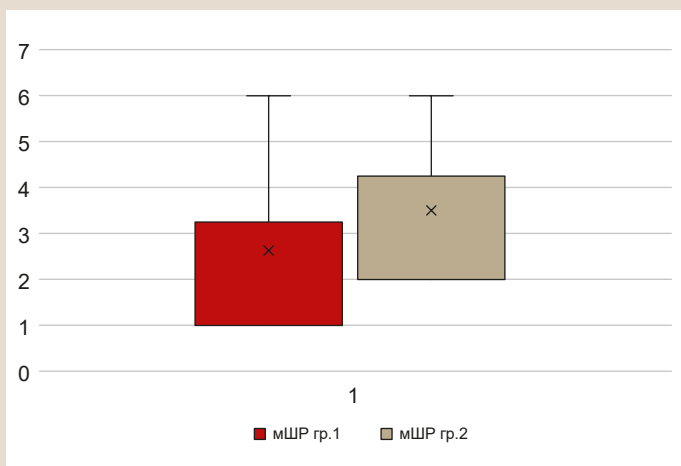


Рис. 3. Результати лікування у групах «койлінгу» (група 1) і «кліпування» (група 2) за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР).

Таблиця 3. Гамма кореляція між клінічними шкалами (Hunt-Hess, WFNS), радіологічною (Fisher) і модифікованою шкалою Ренкіна

| Variable                   | Шкала Hunt-Hess | Шкала Fisher | Модифікована шкала Ренкіна | Шкала WFNS |
|----------------------------|-----------------|--------------|----------------------------|------------|
| Шкала Hunt-Hess            | 1,000000        | 0,511945     | 0,649351                   | 0,860562   |
| Шкала Fisher               | 0,511945        | 1,000000     | 0,271429                   | 0,619048   |
| Модифікована шкала Ренкіна | 0,649351        | 0,271429     | 1,000000                   | 0,582591   |
| Шкала WFNS                 | 0,860562        | 0,619048     | 0,582591                   | 1,000000   |

## Обговорення

Є дві технології оклюзії аневризм, які широко застосовують, – ендovasкулярний «койлінг» і мікροхірургічне «кліпування». В останні роки здійснили низку великих, багатоцентричних та одноцентричних досліджень, що присвячені порівнянню їхньої ефективності. Найбільш відомі – BRAT та ISAT.

Дослідження ISAT показало кращі річні клінічні результати в пацієнтів із розривом внутрішньочерепних аневризм, яким здійснили ендovasкулярну емболізацію, порівняно з хірургічним кліпуванням. Однак пацієнти, які залучені в ISAT, – передусім хворі з неускладненим субарахноїдальним крововиливом (good grade SAH). Виникло чимало питань і щодо методів відбору пацієнтів, які залежали від можливості ендovasкулярної емболізації аневризми. Визначили збільшення кількості випадків реканалізації аневризм при тривалих термінах спостереження [9].

Нині триває дослідження ISAT II, почате у 2013 р. Це багатоцентрове рандомізоване дослідження, що порівнює клінічні результати «койлінгу» та «кліпування» в пацієнтів, які мали розрив аневризми протягом останніх 30 днів. Критеріїв залучення у дослідження чимало. Первинною кінцевою точкою є частота поганого клінічного результату (визначається як mRS >2) протягом 1 року, як і в ISAT. Вторинні кінцеві точки включають показники безпеки лікування для низки попередньо визначених підгруп, і кінцеві точки ефективності включають наявність суттєвого рецидиву протягом року. У дослідженні повинні брати участь не менше ніж 50 міжнародних центрів, на його завершення потрібно майже 12 років [10].

У дослідженні BRAT не виявлена значуща різниця клінічних результатів двох груп лікування, що оцінені за мШР. Клінічні результати в пацієнтів з аневризмами задньої циркуляції були кращі у групі «койлінгу» протягом першого року, але через 1 рік ця різниця не була статистично значущою. Частота повної облітерації аневризми та частота повторних операцій були ліпші у групі «кліпування» порівняно з групою «койлінгу». Однак дослідження BRAT не враховує прогрес ендovasкулярної технології оклюзії аневризм, появу нових пристроїв ремодельовання шийки складних аневризм, екстра- та інтрасаккулярних пристроїв для емболізації [11].

Результати метааналізу Н. Li et al. показали, що койлінг дає кращий клінічний результат, ніж кліпування, і перевага – в пацієнтів із меншим ступенем тяжкості САК. Однак койлінг призводить до більшого ризику повторної кровотечі. Смертність в обох групах не має суттєвої різниці протягом 1 року. Крім того, ризик розвитку вазоспазму вищій після кліпування, а ішемічний інсульт, шунтзалежна гідроцефалія та частота інтраопераційних ускладнень в обох групах не мають вірогідної різниці [12].

Мікροхірургічне кліпування аневризми пов'язане зі значно кращим результатом у пацієнтів з аневризматичним САК. Ендovasкулярна емболізація та мікροхірургічне кліпування – доцільні варіанти лікування пацієнтів з аневризматичним САК. Вибір методу лікування аневризматичного САК тяжкого ступеня слід обирати індивідуально для кожного пацієнта [13].

Аневризматичний субарахноїдальний крововилив – неврологічний синдром із тяжкими системними



ускладненнями. Крововилив викликає каскад складних подій, що врешті можуть призвести до ранньої травми мозку, відтермінованої мозкової ішемії та системних ускладнень, особливо в пацієнтів із важким субарахноїдальним крововиливом (WFNS 4 та 5). Однак раннє та агресивне лікування таких хворих знизило загальну смертність від більш ніж 50 % до 35 % за останні чотири десятиліття.

Ці стратегії лікування включають переведення у великий спеціалізований центр, неврологічну та системну підтримку у спеціалізованому неврологічному відділенні інтенсивної терапії, ранню оклюзію аневризми, використання мультимодального нейромоніторингу, контроль внутрішньочерепного тиску та оптимізацію доставлення кисню головному мозку, профілактику та лікування медичних ускладнень, моніторинг та агресивне лікування відтермінованої церебральної ішемії [14].

Ускладнений перебіг не завжди безпосередньо пов'язаний із тяжкістю САК. Є пацієнти, тяжкість стану яких під час надходження відповідає неускладненому САК (1–2 ступеня WFNS), але вони схильні до ризику розвитку відтермінованої церебральної ішемії та вазоспазму навіть у разі немасивного крововиливу. Є велика кількість передбачуваних предикторів погіршення: лейкоцитоз, збільшення середнього часу проходження (mean transit time, МТТ) за даними КТ перфузії, зміни вмісту маркерів запалення та нейронального ушкодження у крові та лікворі, – які можуть бути критерієм прогнозу перебігу захворювання [15–17]. Тому не тільки метод оклюзії аневризми, але й ініціальна тяжкість стану, можливість прогнозування перебігу захворювання, агресивна профілактика й лікування гострих і відтермінованих ускладнень розриву аневризми впливають на результат лікування.

## Висновки

1. За однакової важкості ускладненого аневризматичного крововиливу за визначеними шкалами функціональний результат лікування у групі «койлінгу» виявився кращим.

2. Шкала Fisher не мала кореляції з функціональним результатом.

3. Мікрохірургічне «кліпування» частіше призводить до розвитку шунтзалежної гідроцефалії.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідне продовження дослідження для уточнення критеріїв вибору методу оклюзії аневризми в гострому періоді ускладненого аневризматичного крововиливу, а також розроблення протоколу профілактики відтермінованих ускладнень і виявлення групи підвищеного ризику.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2020

## Відомості про автора:

Полковников О. Ю., лікар-нейрохірург вищої категорії, канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about author:

Polkovnikov O. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine and Neurosurgery, neurosurgeon, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Полковников А. Ю., врач-нейрохирург высшей категории, канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Huang J., van Gelder J. M. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002. Vol. 51. Issue 5. P. 1101-1107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>
- [2] Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends / N. K.de Rooij et al. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007. Vol. 78. Issue 12. P. 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- [3] Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis / D. J. Nieuwkamp et al. *The Lancet. Neurology*. 2009. Vol. 8. Issue 7. P. 635-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)
- [4] Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study / M. D. Vergouwen, A. V. Jong-Tijen-Fa, A. Algra, G. J. Rinkel. *Neurology*. 2016. Vol. 86. Issue 1. P. 59-63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002239>
- [5] Better Outcomes and Reduced Hospitalization Cost are Associated with Ultra-Early Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: A US Nationwide Data Sample Study / A. Sonig et al. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 82. Issue 4. P. 497-505. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx241>
- [6] Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm / Y. C. Luo et al. *Neuroradiology*. 2015. Vol. 57. Issue 2. P. 205-210. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1454-8>
- [7] Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? / J. A. Frontera et al. *Stroke*. 2009. Vol. 40. Issue 6. P. 1963-1968. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544700>
- [8] A proposed definition of symptomatic vasospasm based on treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in Japan: Consensus 2009, a project of the 25th Spasm Symposium / S. Shiroa et al. *Surgical Neurology International*. 2011. Vol. 2. P. 74. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.81968>
- [9] International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion / A. J. Molyneux et al. *The Lancet*. 2005. Vol. 366. Issue 9488. P. 809-817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- [10] International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial / T. E. Darsaut, A. S. Jack, R. S. Kerr, J. Raymond. *Trials*. 2013. Vol. 14. P. 156. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-156>
- [11] Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial / R. F. Spetzler et al. *Journal of Neurosurgery*. 2019. Vol. 132. P. 771-776. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS.181846>
- [12] Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis / H. Li et al. *Stroke*. 2013. Vol. 44. Issue 1. P. 29-37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
- [13] Outcomes of microsurgical clipping vs coil embolization for ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter real-world analysis of 583 patients in China / H. Y. Wang et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 33. P. e16821. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016821>
- [14] The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage / A. L. de Oliveira Manoel et al. *Critical Care*. 2016. Vol. 20. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1193-9>
- [15] White Blood Cell Count Improves Prediction of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / F. Al-Mufti et al. *Neurosurgery*. 2019. Vol. 84. Issue 2. P. 397-403. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy045>

- [16] Prospective Multicenter Study of Changes in MTT after Aneurysmal SAH and Relationship to Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Good- and Poor-Grade Admission Status / A. Murphy et al. *American Journal of Neuroradiology*, 2018. Vol. 39. Issue 11. P. 2027-2033. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5844>
- [17] Нетлюх А. М. Біохімічні маркери ускладненого перебігу аневризматичного субарахноїдального крововиливу в сироватці крові та лікворі хворих. *Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія*. 2016. № 4. С. 40-47.
- References**
- [1] Huang, J., & van Gelder, J. M. (2002). The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 51(5), 1101-1107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>
- [2] de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(12), 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- [3] Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 8(7), 635-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)
- [4] Vergouwen, M. D., Jong-Tijen-Fa, A. V., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2016). Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study. *Neurology*, 86(1), 59-63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002239>
- [5] Sonig, A., Shallwani, H., Natarajan, S. K., Shakir, H. J., Hopkins, L. N., Snyder, K. V., Siddiqui, A. H., & Levy, E. I. (2017). Better Outcomes and Reduced Hospitalization Cost are Associated with Ultra-Early Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: A US Nationwide Data Sample Study. *Neurosurgery*, 82(4), 497-505. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx241>
- [6] Luo, Y. C., Shen, C. S., Mao, J. L., Liang, C. Y., Zhang, Q., & He, Z. J. (2015). Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. *Neuroradiology*, 57(2), 205-210. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1454-8>
- [7] Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2009). Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke*, 40(6), 1963-1968. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544700>
- [8] Shiroo, S., Yoneda, H., Ishihara, H., Kajiwara, K., Suzuki, M., & Survey Study Members of Japan Neurosurgical Society. (2011). A proposed definition of symptomatic vasospasm based on treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in Japan: Consensus 2009, a project of the 25th Spasm Symposium. *Surgical Neurology International*, 2, Article 74. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.81968>
- [9] Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., Sandercock, P., & International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*, 366(9488), 809-817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- [10] Darsaut, T. E., Jack, A. S., Kerr, R. S., & Raymond, J. (2013). International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14, Article 156. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-156>
- [11] Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Hills, N. K., Nakaji, P., Karis, J. P., & Wallace, R. C. (2019). Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Journal of Neurosurgery*, 132, 771-776. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS181846>
- [12] Li, H., Pan, R., Wang, H., Rong, X., Yin, Z., Milgrom, D. P., Shi, X., Tang, Y., & Peng, Y. (2013). Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44(1), 29-37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
- [13] Wang, H. Y., Song, J., Gao, F., Duan, X. D., Gao, X., Wang, Y., Cheng, H. B., Nan, C. R., & Zhao, D. (2019). Outcomes of microsurgical clipping vs coil embolization for ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter real-world analysis of 583 patients in China. *Medicine*, 98(33), Article e16821. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016821>
- [14] de Oliveira Manoel, A. L., Goffi, A., Marotta, T. R., Schweizer, T. A., Abrahamson, S., & Macdonald, R. L. (2016). The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Critical Care*, 20, Article 21. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1193-9>
- [15] Al-Mufti, F., Misiolek, K. A., Roh, D., Alawi, A., Bauerschmidt, A., Park, S., Agarwal, S., Meyers, P. M., Connolly, E. S., Claassen, J., & Schmidt, J. M. (2019). White Blood Cell Count Improves Prediction of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 84(2), 397-403. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy045>
- [16] Murphy, A., Lee, T. Y., Marotta, T. R., Spears, J., Macdonald, R. L., Aviv, R. I., Baker, A., & Bharatha, A. (2018). Prospective Multicenter Study of Changes in MTT after Aneurysmal SAH and Relationship to Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Good- and Poor-Grade Admission Status. *American Journal of Neuroradiology*, 39(11), 2027-2033. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5844>
- [17] Netyukh, A. M. (2016). Біохімічні маркери ускладненого перебігу аневризматичного субарахноїдального крововиливу в сироватці крові та лікворі хворих [Biochemical markers of the complicated course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients' blood serum and cerebrospinal fluid]. *Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія*, (4), 40-47. [in Ukrainian].

# Clinical-anamnestic characteristic of first-year children with CNS hypoxic-ischemic injury

L. O. Volotko \*

Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital, Ukraine

Diseases of the nervous system occupy the second place among the causes of childhood disability. Perinatal injuries of the nervous system constitute up to 65–75 % of all diseases of the nervous system in childhood and lead to disability in 15–30 % of full-term newborns, 40–60 % of born prematurely.

**Aim:** to provide the clinical-anamnestic characteristics of newborns with hypoxic-ischemic CNS injury.

**Materials and methods.** The study included 100 newborns. The main group – 31 patients with CNS hypoxic-ischemic injury complicated by an infectious process, the comparison group – 35 patients with CNS hypoxic-ischemic injury without the infectious process, the control group – 34 conditionally healthy children born without signs of CNS hypoxic-ischemic injury and inflammatory diseases. In the course of the work, the clinical-anamnestic method and the methods of mathematical statistics were used. Statistical processing of results was performed using license program package Statistica 13.0 (StatSoft Inc., serial number JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** It was found that it is impossible to assess the condition of newborns without taking into account an obstetric history due to the fact that complications of the prenatal period lead to the action of harmful factors of different nature on an immature fetus and can cause severe damage including the development of hypoxic-ischemic brain injury.

**Conclusions.** Prematurely born children with hypoxic-ischemic CNS injury complicated by the infectious process, unlike conditionally healthy prematurely born children, are characterized by low gestational age ( $29.55 \pm 4.20$  weeks and  $36.0 \pm 0.0$  weeks, respectively), the prevalence of pathology in the second half of pregnancy and threatened miscarriage. The presence of a complicated obstetric history greatly increases the possibility of hypoxic-ischemic brain injury in newborns, and its infectious-inflammatory complication is more likely to develop in children with low body weight and low Apgar scores. The phenomena of hypoxia, both hypoxic and circulatory, are more common for patients who were born prematurely.

## Key words:

brain hypoxia, prenatal injuries, premature birth.

Zaporozhye medical journal  
2020; 22 (5), 617-621

\*E-mail:  
[volotkoludmila@gmail.com](mailto:volotkoludmila@gmail.com)

## Клініко-анамнестична характеристика дітей першого року життя з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС

Л. О. Волотко

Хворобам нервової системи належить друге місце серед причин дитячої інвалідності. Перинатальні ураження нервової системи становлять до 65–75 % усіх захворювань нервової системи в дитячому віці та призводять до інвалідизації 15–30 % доношених новонароджених, 40–60 % передчасно народжених, зокрема чималої кількості дітей, які народжені з екстремально низькою масою тіла.

**Мета роботи** – надати клініко-анамнестичну характеристику новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

**Матеріали та методи.** Обстежили 100 новонароджених дітей: основна група – 31 пацієнт із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, що ускладнилось інфекційним процесом; група порівняння – 35 пацієнтів із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС без інфекційного процесу; контрольна група – 34 умовно здорових дітей, які народилися без ознак гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи та запальних захворювань. Протягом роботи використали клініко-анамнестичний метод, методи математичної статистики. Статистичне опрацювання результатів виконали, використовуючи ліцензійний пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** Встановили, що неможливо оцінювати стан новонародженої дитини, не враховуючи акушерський анамнез перебігу вагітності, оскільки ускладнення пренатального періоду призводять до дії різноманітних шкідливих факторів на незрілий організм плода та можуть спричиняти тяжкі ураження, як-от розвиток гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

**Висновки.** Передчасно народжені діти з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, що ускладнене інфекційним процесом, на відміну від умовно здорових передчасно народжених дітей, характеризуються низьким гестаційним віком ( $29.55 \pm 4.20$  тижня та  $36.0 \pm 0.0$  тижня відповідно), поширеністю патології другої половини вагітності та загрози переривання вагітності. Наявність ускладненого акушерського анамнезу суттєво збільшує можливість виникнення гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в новонароджених, а його інфекційно-запальне ускладнення, найімовірніше, виникне в дітей із низькою масою тіла та низькими показниками за шкалою Апгар. Явища і гіпоксичної, і циркуляторної гіпоксії характерніші для хворих із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які народжені достроково.

## Ключові слова:

гіпоксія мозку, пренатальні травми, передчасні пологи.

Зaporizький медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 617-621

## Клинико-анамнестическая характеристика детей первого года жизни с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Л. А. Волотко

Болезни нервной системы занимают второе место среди причин детской инвалидности. Перинатальные поражения нервной системы составляют до 65–75 % всех заболеваний нервной системы в детском возрасте и ведут к инвалидизации

### Ключевые слова:

гипоксия мозга, пренатальные травмы, преждевременные роды.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 617-621

15–30 % доношенных новорожденных, 40–60 % преждевременно рожденных, в том числе значительного количества детей, рожденных с экстремально низкой массой тела.

**Цель работы** – дать клинико-анамнестическую характеристику детей первого года жизни с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

**Материалы и методы.** Обследовали 100 новорожденных детей: основная группа – 31 пациент с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, которое осложнено инфекционным процессом; группа сравнения – 35 пациентов с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС без наличия инфекционного процесса; контрольная группа – 34 условно здоровых детей, родившихся без признаков гипоксически-ишемического поражения нервной системы и воспалительных заболеваний. В ходе работы использованы клинико-анамнестический метод, методы математической статистики. Статистическую обработку результатов выполнили с использованием лицензионного пакета программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серийный номер JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результаты.** Установлено, что невозможно оценивать состояние новорожденного ребенка без учета акушерского анамнеза течения беременности, т. к. осложнения пренатального периода приводят к действию вредных факторов различной природы на незрелый организм плода и могут обуславливать тяжелые повреждения, включая развитие гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

**Выводы.** Недоношенные дети с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, осложненным инфекционным процессом, в отличие от условно здоровых недоношенных детей, характеризуются низким гестационным возрастом ( $29,55 \pm 4,20$  недели и  $36,0 \pm 0,0$  недели соответственно), преобладанием патологии второй половины беременности и угрозой прерывания беременности. Наличие осложненного акушерского анамнеза значительно увеличивает возможность возникновения гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных, а его инфекционно-воспалительное осложнение, вероятнее всего, развивается у детей с низкой массой тела и низкими показателями по шкале Апгар. Явления и гипоксической, и циркуляторной гипоксии более характерны для больных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, которые рождены досрочно.

Currently, according to the Ministry of health statistic, the rise in infant disability takes place. So, for the last 3 years, the total disability in children as a whole was increased by 3.5 % [5], including those due to diseases of the nervous system 9 % [4]. According to 01.01.2018 in Ukraine, there were 161.594 children with a disability, and that was 2 % of all children. Diseases of the nervous system occupy the second place among the causes of childhood disability [4]. Prematurity plays a leading role in shaping the infant mortality rate [8]. According to the WHO, mortality among children weighing less than 2500 g born alive is 14 per 1000. Of these, about 2/3 of the deaths occur in children weighing less than 1500 g [8]. Moreover, although premature infants make up a relatively small proportion of all neonates, approximately 50% of cerebral palsy cases are diagnosed among these children [13,14]; severe neurological disabilities are also typical both for premature infants and in long term consequence [10,11] as well as intraventricular hemorrhages [15]. Most diseases of the nervous system, leading to disability and maladjustment among children, develop due to the perinatal factors influence in 70–80 % of cases [6,7]. Perinatal injuries of the nervous system constitute up to 65–75 % of all diseases of the nervous system in children and lead to disability in 15–30 % of full-term newborns, 40–60 % in prematurely born, including a significant number of children born with extremely low body weight [9]. Among the most common factors that cause injury of the nervous system in the perinatal period is hypoxia [1,3], the development of which is resulted from the most adverse factors influence during pregnancy and delivery [2]. Perinatal hypoxia remains one of the leading causes of child mortality and disability, mostly due to an injury of the central nervous system (CNS), respiratory system, organs of sight and hearing, with the possible formation of later cerebral palsy (CP), structural epilepsy, blindness, deafness, hydrocephalus, etc. [5–7]. Analysis of anamnesis data, clinical examination, comparison of the pregnancy peculiarities, the results of genetic tests is

a key confirmation of a correct clinical diagnosis [12] and the prediction of the disease development, its severity and long-term effects.

### Aim

To provide the clinical-anamnestic characteristics of newborns with hypoxic-ischemic CNS injury.

### Materials and methods

On the base of the Neonatal Intensive Care Unit and Neonatal Pathology Department of the Regional Clinical Children's Hospital (Zaporizhzhia), a comprehensive clinical examination of newborn children was conducted between 2017 and 2019.

A total of 100 newborn children were examined. All the children were divided into 3 groups. The first (main) group included 31 patients with hypoxic-ischemic CNS injuries complicated by an infectious process (meningitis, ventriculitis), the second group (comparison) – 35 patients with hypoxic-ischemic injuries of the CNS without the presence of the infectious process, the third (control) group – 34 conditionally healthy children born without signs of hypoxic-ischemic injuries of the nervous system and inflammatory diseases (Table 1). 5 prematurely born children were included in this group; all these patients were characterized by the absence of neurological pathology and infectious processes. The condition of the child was evaluated on admission at the Intensive Care Unit.

Criteria for inclusion in the study groups:

- children aged from the time of birth to 11 months 29 days;
  - diagnosis of “hypoxic-ischemic injury of CNS”, “intraventricular hemorrhage”, “purulent meningitis, ventriculitis”;
  - parental consent for the study.
- Exclusion criteria from the study:
- children older than 1 year;



- the presence of organic pathology of the cardiovascular and respiratory systems;
- anomalies of the CNS development;
- the presence of other malformations in the stage of compensation;
- not obtained parental consent for the study.

In the course of the work, the clinical-anamnestic (physical examination data) method and the methods of mathematical statistics were used.

In accordance with the study objectives, the documentation was prepared and used in collecting and recording data concerning the health status of a mother: obstetric history (pregnancy, childbirth and the postpartum period) and physical status as well as a child's health status: clinical status (assessment of gestational and physical development of a child according to gestational age).

In the work, we respected the principles of bioethics: key provisions of the Convention of the Council of Europe on human rights and Biomedicine (04.04.1997), GCP (1996), World Medical Association Declaration of Helsinki (ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2000)) and the order of the MOH of Ukraine No. 281 (01.11.2000).

Statistical processing of the obtained results was performed on a personal computer using the licensed software package Statistica 13.0 (StatSoft Inc, serial number JPZ8041382130ARCN10-J) by calculating the arithmetic mean (M), standard deviations ( $\sigma$ ) and mean errors (m). The relationship between individual parameters was evaluated using the methods of Pearson's correlation. To assess differences in the indices between the groups compared, we used Student's t-criterion and P values <0.05 were considered to indicate statistically significant differences.

## Results

Among healthy newborns (34), full-term infants amounted to 82.3 % (29 patients), gestational age was about  $38.80 \pm 0.99$  weeks. The children were mainly from the first pregnancy (48.4 %), the first delivery (58.1 %). Clinical features of pregnancy, a somatic status of a pregnant woman play an important role in the development of various conditions which may be hazardous to a fetus and newborn child. Effects of some exogenous and endogenous factors in the antenatal period, negatively influencing the immature fetus, should be taken into account in predicting the course of labor and the condition of the infant in the early postnatal period. It was established that even among relatively healthy newborns, in some cases, burdened obstetric history in the mother was revealed: a pathology of the first half of pregnancy was detected in 32.3 % (10 cases), pathology of the second half of pregnancy – in 45.2 % (14 cases), there was a threat of miscarriage in 41.9 % (13 cases). The obstetric history of prematurely born children revealed a pathology of the first half of pregnancy in 20 % (1 case), a pathology of the second half of pregnancy in 60 % (3 cases), and the same level (60 %) of threatened abortion (3 cases). Meanwhile, in the anamnesis of term-born children, these figures were much smaller: the pathology of the first half of pregnancy was detected in 31.03 % (9 cases), the pathology of the second half – in 39.29 % (11 cases), and threatened miscarriage – in 34.48 % (10

**Table 1.** Distribution of patients according to gestational age and group of examination

|                    | Control group | Comparison group | Main group |
|--------------------|---------------|------------------|------------|
| Prematurely born   | 5             | 16               | 24         |
| Full-term newborns | 29            | 19               | 7          |
| Total              | 34            | 35               | 31         |

cases). The Apgar score from 7 to 9 points was assigned to the majority of newborns in the group of conditionally healthy infants: infants born prematurely –  $7.20 \pm 0.83$  points and full-term infants –  $7.90 \pm 0.93$  points. The average birth weight was  $3217.6 \pm 463.8$  g (in the group of prematurely born –  $2597.5 \pm 3135.0$  g, and in full-term infants –  $3195.9 \pm 465.9$  g).

All preterm babies of the control group were male, and there were 19 boys (65.52 %) and 10 girls (34.48 %) among term-born children.

Among the comparison group children (35 babies) diagnosed with a hypoxic-ischemic brain injury within the first hours after birth, full-term newborns amounted to 54.3 % (19 children), their gestational age ranged from 34 to 37 weeks, averaging about  $35.9 \pm 4.2$  weeks. The children, as in the control group, were predominantly from the first pregnancy (41.2 %), the first birth (44.1 %). In general, compared to the control group, the pathology of the first (55.9 %) and second (79.4 %) halves of pregnancy was more frequently found, the threatened miscarriage was in 25 cases (73.5 %).

The above data characterized predominantly preterm babies born to women with the pathology of the first half of pregnancy in 56.25 % (9 cases), the pathology of the second half of pregnancy was revealed in 87.5 % (14 cases) in the history of this group newborns, and the threatened miscarriage was almost absolute (93.75 %, 15 cases out of 16 newborns). For infants who were born at term but diagnosed with hypoxic-ischemic brain injury within the first hours after birth, a gestational history was less burdened than that in preterm infants, but it was significantly worse than among conditionally healthy infants (Table 2). The average Apgar score was 6 in this group, but there were 6 preterm babies (40 %) born with asphyxia and an Apgar score of 2 to 5. The average birth weight of newborns in this group was  $2701.9 \pm 896.0$  g,  $3335.8 \pm 460.4$  g among those born at term and  $1899.0 \pm 621.1$  g – among babies born preterm. There were 6 boys (37.5 %) and 10 girls (62.5 %) among prematurely born children, and boys were predominant among full-term babies (13 babies (68.42 %)) compared to girls (6 babies (31.58 %)).

Among the main group (31 children) with hypoxic-ischemic injury of the CNS complicated by the infectious process (meningitis, ventriculitis), full-term infants amounted only to 22.6 % (7 patients). Gestational age ranged between 27 and 37 weeks (average of  $31.5 \pm 1.3$  weeks). The children were mainly from the second (63.2 %) and the third (36 %) pregnancy ( $P < 0.05$ ), mostly the second delivery (63.2 %). The pathology of the first half of pregnancy was observed in 9 cases (29.03 %), the pathology of the second half (54.84 %, 17 cases) dominated, the threatened miscarriage was revealed in 58.06 % of the cases (18 patients). These data were especially so for prematurely born children, in whom the pathology of the second half of pregnancy was identified in 62.5 %,

Table 2. Clinical characteristic of patients

| Indexes, units                               | Control group, n = 34    |                         | Comparison group, n = 35 |                          | Main group, n = 31      |                          |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
|  | Full-term babies, n = 29 | Prematurely born, n = 5 | Full-term babies, n = 19 | Prematurely born, n = 16 | Full-term babies, n = 7 | Prematurely born, n = 24 |
| Gestational age, weeks                       | 38.74 ± 1.02             | 36.0 ± 0.0**            | 39.2 ± 1.1               | 32.20 ± 0.45***          | 38.80 ± 0.45            | 29.55 ± 4.20*            |
| Pathology of the first half of pregnancy, n  | 9                        | 1                       | 10**                     | 9                        | 1**                     | 8                        |
| Pathology of the second half of pregnancy, n | 11                       | 3                       | 13                       | 14                       | 2                       | 15                       |
| Threatened miscarriage, n                    | 10                       | 3                       | 10                       | 15                       | 1                       | 17                       |
| Apgar score                                  | 7.90 ± 0.93*             | 7.20 ± 0.83**           | 6.3 ± 1.7*               | 5.6 ± 1.7                | 4.4 ± 1.9*              | 5.1 ± 1.4**              |
| Average birth weight, g                      | 3195.9 ± 465.9           | 2597.5 ± 313.5**        | 3335.8 ± 460.4           | 1899.0 ± 621.1***        | 3156.0 ± 521.7          | 1407.0 ± 570.1*          |

\*: statistically significant differences in the indices among full-term children of the comparison and main groups, the comparison and control groups ( $P < 0.05$ ); \*\*: statistically significant differences in the indices among children born prematurely of the comparison and main groups, the comparison and control groups ( $P < 0.05$ ).

and the threatened miscarriage – in 70.83 % of the cases. In general, the average Apgar score was  $5.00 \pm 1.68$  points in this group. The average birth weight was about  $1756.8 \pm 901.4$  g, but it ranged from 960 g to 1690 and averaged  $1407.0 \pm 570.1$  g in preterm babies. Among full-term newborns in this group, there were 5 boys (71.43 %) and 2 girls (28.57 %), and among prematurely born – 11 boys (45.83 %) and 13 girls (of 54.17 %).

Among the control group children, 5 patients (14.71 %) born at term had some violations of the cardiovascular system in the form of arrhythmia and ECG changes. In the comparison group of children with hypoxic-ischemic injury of the CNS with intraventricular hemorrhage, the signs of circulatory hypoxia were revealed in eight cases (22.86 %). Among these children, 5 were born at term, and three – prematurely. But 17 patients (48.57 %) with symptoms of hypoxic hypoxia and apnea or pneumonia were identified among the comparison group patients as compared to the group of healthy children. Among these children, babies born prematurely predominated (10 patients).

Signs of circulatory and hypoxic hypoxia were detected in 3 infants of the comparison group (8.57 %). Among these children, 2 were born prematurely. Apnea and pneumonia which resulted in the development of hypoxic hypoxia were diagnosed in 12 patients of the main group with hypoxic-ischemic injury of the CNS and intraventricular hemorrhage (48 %), complicated by meningitis or ventriculitis. Among them, 9 patients were born prematurely. The signs of circulatory hypoxia were diagnosed in 9 patients (36 %), 7 of them were born prematurely. The symptoms of hypoxic and circulatory hypoxia were also revealed among the main group patients in 7 cases (28 %), 4 of these infants were born prematurely.

## Discussion

Thus, it is impossible to assess the condition of newborns without taking into account an obstetric history due to the fact that complications of the prenatal period lead to the action of harmful factors of different nature on an immature fetus and can cause severe damage including the development of hypoxic-ischemic brain injury. Analyzing the data on the gestation course in all groups of children, it may be noted that the most significant difference in the data characterizing the pregnancy was revealed between the comparison and control groups. Namely, it was established that, in general, in the comparison group, the pathology of the first half of pregnancy was found 1.73 times (or 23.6 %) more frequently than in the control one.

Thus, this indicator was 1.7 times higher among the term babies than in the controls, and 2.81 times more – among the preterm babies. In the comparison group children, diagnosed with hypoxic-ischemic brain injury within the first hours after birth, the pathology of the second half of pregnancy was also revealed 1.76 times more often than in the controls, 1.74 times more often in full-term newborns, 1.46 times – in prematurely born. The threatened miscarriage was also 1.75 times higher in the comparison group than in the control (1.53 times among term-born infants, and 1.75 times – among prematurely born).

When comparing data on the obstetric history between the main and control groups, more cases of pathology of the second half of pregnancy (1.21 times) and threatened abortion (1.38 times) were detected. The data obtained were more typical for prematurely born children. The main group children with hypoxic-ischemic brain injury, complicated by the infectious process, demonstrated significantly lower Apgar scores as compared to the control as well to the comparison group. Namely, among children born at term – 1.8 times lower compared to the control group and 1.43 times lower than in the comparison group; among prematurely born children – 2.1 times lower compared to the controls and 1.1 times lower than in children with hypoxic-ischemic brain injury, not complicated by the infectious process. This index in the comparison group children was also lower than in the control one: in term born babies – 1.25 times, prematurely born – 1.29 times.

The body weight of babies with hypoxic-ischemic brain injury, with or without infectious process, was significantly lower than in the controls. In particular, 1.37 times – in the comparison group, 1.85 times – in the main group. The body weight of prematurely born children with hypoxic-ischemic brain injury, complicated by inflammatory process was 1.34 times lower than in the comparison group. Patients with hypoxic-ischemic CNS injury demonstrated the symptoms of circulatory hypoxia 1.55 times more frequently compared to the controls and had disorders of the respiratory system (respiratory failure and pneumonia), and it was also more common for prematurely born children. The occurrence of circulatory hypoxia was 2.45 times higher in the main group of patients than in the control, and it was 1.57 times higher than in the comparison group.

The rate of hypoxic hypoxia coincided with the data of the comparison group, but the proportion of children with impaired function of respiratory and cardiovascular systems was 3.27 times higher than in the comparison group. Among these patients, prematurely born children with low Apgar scores and pathology of the second half of pregnancy and threatened miscarriage prevailed.

## Conclusions

1. Prematurely born children with hypoxic-ischemic CNS injury complicated by the infectious process, unlike conditionally healthy prematurely born children, are characterized by low gestational age ( $29.55 \pm 4.20$  weeks and  $36.0 \pm 0.0$  weeks, respectively), the prevalence of pathology in the second half of pregnancy and threatened miscarriage.

2. The presence of a complicated obstetric history greatly increases the possibility of hypoxic-ischemic brain injury in newborns, and its infectious-inflammatory complication is more likely to develop in children with low body weight and low Apgar scores.

3. The phenomena of hypoxia, both hypoxic and circulatory, are more common for patients with hypoxic-ischemic CNS injury who were born prematurely.

**Prospects for the further research.** The next step will focus on laboratory and instrumental examination of first year of life children with hypoxic-ischemic CNS injury, determination of the optimal tactics of treatment and rehabilitation measures.

## Funding

The work was conducted as a part of scientific work of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv) "The clinical-catamnestic studies of development in children with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy which were complicated by the infectious process" (2017–2021, state registration number 0118U001019).

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2020  
Після доопрацювання / Revised: 11.05.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 21.05.2020

## Information about authors:

Volotko L. O., MD, Head of Medical-Social Rehabilitation Center, Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0003-1205-4973](https://orcid.org/0000-0003-1205-4973)

## Відомості про автора:

Волотко Л. О., зав. центру медико-соціальної реабілітації, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, Україна.

## Сведения об авторе:

Волотко Л. А., зав. центром медико-социальной реабилитации, КНП «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОС, Украина.

## References

- Batysheva, T. T., Krapivkin, A. I., Tsaregorodtsev, A. D., Sukhorukov, V. S., & Tikhonov, S. V. (2017). Reabilitatsiya detei s porazheniem tsentral'noi nervnoi sistemy [Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 62(6), 7-15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15> [in Russian].
- Bryksina, E. Yu., Bryksin, V. S., Bushtyeva, I. O., Bushtyrev, V. A., & Onianget, E. P. (2015). Patogeneticheskie aspekty perinatal'nogo porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy i osobennosti nevrologicheskogo statusa nedonoshennykh detei [Pathogenetic aspects of perinatal defeat of the central nervous system and feature of the neurologic status of prematurely born children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (4). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21319> [in Russian].
- Vasil'eva, M. A., & Potapova, V. E. (2017). Differentsial'naya diagnostika porazhenii TsNS u novorozhdennykh: znachenie likvorologicheskogo issledovaniya [Differential diagnosis of CNS lesions in newborns: the value of liquorological research]. *Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy: proceedings of the 72nd scientific. sess. of univ. staff*, 25-26 Jan. 2017. (pp. 246-248). VGMU. [in Russian].
- Znamenska, T. K., Vorobiova, O. V., & Dubinina, T. Yu. (2017). Stratehichni napriamky rekonstruktsii systemy okhorony zdorovia novonarozhdzenykh ta ditei Ukrainy [Strategic directions for reconstruction of the health system newborns and children of Ukraine]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 7(4), 5-12. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1> [in Ukrainian].
- Namasov-Baranova, L. S., Deev, I. A., Kobyakova, O. S., Kullikova, K. V., Kulikov, E. S., Zhelev, V. A., Deeva, E. V., Kolomeec, I. L., Belyaeva, I. A., Davydova, I. V., & Mammadyarov, A. M. (2016). Osobennosti somaticheskoi patologii u detei s nizkoi, ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii v razlichnye vozrastnye periody zhizni [Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature)]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 15(4), 140-149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-4-140-149> [in Russian].
- Martyniuk, V. Yu. (Ed.). (2016). *Osnovy sotsialnoi pediatrii [Basis of social pediatrics]* (Vol. 1). FOP Veres O. I. [in Ukrainian].
- Martyniuk, V. Yu. (Ed.). (2016). *Osnovy sotsialnoi pediatrii [Basis of social pediatrics]* (Vol. 2). FOP Veres O. I. [in Ukrainian].
- Pokhylyko, V. I., Traverse, G. M., Tsvirenko, S. M., Zhuk, L. A., & Oskomenko, M. M. (2016). Peredchasno narodzheni dity: suchasnyi pohliad na postnatalnu adaptatsiiu ta stan zdorov'ia u rannomu vitsi [Premature children: modern view on postnatal adaptation and health at an early age]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (1), 22-27. [in Ukrainian].
- Prusakov, V. F., Morozova, E. A., Marulina, V. I., Belousova, M. V., Utcusova, M. A., Gamirova, R. G., Knyazeva, O. V., Morozov, D. V., & Zaikova, F. M. (2016). Rol' perinatal'nykh povrezhdenii nervnoi sistemy v formirovanii nevrologicheskoi patologii detskogo vozrasta [The role of perinatal injuries of the nervous system in the formation of neurological disorders of childhood]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 9(2), 65-70. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).65-70](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).65-70) [in Russian].
- Rafikova, Y. S., Saprina, T. V., Loshkova, E. V., & Mikhalev, E. V. (2015). Nedonoshennost' i ee otdalennye metabolicheskie posledstviya u detei i podrostkov [Prematurity and its long-term metabolic consequences in children and adolescents]. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*, 94(5), 132-142. [in Russian].
- Remneva, O. V., Fadeeva, N. I., Korenovskii, Yu. V., & Cherkasova, T. M. (2015). Prognozirovanie i rannaya diagnostika tyazhelykh tserebral'nykh rasstroistv u nedonoshennykh novorozhdennykh [Prediction and early diagnosis of severe cerebral disorders in preterm infants]. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*, 94(1), 13-18. [in Russian].
- Trishchynskaya, M. A., & Svystilnyk, V. A. (2019). Rol klinichnoi diahnostyky nevrolohichnykh symptomiv pry henetychnykh khvorbakh [The neurological symptoms clinical diagnostics role in patients with genetic diseases]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, (2), 69-73. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(41\).2019.44](https://doi.org/10.34287/MMT.2(41).2019.44) [in Ukrainian].
- Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., Leviton, A., & Kuban, K. C. K. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Research*, 10(2), 224-232. <https://doi.org/10.1002/aur.1644>
- Ren, Y., Ao, Y., O'Shea, T. M., Burda, J. E., Bernstein, A. M., Brumm, A. J., Muthusamy, N., Ghashghaei, H. T., Carmichael, S. T., Cheng, L., & Sofroniew, M. V. (2017). Ependymal cell contribution to scar formation after spinal cord injury is minimal, local and dependent on direct ependymal injury. *Scientific Reports*, 7, Article 41122. <https://doi.org/10.1038/srep41122>
- Szpecht, D., Szymankiewicz, M., Nowak, I., & Gadzinowski, J. (2016). Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation – retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System*, 32(8), 1399-1404. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3127-x>

## Оцінювання впливу різних церебропротекторів на динаміку церебральної та центральної гемодинаміки при черепно-мозковій травмі в щурів

С. І. Семененко<sup>A,F</sup>, **О. А. Ходаківський**<sup>A,C</sup>, А. І. Семененко<sup>\*C,D,E</sup>, О. М. Семененко<sup>B,E</sup>

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 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:

черепно-мозкова травма, Адемола, амантадин сульфат, 0,9 % NaCl, гемодинаміка.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 622-626

\*E-mail: [semenenko05@gmail.com](mailto:semenenko05@gmail.com)

Недостатньо вивченим є питання щодо вибору ефективного церебропротектора при черепно-мозковій травмі (ЧМТ).

**Мета роботи** – оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемола) порівняно з амантадином сульфатом і 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної та центральної гемодинаміки в щурів із гострою ЧМТ.

**Матеріали та методи.** Терапевтичну дію Адемола на змодельованій черепно-мозковій травмі оцінили, застосувавши дозу 2 мг/кг внутрішньовенно (в/в) кожні 12 год протягом 8 днів. Псевдооперовані тварини та контрольна група отримували 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг в/в, група порівняння – амантадин сульфат у дозі 5 мг/кг у тому самому режимі. Для визначення ефективності препаратів під час лікування ЧМТ використовували показники центрального венозного тиску (ЦВТ), об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК) та артеріального тиску (АТ).

**Результати.** Восьмиденне застосування Адемола вказує не тільки на кращу ефективність цього лікарського засобу порівняно з групою контролю та амантадину сульфату на 76,2 % та 34,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, але й на відсутність на 8 день спостереження вірогідної різниці за динамікою ОШМК між групою Адемола та вихідним показником.

Уведення щурів Адемола виявилось вірогідно ефективнішим і сприяло стабілізації рівня АТ у межах фонових значень протягом усього терміну спостереження, а з 4 доби рівень АТ у групі з Адемолом не відрізнявся від групи псевдооперованих тварин (вихідного рівня).

Терапія модельної ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторів сприяла стабілізації ЦВТ, хоча на тлі Адемола, на відміну від амантадину сульфату, показник, що досліджували, в жодному періоді експерименту вірогідно не відрізнявся від фонових значень.

**Висновки.** Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ важкого ступеня розчином Адемола (в дозі 2 мг/кг в/в) вірогідно краще щурів групи контрольної патології з 0,9 % NaCl і групи з амантадином сульфатом сприяє підтриманню мозкового кровотоку, запобігає зниженню основних показників центральної гемодинаміки – АТ і ЦВТ ( $p < 0,05$ ).

### Key words:

traumatic brain injury, Ademol, amantadine sulfate, 0.9 % NaCl, hemodynamics.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 622-626

## Assessment of the effect of various cerebroprotectors on the dynamics of cerebral and central hemodynamics in traumatic brain injury in rats

S. I. Semenenko, **O. A. Khodakivskiy**, A. I. Semenenko, O. M. Semenenko

Now the issue regarding the choice of effective cerebroprotective agents for traumatic brain injury (TBI) remains insufficiently studied.

**Aim.** To assess the effect of using the adamantane derivative 1-adamantylethylloxa-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) compared with amantadine sulfate and 0.9 % NaCl solution on the state of cerebral and central hemodynamics in rats with acute TBI.

**Materials and methods.** The therapeutic effect of Ademol on experimental TBI was assessed using a dose of 2 mg/kg intravenously (i/v) every 12 hours for 8 days. The pseudo-operated animals and the control group received 0.9 % NaCl solution at a dose of 2 ml/kg i/v, and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same regimen.

To determine the effectiveness of the studied drugs in brain injury, the following indicators were used: central venous pressure (CVP), volumetric rate of cerebral circulation (VRCC) and blood pressure (BP).

**Results.** The 8-day use of Ademol indicates not only the best efficacy of this drug compared with the control group and amantadine sulfate by 76.2 % and 34.8 % ( $P < 0.05$ ), respectively, but also the absence of a significant difference between the dynamics of VRCC in the Ademol group and the baseline on the 8th day of observation.

Ademol administration in rats was significantly more effective and resulted in BP stabilization within the background values during the entire observation period, and from the 4th day, the BP level in the Ademol group did not differ from the group of pseudo-operated animals (baseline).

Therapy of modeled TBI with NMDA receptor blockers resulted in the stabilization of CVP, although in addition to Ademol, unlike amantadine sulfate, the studied parameter did not differ significantly from the background values in all periods of the experiment.

**Conclusions.** The course of treatment in rats with severe TBI with Ademol solution at a dose of 2 mg/kg i/v is probably better helps to maintain cerebral blood flow and prevents a drop in one of the main indicators of central hemodynamics (BP and CVP) ( $P < 0.05$ ) than that in rats of the control pathology group with 0.9 % NaCl and the amantadine sulfate group.



## Оценка влияния различных церебропротекторов на динамику церебральной и центральной гемодинамики при черепно-мозговой травме у крыс

С. И. Семененко, А. А. Ходаковский, А. И. Семененко, О. Н. Семененко

Недостаточно изученным остается вопрос выбора эффективного церебропротектора при черепно-мозговой травме (ЧМТ).

**Цель работы** – оценить влияние применения производного адамантана 1-адамантилэтилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (Адемола) по сравнению с амантадином сульфатом и 0,9 % раствором NaCl на состояние церебральной и центральной гемодинамики у крыс с острой ЧМТ.

**Материалы и методы.** Терапевтическое действие Адемола на смоделированной черепно-мозговой травме оценивали при применении дозы 2 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 12 ч в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9 % раствор NaCl (доза 2 мл/кг в/в), а группа сравнения – амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали показатели центрального венозного давления (ЦВД), объемной скорости мозгового кровообращения (ОСМК) и артериального давления (АД).

**Результаты.** Восемидневное применение Адемола указывает не только на лучшую эффективность этого лекарственного средства по сравнению с группой контроля и амантадина сульфата 76,2 % и 34,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ), но и отсутствие на 8 день наблюдения достоверной разницы в динамике ОСМК между группой Адемола и исходным показателем. Введение крысам Адемола оказалось достоверно более эффективным и способствовало стабилизации АД в пределах фоновых значений в течение всего срока наблюдения, а с 4 суток уровень АД в группе с Адемолом не отличался от группы псевдооперированных животных (исходного уровня). Терапия модельной ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторов способствовала стабилизации ЦВД, хотя на фоне Адемола, в отличие от амантадина сульфата, исследуемый показатель во всех периодах эксперимента достоверно не отличался от фоновых значений.

**Выводы.** Курсовая лечебная терапия крыс с ЧМТ тяжелой степени раствором Адемола дозой 2 мг/кг в/в достоверно лучше крыс группы контрольной патологии с 0,9 % NaCl и группы амантадина сульфата способствует поддержанию мозгового кровотока и препятствует снижению основных показателей центральной гемодинамики – АД и ЦВД ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:**  
черепно-мозговая травма, Адемола, амантадин сульфат, 0,9 % NaCl, гемодинамика.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 622-626

Черепно-мозгову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я називають «тихою епідемією» через зростання масштабів цієї проблеми, недостатню обізнаність щодо її значущості та недовготу епідеміологічних даних [1–3].

Важкі форми ЧМТ (важкий забій мозку, здавлення мозку внутрішньочерепними гематомами, дифузне аксональне ушкодження) діагностують у 20–40 % пацієнтів із ЧМТ [4,5]. Залежно від характеру травми мозку та тяжкості постраждалих летальність при ЧМТ коливається від 5 % до 65 % [6].

Сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію спонукали науковців світу до активного пошуку нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [7,8].

Серед провідних механізмів захисної (протекторної) дії деяких церебропротекторних засобів, що використовують для лікування ЧМТ та інших нозологій, які супроводжуються ураженням головного мозку, провідне місце посідає здатність препарату поліпшувати мозковий кровообіг, не пригнічуючи регіонарну та центральну гемодинаміку [9–12]. Саме інтегративним патогенетичним показником позитивного впливу нейропротектора на пошкоджений головний мозок є відновлення адекватного церебрального кровотоку, що надалі клінічно проявляється зменшенням летальності, ліквідацією неврологічного дефіциту, відновленням когнітивно-мнестичних функцій [12,13].

Нейропротекторні ефекти нових церебропротекторів, наприклад, похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гідрохлориду (Адемола), пов'язані також з наявністю стимулювального впливу на кровопостачання головного мозку. У дослідженнях показана наявність в Адемола стимулювальної дії на мозковий кровотік у басейні внутрішньої сонної артерії у разі гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом [14].

Для ґрунтовного з'ясування впливу Адемола на перебіг ЧМТ цікаво дослідити вплив курсової терапії цим лікарським засобом (ЛЗ) на стан церебральної гемодинаміки при травматично пошкодженню головному мозку.

### Мета роботи

Оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гідрохлориду (Адемола) порівняно з амантадином сульфатом і 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної та центральної гемодинаміки в шурів із гострою ЧМТ.

### Матеріали і методи дослідження

Досліди здійснили на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію. Дотримувалися етичних норм щодо здійснення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (м. Київ, Україна, 2001) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р.

Експериментальну модель ЧМТ викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали з використанням газобалонного пневматичного пістолета марки «Байкал МР-654К» (РФ, м. Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) і балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO<sub>2</sub> – 12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739). Щурам в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг) після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через трепанацію черепа проєкції середньої мозкової артерії, діаметр отвору – 5 мм<sup>2</sup>. Після фіксації щура в положенні

**Таблиця 1.** Динаміка кровообігу у ВСА щурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії досліджуваних ЛЗ ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

| Час спостереження | 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія) |          | Адемом, 2 мг/кг |          | Амантадину сульфат, 5 мг/кг |          |
|-------------------|--|----------|-----------------|----------|-----------------------------|----------|
|                   | мл/хв                                    | зміни, % | мл/хв           | зміни, % | мл/хв                       | зміни, % |
| Вихідний стан     |  |          |                 |          |                             |          |
| –                 | 7,58 ± 0,16                              | –        | 7,50 ± 0,17     | –        | 7,48 ± 0,29                 | –        |
| ЧМТ               |  |          |                 |          |                             |          |
| 1 год             | 3,02 ± 0,19 °                            | -60,2    | 5,96 ± 0,26 *** | -20,5    | 3,56 ± 0,22 **              | -52,4    |
| 12 год            | 2,40 ± 0,08 °                            | -68,3    | 6,24 ± 0,21 *** | -16,8    | 3,58 ± 0,15 **              | -52,1    |
| 24 год            | 2,36 ± 0,06 °                            | -68,9    | 6,72 ± 0,20 *** | -10,4    | 3,76 ± 0,20 **              | -49,7    |
| 4 доба            | 2,90 ± 0,08 °                            | -61,7    | 6,92 ± 0,15 *** | -7,73    | 4,72 ± 0,21 **              | -36,9    |
| 8 доба            | 4,04 ± 0,22 °                            | -46,7    | 7,12 ± 0,15 *** | -5,1     | 5,28 ± 0,14 **              | -29,4    |

°:  $p < 0,05$  щодо псевдооперованих тварин; \*:  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології;

\*\* $p < 0,05$  відносно групи амантадину сульфату.

на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл упритул), кістковий фрагмент на окісті разом з апоневрозом повертали на місце, рану зашивали пошарово. Так моделювали ЧМТ важкого ступеня.

Терапевтичну дію Адемола («Адемом-Дарниця», Україна, 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали із застосуванням дози 2 мг/кг внутрішньовенно. Лікували шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, що тривало 2 год з інтервалом 2 р/д (через кожні 12 год) протягом 8 діб. Лікування починали через 1 год після моделювання патологічного стану. Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанція черепа) без маніпуляцій, котрі безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Їм також вводили еквівалентну до дози Адемола кількість 0,9 % розчину NaCl. Як лікарський засіб для контрольної групи застосовували 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг в/в у тому самому режимі, а для групи порівняння – амантадину сульфат («ПК-Мерц», Merz Pharmaceuticals, Швейцарія, 200 мг/500 мл) на модельній ЧМТ оцінювали із застосуванням дози 5 мг/кг внутрішньовенно в тому самому режимі.

Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували показник церебральної гемодинаміки – об'ємну швидкість мозкового кровообігу (ОШМК), який вимірювали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Flowmeters T-106 Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe № 1RB1854, що накладений на внутрішню сонну артерію (ВСА), реєстрував швидкість мозкового кровообігу у мл/хв [12]. Показник ОШМК починали реєструвати через 5 хв після початку інфузії амантадину сульфату впродовж усього періоду введення (2 год) з інтервалом кожні 30 хв.

Показники центральної гемодинаміки, які вивчали: артеріальний тиск (АТ), який вимірювали у стегновій артерії за допомогою датчика Pressure Transducer; центральний венозний тиск (ЦВТ), динаміку якого реєстрували шляхом приєднання до канюлі катетера, що встановлений на контрлатеральній до інфузії стегновій вені, кінець якого знаходився у просвіті нижньої порожнистої вени поліхлорвенілової прозорої трубки завдовжки 5 см і з внутрішнім діаметром 2 мм, котру заповнювали

0,9 % розчином NaCl. Показник ЦВТ визначали у мм водного стовпчика за висотою рівня рідини в системі. Нульовий рівень – lig. inguinale (пупартова зв'язка). Ефективність терапії визначали за динамікою ( $y$  %) ОШМК, ЦВТ, АТ щодо вихідного рівня (без моделювання ЧМТ/псевдооперовані), прийнятого за 100 %, а також порівняно з контрольною групою у відповідні терміни спостереження [12].

Кількісні дані опрацювали за допомогою статистичної програми StatPlus, 2009. Використовували параметричний критерій  $t$  Стюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій  $W$  Уайта – за його відсутності, парний критерій  $T$  Вілкоксона [15]. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, в щурів групи контрольної патології ЧМТ суттєво погіршувала кровопостачання головного мозку, що мало проградієнтний характер упродовж перших 24 год спостереження. У цей період ОШМК низилась у середньому на 60–69 %. Це показує початок розвитку адаптаційних процесів шляхом інтенсифікації ендогенних механізмів церебропротекції (початок ангиогенезу та розкриття колатералей). Саме цими процесами можна пояснити підвищення показника ОШМК наприкінці терміну спостереження щодо 4 доби в середньому на 15,0 %, але мозковий кровотік залишався меншим щодо вихідного стану в середньому на 46,7 %.

Терапія Адемомом вірогідно протидіяла зниженню показника ОШМК, що вказує на покращення мозкової перфузії через басейн ВСА при важкій ЧМТ. Так, уже в першу годину застосування Адемола визначили вірогідну різницю за поліпшенням мозкової перфузії в басейні ВСА щодо контрольної групи та щурів, які отримували амантадину сульфат, на 97,3 % та 67,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Восьмиденна терапія з застосуванням Адемола вказує не тільки на кращу ефективність цього ЛЗ порівняно з групою контролю та амантадину сульфату на 76,2 % і 34,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ), але й відсутність на 8 день спостереження вірогідної різниці за динамікою ОШМК між групою Адемола та вихідним показником.

У групі контрольної патології 8-денний період після важкої ЧМТ супроводжувався не тільки пригніченням мозкової, але й суттєвим зниженням показників центральної гемодинаміки рівнів АТ і ЦВТ (табл. 2, 3).

Так, на противагу розчину амантадину сульфату, введення щурам Адемола виявилось вірогідно ефективнішим і сприяло стабілізації рівня АТ у межах фонових значень протягом усього терміну спостереження, а з 4 доби рівень АТ у групі з Адемомом не відрізнявся від групи псевдооперованих тварин (вихідного рівня). У групі щурів з амантадином сульфатом спостерігали відносно стабільне зниження рівня АТ протягом усього терміну спостереження з 1 до 8 доби. АТ знижений у межах 21–25 % щодо вихідного рівня, на 27–29 % – щодо групи з Адемомом. До того ж терапія церебральної травми обома препаратами, які вивчали, вірогідно перешкоджала стрімкому зниженню АТ.

Терапія модельної ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторів сприяла стабілізації ЦВТ (табл. 3), хоча на тлі Адемола, на відміну від амантадину сульфату, досліджуваний показник у жодному періоді експерименту вірогідно не відрізнявся від фонових значень. Група амантадину сульфату мала вірогідно кращі показники ЦВТ порівняно з групою контролю, але рівень показника, який дослідили, був вірогідно нижчим щодо групи Адемола в усі терміни спостереження ( $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Терапія Адемолом вірогідно протидіяла зниженню показника ОШМК, що вказує на поліпшення мозкової перфузії через басейн ВСА при важкій ЧМТ. Так, динаміка показника ОШМК для групи шурів із важкою ЧМТ, які отримували Адемола та амантадин сульфат, на 4 та 8 добу свідчить про активніший початок розвитку адаптаційних процесів унаслідок інтенсифікації ендogenous механізмів церебропротекції з застосуванням цих церебропротекторів порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

Аналіз динаміки рівня ЦВТ у шурів групи контрольної патології показав: поряд зі зниженням АТ зменшується приплив крові до правих відділів серця, що може бути пов'язано з порушенням центральної регуляції і системної, і церебральної гемодинаміки.

Оцінювання впливу застосування Адемола й амантадину сульфату на динаміку рівня кровообігу у ВСА, АТ і ЦВТ як показників гемодинаміки показує, що ефективність Адемола є вірогідно кращою, ніж відповідна терапія ЧМТ амантадином сульфатом.

## Висновки

1. Курсова лікувальна терапія шурів із ЧМТ важкого ступеня розчином Адемола в дозі 2 мг/кг в/в вірогідно краще від шурів групи контрольної патології з 0,9 % NaCl і групи з амантадином сульфатом сприяє підтриманню мозкового кровотоку та перешкоджає зниженню основних показників центральної гемодинаміки – АТ і ЦВТ.

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок у разі ЧМТ є здатність Адемола підтримувати достатній рівень кровопостачання головного мозку внаслідок нівелювання проявів системної гіпотензії під час важкої церебральної травми.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.02.2020

## Відомості про авторів:

Семененко С. І., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки лікарських засобів та біологічно-активних речовин «Фармадар», Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

**Таблиця 2.** Динаміка АТ у стегнової артерії шурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії Адемола та амантадину сульфату ( $M \pm m, n = 5$ )

| Час спостереження | 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія) |          | Адемола, 2 мг/кг |          | Амантадину сульфат, 5 мг/кг |          |
|-------------------|--|----------|------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                   | мм рт. ст.                               | зміни, % | мм рт. ст.       | зміни, % | мм рт. ст.                  | зміни, % |
| Вихідний стан     |  |          |                  |          |                             |          |
| –                 | 107,0 ± 2,33                             | –        | 115,0 ± 1,44     | –        | 114,0 ± 2,23                | –        |
| ЧМТ               |  |          |                  |          |                             |          |
| 1 год             | 66,0 ± 2,99 °                            | -38,31   | 110,0 ± 2,50**   | -4,34    | 85,0 ± 2,50**               | -25,4    |
| 12 год            | 59,0 ± 2,66 °                            | -44,85   | 111,0 ± 1,70**   | -3,47    | 86,0 ± 2,66**               | -24,56   |
| 24 год            | 60,0 ± 2,50 °                            | -43,90   | 114,0 ± 2,37**   | -0,86    | 88,0 ± 2,32**               | -22,81   |
| 4 доба            | 75,0 ± 2,50 °                            | -29,90   | 115,0 ± 1,44**   | 0        | 90,0 ± 2,04**               | -21,05   |
| 8 доба            | 89,0 ± 0,91 °                            | -16,82   | 115,0 ± 1,44**   | 0        | 90,0 ± 2,04**               | -21,05   |

\*:  $p < 0,05$  щодо псевдооперованих тварин; \*\*:  $p < 0,05$  щодо групи контрольної патології;

\*:  $p < 0,05$  щодо групи амантадину сульфату.

**Таблиця 3.** Динаміка ЦВТ у нижній порожнистій вені шурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії Адемола та амантадину сульфату ( $M \pm m, n = 5$ )

| Час спостереження | 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія) |          | Адемола, 2 мг/кг |          | Амантадину сульфат, 5 мг/кг |          |
|-------------------|--|----------|------------------|----------|-----------------------------|----------|
|                   | мм рт. ст.                               | зміни, % | мм рт. ст.       | зміни, % | мм рт. ст.                  | зміни, % |
| Вихідний стан     |  |          |                  |          |                             |          |
| –                 | 75,2 ± 1,06                              | –        | 74,2 ± 2,92      | –        | 74,6 ± 2,05                 | –        |
| ЧМТ               |  |          |                  |          |                             |          |
| 1 год             | 58,8 ± 2,24 °                            | -21,8    | 72,4 ± 2,82**    | -2,42    | 69,0 ± 1,58**               | -7,51    |
| 12 год            | 52,2 ± 0,79 °                            | -30,58   | 73,0 ± 2,90**    | -1,61    | 68,8 ± 2,39**               | -7,77    |
| 24 год            | 49,6 ± 0,89 °                            | -34,04   | 73,8 ± 2,99**    | -0,54    | 69,0 ± 2,06**               | -7,51    |
| 4 доба            | 55,6 ± 1,97 °                            | -26,06   | 73,8 ± 2,90**    | -0,54    | 69,6 ± 1,86**               | -6,70    |
| 8 доба            | 60,0 ± 1,35 °                            | -20,2    | 73,8 ± 2,72**    | -0,54    | 70,0 ± 1,89**               | -6,16    |

\*:  $p < 0,05$  щодо псевдооперованих тварин; \*\*:  $p < 0,05$  щодо групи контрольної патології;

\*:  $p < 0,05$  щодо амантадину сульфату.

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко О. М., канд. мед. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

## Information about authors:

Semenenko S. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Khodakivskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Preclinical Evaluation of Pharmaceuticals and Biologically Active Substances "Farmadar" Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Семененко С. І., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. учебно-науково-дослідницької лабораторією з доклінічної оцінки лікарських засобів та біологічно-активних речовин «Фармадар», Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини неотложних состояний, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко О. Н., канд. мед. наук, доцент каф. фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

### Список літератури

- [1] Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury / C. Y. Li et al. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018. Vol. 99. Issue 7. P. 1279-1288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.006>
- [2] Попішук М. Є. Нейротравматологія – актуальна складова науки про травму. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014. Т. 20. № 3. С. 312-316.
- [3] Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. / K. Janish et al. *Journal of Trauma & Treatment*. 2016. Vol. 5. Issue 3. P. 320. <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000320>
- [4] A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda / B. J. Kuo et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 10. P. e0182285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182285>
- [5] Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney et al. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80. Issue 1. P. 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- [6] Rickels E. Focus on traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017. Vol. 43. Issue 6. P. 729-730. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0866-7>
- [7] Оцінювання впливу інфузійної терапії на динаміку ендотеліну-1 у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом / А. І. Семененко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 27-32. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155796>
- [8] Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours) / T. Geeraerts et al. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2018. Vol. 37. Issue 2. P. 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.001>
- [9] Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017. Vol. 152. P. 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
- [10] Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study / P. Talving et al. *Journal of Neurosurgery*. 2013. Vol. 119. Issue 5. P. 1248-1254. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS122255>
- [11] Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring / A. Farahvar et al. *Journal of Neurosurgery*. 2012. Vol. 117. Issue 4. P. 729-734. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111816>
- [12] Семененко А. И. Оценка терапевтического эффекта 0,9% раствора NaCl по показателям церебральной гемодинамики при ишемии-реперфузии головного мозга крыс. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. № 3. С. 49-52.
- [13] Mazzeo A. T., Gupta D. Monitoring the injured brain. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2018. Vol. 62. Issue 5. P. 549-562. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04465-X>
- [14] Порівняльна оцінка впливу адемолу та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку / О. А. Ходаківський та ін. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3. С. 150-153.
- [15] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка. 2-е изд., перераб., доп. Киев: МОРИОН, 2001. 407 с.
- [5] Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R., Harris, O. A., Kissoon, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J., Wright, D. W., & Ghajar, J. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- [6] Rickels, E. (2017). Focus on traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 43(6), 729-730. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0866-7>
- [7] Semenenko, A. I., Semenenko, N. O., Khrebti, H. I., Malyk, S. L., Bodnar, R. Ya., & Hinhuliak, O. M. (2019). Otsiniuvannia vplyvu infuziinoi terapii na dynamiku endotelinu-1 u patientsiv iz hostrym ishemichnym insultom [Assessment of infusion therapy impact on the dynamics of endothelin-1 in patients with acute ischemic stroke]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 27-32. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155796> [in Ukrainian].
- [8] Geeraerts, T., Velly, L., Abdennour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teyssedre, S., Dahyot-Fizelier, C., Dailler, F., David, J. S., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergelé, L., Ichai, C., Javouhey, É., ... Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française (Adarpef). (2018). Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 37(2), 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.001>
- [9] Khalili, H., Niakan, A., & Ghaffarpasand, F. (2017). Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 152, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
- [10] Talving, P., Karamanos, E., Teixeira, P. G., Skiada, D., Lam, L., Belzberg, H., Inaba, K., & Demetriades, D. (2013). Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1248-1254. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS122255>
- [11] Farahvar, A., Gerber, L. M., Chiu, Y. L., Carney, N., Härtl, R., & Ghajar, J. (2012). Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *Journal of Neurosurgery*, 117(4), 729-734. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111816>
- [12] Semenenko, A. I. (2014). Otsenka terapevticheskogo efekta 0,9% rastvora NaCl po pokazatelyam tserebral'noi gemodinamiki pri ishemii-reperfuзии головного мозга крыс [Assessment of the therapeutic effect of 0.9% NaCl on indicators of cerebral hemodynamics in ischemia-reperfusion of rat brain]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, (3), 49-52. [in Russian].
- [13] Mazzeo, A. T., & Gupta, D. (2018). Monitoring the injured brain. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 62(5), 549-562. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04465-X>
- [14] Khodakovskiy, O. A., Zhaboiedova, N. V., Rokunets, I. L., & Zagorin, G. V. (2016). Porivnialna otsinka vplyvu adevolu ta nimodipinu na tserebralnu hemodynamiku v kori holovnoho mozku [Comparative estimation of influence of ademelol and nimodipine]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (3), 150-153. [in Ukrainian].
- [15] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel: Eksperimental'nye issledovaniya. Klinicheskie ispytaniya. Analiz farmatsevticheskogo rynka [Statistical methods in biomedical researches using Excel: an experimental study. Clinical trials. Pharmaceutical market analysis]* (2nd ed.). MORION. [in Russian].

### References

- [1] Li, C. Y., Karmarkar, A., Adhikari, D., Ottenbacher, K., & Kuo, Y. F. (2018). Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(7), 1279-1288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.006>
- [2] Polischuk, N. E. (2014). Neurotraumatologia – aktualna skladova nauky pro travmu [Neurotraumatology – an urgent component of the science of injury]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 20(3), 312-316 [in Ukrainian].
- [3] Janish, K., Nguyen, H. S., Patel, M., Shabani, S., Montoure, A., & Doan, N. (2016). Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *Journal of Trauma & Treatment*, 5(3), Article 320. <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000320>
- [4] Kuo, B. J., Vaca, S. D., Vissoci, J., Staton, C. A., Xu, L., Muhumuza, M., Ssenyonjo, H., Mukasa, J., Kiryabwire, J., Nanjula, L., Muhumuza, C., Rice, H. E., Grant, G. A., & Haglund, M. M. (2017). A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLOS ONE*, 12(10), Article e0182285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182285>



## Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в чоловіків

Я. О. Антонюк<sup>id A,B,C,D</sup>, А. Ф. Гуменюк<sup>id C,E</sup>, Ю. П. Пашкова<sup>id B,C</sup>, О. О. Сакович<sup>id C,E</sup>,  
В. М. Жебель<sup>id \*A,F</sup>

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

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

**Мета роботи** – дослідити діагностичну інформативність мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) при діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) та початкових стадіях хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків.

**Матеріали та методи.** Обстежили 211 чоловіків: 79 осіб без ознак серцево-судинних захворювань – група контролю; 62 особи з ГХ II і ХСН не вище ніж I ФК за NYHA увійшли до першої основної групи; 70 чоловіків із ГХ II у поєднанні з ЦД 2 і ХСН I–II ФК – до другої основної групи дослідження. Концентрацію МНУП у плазмі крові визначали методом ІФА. Обстеження передбачало визначення HbA1c, ліпідного профілю крові, ЕхоКГ. Математичне опрацювання виконали, використовуючи стандартний статистичний пакет Statistica 6.1.

**Результати.** Плазмові рівні МНУП за умов коморбідності ГХ II та ЦД 2 вірогідно вищі ( $102,18 \pm 4,18$  пг/мл), ніж у хворих на ГХ без ЦД ( $77,40 \pm 2,85$  пг/мл) та в осіб без серцево-судинних захворювань ( $21,74 \pm 0,59$  пг/мл) ( $p < 0,00001$ ). За результатами регресійного аналізу, в пацієнтів із ГХ II рівень МНУП пов'язаний зі змінами параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, а в коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 – ще й з показниками системної гемодинаміки та величиною маси тіла. МНУП як маркер ХСН при рекомендованому межевому рівні (35 пг/мл) у хворих на ГХ II та ЦД 2 характеризується чутливістю 98,57 % і специфічністю 55,32 %. Визначили межові рівні МНУП, що мають вищу специфічність для ранньої діагностики ХСН за умов коморбідності ГХ II із ЦД 2 і ожиріння.

**Висновки.** МНУП як ранній маркер ДД ЛШ і початкових стадій ХСН при рекомендованому межевому рівні за умов коморбідності ГХ II і ЦД 2 у чоловіків має недостатньо високу специфічність. У разі виникнення цих патологічних станів визначені межові рівні МНУП можна використовувати як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН під час скринінгових обстежень для визначення осіб, які потребують ЕхоКГ дообстеження, та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

### Ключові слова:

мозковий натрійуретичний пептид, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 627-636

\*E-mail: [vadyim1959@gmail.com](mailto:vadyim1959@gmail.com)

## The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Ya. O. Antoniuk, A. F. Humeniuk, Yu. P. Pashkova, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel

**The aim** of the work is to investigate the diagnostic informativeness of brain natriuretic peptide (BNP) in men with left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) and initial stages of chronic heart failure (CHF) in comorbid stage 2 essential hypertension (EH 2) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and methods.** We examined 211 men. 79 people without signs of cardiovascular disease were assigned to a control group. 62 patients with EH 2 and CHF no higher than NYHA functional class (FC) I were included in the 1st, and 70 men with EH 2 combined with T2DM and CHF FC I–II formed the 2nd main study group. The plasma concentration of BNP was measured by ELISA. The examination included the determination of HbA1c, blood lipid profile, echocardiography. The mathematical processing was performed using the standard statistical package Statistica 6.1.

**Results.** Plasma levels of BNP in comorbid EH 2 and T2DM were significantly higher ( $102.18 \pm 4.18$  pg/ml) than those in patients with EH without T2DM ( $77.40 \pm 2.85$  pg/ml) and in subjects without cardiovascular diseases ( $21.74 \pm 0.59$  pg/ml) ( $P < 0.00001$ ). According to the regression analysis, the level of BNP was associated with changes in parameters of intracardiac hemodynamics in patients with EH 2. In patients with comorbid EH 2 and T2DM, the level of BNP was also associated with indicators of systemic hemodynamics and body weight. BNP as a marker of CHF at the recommended borderline level (35 pg/ml) in patients with EH 2 and T2DM was characterized by a sensitivity of 98.57 % and specificity of 55.32 %. The BNP borderline levels with higher specificity were determined for early diagnosis of CHF in EH 2 with T2DM and obesity comorbidities.

**Conclusions.** BNP, as an early marker of LV DD and the initial stages of CHF at the recommended borderline level in men with comorbid EH 2 and T2DM does not have sufficiently high specificity. In these pathological conditions, the determined borderline levels of BNP can be used as indicative surrogate markers for early diagnosis of CHF during screening with the view to identify persons for further echocardiographic additional examination and in cases where echocardiography is not possible.

### Key words:

brain natriuretic peptide, essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, heart failure.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 627-636

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 627-636

## Диагностическая ценность определения мозгового натрийуретического пептида при коморбидном течении гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа у мужчин

Я. А. Антонюк, А. Ф. Гуменюк, Ю. П. Пашкова, Е. А. Сакович, В. Н. Жебель

**Цель работы** – исследовать диагностическую информативность мозгового натрийуретического пептида (МНУП) при диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) и начальных стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) при коморбидном течении гипертонической болезни II стадии (ГБ II) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) у мужчин.

**Материалы и методы.** Обследовали 211 мужчин: 79 человек без признаков сердечно-сосудистых заболеваний составили группу контроля; 62 человека с ГБ II и ХСН не выше I ФК по NYHA вошли в первую основную группу; 70 мужчин с ГБ II в сочетании с СД 2 и ХСН I-II ФК – во вторую основную группу исследования. Концентрацию МНУП в плазме крови определяли методом ИФА. Обследование включало определение НbA1c, липидного профиля крови, ЭхоКГ. Математическую обработку выполнили с использованием стандартного статистического пакета Statistica 6.1.

**Результаты.** Плазменные уровни МНУП при коморбидном течении ГБ II и СД 2 достоверно выше ( $102,18 \pm 4,18$  пг/мл), чем у больных с ГБ без СД ( $77,40 \pm 2,85$  пг/мл) и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ( $21,74 \pm 0,59$  пг/мл) ( $p < 0,00001$ ). Согласно регрессионного анализа, у пациентов с ГБ II уровень МНУП связан с изменениями параметров внутрисердечной гемодинамики, а у коморбидных больных с ГБ II и СД 2 – еще и с показателями системной гемодинамики и величиной массы тела. МНУП как маркер ХСН при рекомендуемом пограничном уровне ( $35$  пг/мл) у больных с ГБ II и СД 2 характеризуется чувствительностью  $98,57\%$  и специфичностью  $55,32\%$ . Определены граничные уровни МНУП, имеющие более высокую специфичность для ранней диагностики ХСН в условиях коморбидности ГБ II с СД 2 и ожирением.

**Выводы.** МНУП как ранний маркер ДД ЛЖ и начальных стадий ХСН при рекомендуемом пограничном уровне в условиях коморбидности ГБ II и СД 2 у мужчин имеет недостаточно высокую специфичность. При указанных патологических состояниях определенные пограничные уровни МНУП могут быть использованы как ориентировочные суррогатные маркеры ранней диагностики ХСН при проведении скрининговых обследований для определения пациентов, нуждающихся в ЭхоКГ дообследовании, и в случаях невозможности осуществления ЭхоКГ.

Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) як неминучого фіналу майже всіх серцево-судинних захворювань – основна детермінанта підвищення виживаності та якості життя коморбідних хворих [1]. Своєчасна діагностика й удосконалення індивідуальної стратегії превенції ХСН дадуть змогу уникнути обтяження функціонального класу й запобігти декомпенсації серцевої недостатності. У зв'язку з цим останніми роками Європейська спілка кардіологів, Всеукраїнська асоціація кардіологів України та фахівці з серцевої недостатності для встановлення первинного діагнозу ХСН пропонують використання біомаркерів, універсальним представником яких є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і його неактивний попередник NT-proBNP [2–4]. В основі цих рекомендацій – численні дослідження, що здійснені у різних регіонах світу, з використання МНУП у разі розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ), яка ускладнена ХСН. Визначили низку потенційних причин, крім міокардального розтягнення та гіпертрофії серця, що можуть спричинити зміни концентрації біомаркерів і мають бути враховані під час оцінювання, – цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) та ожиріння.

Оскільки МНУП – прямий антагоніст РААС – бере участь не лише в регуляції кров'яного тиску й об'єму крові, але й у контролі ліполізу в жирових клітинах людини, обговорюють питання щодо його здатності показувати ще й патогенетичні особливості енергетичного обміну при метаболічних захворюваннях [5,6].

Враховуючи поширеність ГХ і ЦД 2, їхнє взаємне обтяження з розвитком ХСН вважають найнесприятливішим у контексті серцево-судинної захворюваності та смертності, потребує особливої уваги з боку лікарів [7]. Саме тому не зменшується інтерес до вивчення сироваткових рівнів МНУП у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД

2 як маркерів первинного діагнозу ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), визначення ризику маніфестації серцевої недостатності (СН), як-от діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ).

Низка авторів наголошують на відсутності єдиної думки щодо діагностичних межових рівнів МНУП, що призвело до неоднорідних критеріїв залучення у великі клінічні випробування та могло вплинути на їхні результати. Необхідні наступні дослідження щодо діагностичних рівнів МНУП у пацієнтів із ХСН і ДД ЛШ, зокрема за умов поєданого перебігу ГХ і ЦД 2 [8].

Згідно з інформацією авторитетних світових джерел, інтерпретація рівня МНУП має врахувати залежність не тільки від серцевих, але й екстракардіальних детермінантних факторів, одним з яких є стать [9,10].

Значення МНУП у жінок більше навіть без серцево-судинних захворювань або виявлених структурних змін серця. Частково це можна пояснити особливостями їхнього естрогенного статусу, однак потребує продовження досліджень [11,12]. Саме тому, що гендерні відмінності в прогнозуванні ризику ХСН із застосуванням серцевих біомаркерів вивчені недостатньо і можуть ускладнювати їхню клінічну інтерпретацію, групи обстеження необхідно визначати залежно від статі для ретельного аналізу [13,14].

### Мета роботи

Дослідити діагностичну інформативність мозкового натрійуретичного пептиду при діастолічній дисфункції лівого шлуночка та початкових стадіях хронічної серцевої недостатності за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії та цукрового діабету 2 типу у чоловіків.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 211 чоловіків віком від 45 до 68 років (середній вік –  $54,87 \pm 0,89$  року). Пацієнти перебували на лікуванні в стаціонарних відділеннях Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України або були під амбулаторним спостереженням у цьому закладі. Усі залучені особи дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам здійснили комплексне клініко-анамнестичне, антропометричне та лабораторно-інструментальне обстеження, на підставі якого встановили діагноз ГХ, ДД ЛШ і ХСН відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації кардіологів із діагностики та лікування АГ та ХСН [15–17].

Верифікацію діагнозу ЦД 2 виконали за критеріями ВООЗ (2012) та згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» [18].

Хворих поділили на 3 групи, що репрезентативні за віком. У контрольну групу включили 79 чоловіків у яких за результатами об'єктивного та загально-клінічного обстеження не виявили патологічні зміни з боку органів кровообігу та ендокринної системи. У першу основну групу включили 62 особи із ГХ II стадії та ХСН не вище ніж I ФК за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Другу основну групу утворили 70 чоловіків із ГХ II стадії в поєднанні з ЦД 2 середнього ступеня важкості. 3-поміж них у 58 (82,86 %) осіб діагностували ХСН на рівні I, а у 12 (17,14 %) – на рівні II ФК за NYHA. Усі хворі на ХСН мали збережену фракцію викиду. Перебіг ЦД 2 у 61 особи (87,14 %) контрольований.

Обв'язкові критерії залучення в основні групи: верифікований діагноз ГХ II стадії 1–3 ступенів, відсутність в анамнезі та медичній документації відомостей про інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів, анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця (ІХС), розвиток якої передував виникненню ГХ. 48 чоловіків 2 основної групи мали супутній діагноз ІХС у формі дифузного кардіосклерозу, який встановлений через 1–4 роки після основного діагнозу ГХ II.

Критерії виключення: симптоматичний характер АГ, наявність важкої ХСН (III–IV ФК за NYHA) зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %), ЦД 1 типу, декомпенсації ЦД 2, інсулінотерапії, діабетичної нефропатії 4–5 ст., хронічної хвороби нирок недиабетичного походження, печінкової недостатності, хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми, набутих вад серця, новоутворень, хвороб системи крові, супутніх запальних та ендокринних захворювань, крім ЦД 2.

Усі хворі на ГХ отримували відповідну антигіпертензивну терапію. На момент залучення в дослідження пацієнти з ЦД 2 отримували цукрознижувальні препарати перорально, основний – метформін в індивідуально обраних дозах для досягнення оптимальної концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Концентрацію МНУП у плазмі крові обстежених визначали методом ІФА в лабораторії лікувально-діагностичного центру ПМП «Центр-В» (м. Вінниця),

використовуючи стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США).

Лабораторне обстеження передбачало дослідження глікемії натще і через 2 години після їди, рівня HbA1c, ліпідного профілю крові: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЦ) та високої щільності (ЛПВЩ). Дослідження виконали за допомогою біохімічного аналізатора KONE «Specific basic», застосовуючи ферментативні методики з холестерол-оксидазою для ЗХС і ліпопротеїдліпазою для ТГ. ХС ЛПВЩ визначали методикою з осадженням хлористим марганцем. Рівень HbA1c встановили імунотурбідиметричним методом.

Ступінь інсулінорезистентності (ІР) оцінили за індексом ІР (ТГ/ХС ЛПВЩ), однією з рекомендованих моделей у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 [19]. Функцію нирок оцінювали на підставі визначення добової протеїнурії, вмісту в сироватці крові креатиніну, підрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ.

Для визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки виконали ехокардіографічне обстеження на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). Критерієм гіпертрофії ЛШ вважали масу ЛШ/зріст<sup>2,7</sup> >50 г/м<sup>2,7</sup> для чоловіків за рекомендаціями Європейської кардіологічної асоціації з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [15]. Діагностичну функцію ЛШ оцінювали відповідно до чинних рекомендацій за допомогою імпульсної доплерокардіографії [20,21]. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ).

ІХС виключали, оцінюючи претестову ймовірність захворювання, за рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (2013) [22]. Пацієнтам, які мали скарги на болі в серці, що не типові для стенокардії та виникли після розвитку ГХ, виконували навантажувальний тест на велоергометрі «VKK-12» (Україна).

У дослідження не залучали осіб з ішемічними змінами на ЕКГ і порушеннями серцевого ритму, за винятком хворих із дифузними змінами в міокарді шлуночків і порушеннями внутрішньошлуночкової провідності, яких на тлі ГХ II вважали такими, які мають ІХС, дифузний кардіосклероз.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6.1 (ліцензійний № ВХХR901E245722FA). Розраховували первинні статистичні показники, виявили відмінності між групами за статистичними ознаками, здійснили аналіз чотирипільних таблиць, покроковий множинний регресійний аналіз, дискримінантний аналіз.

Вибірка, яку дослідили, мала нормальний розподіл (за результатами якісного та кількісного аналізу з використанням критеріїв нормальності). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вимірювань. Відношення шансів (ВШ) розраховували за допомогою онлайн-калькулятора «Випадок – контроль» (<http://medstatistic.ru/>). ВШ на рівні 1 оцінювали як відсутність асоціації, ВШ >1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), ВШ <1 – як негативну асоціацію (знижений

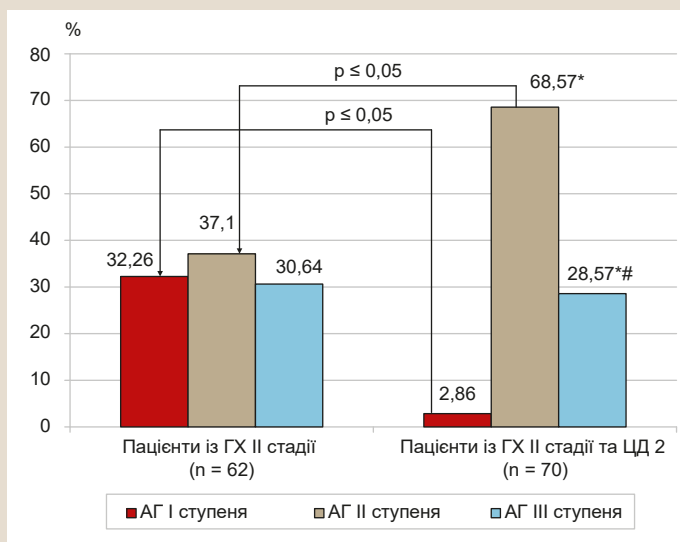


Рис. 1. Ступені АГ у чоловіків з основних клінічних груп, %.

\*: різниця показників вірогідна порівняно з АГ I ступеня, #: різниця показників вірогідна порівняно з АГ II ступеня в межах однієї групи дослідження (p ≤ 0,05).

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники груп обстеження (M ± m)

| Показник, одиниці вимірювання   | Група контролю (n = 79) | Пацієнти з ГХ 2 (n = 62) | Пацієнти з ГХ та ЦД 2 (n = 70) | p ≤ 0,05   |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|
| Тривалість ГХ, роки             | –                       | 9,02 ± 0,78              | 7,84 ± 0,04                    | –  |
| Тривалість ЦД 2, роки           | –                       | –                        | 5,67 ± 0,23                    | –  |
| Креатинін, ммоль/л              | 86,22 ± 1,33            | 86,82 ± 1,72             | 97,00 ± 0,77                   | p <sub>2-1</sub> *, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| МНУП, пг/мл                     | 21,74 ± 0,59            | 77,40 ± 2,85             | 102,18 ± 4,18                  | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 24,74 ± 0,22            | 26,16 ± 0,39             | 31,37 ± 0,47                   | p <sub>2-1</sub> *, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| Рівень ЗХС, ммоль/л             | 4,81 ± 0,04             | 5,85 ± 0,06              | 4,43 ± 0,16                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| Рівень ТГ, ммоль/л              | 1,56 ± 0,02             | 1,91 ± 0,05              | 2,05 ± 0,15                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л         | 2,48 ± 0,06             | 3,92 ± 0,07              | 2,55 ± 0,14                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> #                     |
| Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л         | 1,62 ± 0,03             | 1,06 ± 0,04              | 0,95 ± 0,05                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| Індекс ІР (ТГ/ХС ЛПВЩ), ум. од. | 0,99 ± 0,03             | 2,14 ± 0,16              | 2,45 ± 0,20                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| КДР, см                         | 4,42 ± 0,03             | 4,94 ± 0,05              | 5,02 ± 0,06                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| КСР, см                         | 2,86 ± 0,03             | 3,30 ± 0,05              | 3,31 ± 0,07                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| ТЗСЛШ, см                       | 0,94 ± 0,01             | 1,20 ± 0,02              | 1,27 ± 0,02                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| ТМШП, см                        | 0,93 ± 0,01             | 1,21 ± 0,02              | 1,31 ± 0,02                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| ВТС, ум. од.                    | 0,42 ± 0,003            | 0,49 ± 0,01              | 0,52 ± 0,01                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> * |
| іММЛШ, г/м <sup>2</sup>         | 79,73 ± 1,73            | 138,30 ± 4,07            | 143,87 ± 3,82                  | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| іГЛШ, г/м <sup>2,7</sup>        | 30,81 ± 0,85            | 61,40 ± 1,79             | 69,63 ± 2,12                   | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| КДО, мл                         | 89,08 ± 1,51            | 115,76 ± 2,51            | 120,84 ± 3,54                  | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| КСО, мл                         | 31,43 ± 0,78            | 45,14 ± 1,49             | 46,63 ± 2,20                   | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| іҚДО, мл/м <sup>2</sup>         | 45,37 ± 0,82            | 57,72 ± 1,22             | 55,26 ± 1,40                   | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| іКСО, мл/м <sup>2</sup>         | 15,99 ± 0,40            | 22,53 ± 0,76             | 21,40 ± 1,02                   | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| ФВ, %                           | 64,34 ± 0,84            | 62,07 ± 1,19             | 60,92 ± 1,03                   | p <sub>3-1</sub> *   |
| S, %                            | 35,24 ± 0,66            | 33,06 ± 0,78             | 34,07 ± 0,87                   | p <sub>2-1</sub> *   |
| ЛП, см                          | 3,29 ± 0,04             | 3,67 ± 0,06              | 3,93 ± 0,04                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> # |
| Е/А, ум. од.                    | 1,18 ± 0,13             | 0,84 ± 0,06              | 0,89 ± 0,07                    | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #                     |
| DT, мс                          | 165,06 ± 1,97           | 246,55 ± 5,91            | 229,73 ± 6,73                  | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> * |
| IVRT, мс                        | 76,81 ± 0,90            | 92,66 ± 2,57             | 115,58 ± 1,85                  | p <sub>2-1</sub> #, p <sub>3-1</sub> #, p <sub>3-2</sub> * |

\*: різниця показників вірогідна при p < 0,05; #: різниця показників вірогідна при p < 0,01.

ризик патології). Результати вважали вірогідними при p ≤ 0,05. Для визначення межового рівня МНУП у плазмі крові використовували формулу, яка запропонована М. Ю. Антамоновим і співавт. [23,24]. Визначаючи межовий рівень показника, під час дискримінантного аналізу встановили чутливість, специфічність, безпомилковість, хибнонегативну та хибнопозитивну відповіді згідно з запропонованими методиками [25].

## Результати

Визначили плазмову концентрацію МНУП у групах чоловіків відповідно до дизайну дослідження. Попередньо проаналізували анамнестичні дані, низку параметрів фізикального й інструментального обстеження.

Середня тривалість ГХ у хворих, яких залучили в дослідження, становила 8,23 ± 2,05 року, а ЦД 2 – 5,67 ± 0,23 року. Рівень HbA1c у хворих на ЦД 2 – 7,62 ± 0,12 %.

Систолічний АТ (САТ) в 1 основній групі дорівнював 165,55 ± 2,19 мм рт. ст., у 2 – 172,92 ± 1,89 мм рт. ст. (p < 0,01), діастолічний АТ (ДАТ) – 100,11 ± 1,03 мм рт. ст. і 104,56 ± 0,69 мм рт. ст. відповідно (p < 0,01).

Поділ хворих залежно від ступеня підвищення АТ наведений на рис. 1.

3-поміж пацієнтів 1 основної групи 1 ступінь АГ визначили у 20 (32,26 %) осіб, 2 ступінь – у 23 (37,10 %), 3 ступінь – у 19 (30,65 %). У 2 основній групі АГ 1 ступеня діагностували у 2 (2,86 %) осіб, 2 ступеня – у 48 (68,57 %), 3 ступеня – у 20 (28,57 %) (рис. 1).

Клінічна характеристика обстежених наведена в таблиці 1.

Плазмові рівні МНУП вірогідно відрізнялися у групах: найвище значення – в коморбідних пацієнтів із ГХ та ЦД 2 (102,18 ± 4,18 пг/мл, p < 0,00001). У хворих із ГХ рівень МНУП становив 77,40 ± 2,85 пг/мл. Найнижчий рівень МНУП у плазмі крові визначили в осіб із контрольної групи дослідження – 21,74 ± 0,59 пг/мл (табл. 1).

Аналізуючи плазмові рівні ліпідів, визначили вірогідне збільшення ТГ і зменшення ХС ЛПВЩ і в коморбідних хворих на ЦД 2, і в основній групі з ГХ без ЦД 2 порівняно з групою контролю (p < 0,01). Результати позначилися на динаміці індексу ІР, що вірогідно відрізнявся у основних групах порівняно з контрольною: найвище значення – у групі коморбідних хворих, дещо нижче – у групі з ГХ без ЦД 2 (табл. 1). Рівні ХС ЛПНЩ в основних групах вірогідно вищі, ніж у групі контролю, але між собою суттєво не відрізнялися.

Під час обстеження враховували антропометричні дані та індекс маси тіла (ІМТ): найвищий – у групі хворих на ГХ і ЦД 2 (табл. 1). У всіх обстежених встановили абдомінальний (вісцеральний) тип розподілу жирової тканини.

Привертає увагу, що в разі ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) в обох групах порівняння рівень МНУП у сироватці крові був нижчим, ніж у хворих без ожиріння (75,79 ± 6,73 пг/мл проти 77,83 ± 3,17 пг/мл у першій групі, 100,39 ± 5,77 пг/мл проти 105,04 ± 5,85 пг/мл у другій групі) з тенденцією до вірогідності (0,05 < p < 0,10).



**Таблиця 2.** Плазмова концентрація МНУП у групах дослідження при різному функціональному стані серця,  $M \pm m$  (пг/мл)

| Група                               | Особі без ДД              | Пацієнти з ДД              | p                |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Практично здорові чоловіки (n = 79) | 21,74 ± 0,59 (n = 79) (1) | –                          | –                |
| Пацієнти з ГХ II ст. (n = 62)       | 77,82 ± 3,60 (n = 42) (2) | 76,54 ± 4,71 (n = 20) (3)  | $p_{3-2} > 0,05$ |
| Пацієнти з ГХ та ЦД (n = 70)        | –                         | 102,18 ± 4,18 (n = 70) (4) | –                |
| p                                   | $p_{2-1} < 0,00001$       | $p_{4-3} < 0,0001$         |                  |

**Таблиця 3.** Діагностична цінність визначення рівня МНУП як маркера початкових стадій ХСН у пацієнтів із ГХ і ЦД 2

| Групи дослідження           | Рівень МНУП, пг/мл |     | Відношення шансів (95 % ДІ) | Чутливість, % | Специфічність, % | $\chi^2$ | p      |
|-----------------------------|--------------------|-----|-----------------------------|---------------|------------------|----------|--------|
|                             | ≥35                | <35 |                             |               |                  |          |        |
| Пацієнти з ГХ і ЦД (n = 70) | 78                 | 1   | 85,43 (11,54–632,42)        | 98,57         | 55,32            | 55,72    | <0,001 |
| Особі без ЦД (n = 141)      | 63                 | 69  |                             |               |                  |          |        |

Однак за коморбідного перебігу ГХ і ЦД 2 плазмова концентрація біомаркера залишалася вірогідно вищою і за наявності (100,39 ± 5,77), і без ожиріння (105,04 ± 5,85) порівняно з хворими без ЦД ( $p < 0,00001$ ).

Плазмові рівні МНУП відрізнялися в осіб із різним рівнем контролю ЦД. У пацієнтів з  $HbA1c \leq 8\%$  рівень МНУП становив 104,75 ± 4,61 пг/мл, а при неконтрольованому ЦД 2 ( $HbA1c > 8\%$ ) він був нижчим – 88,38 ± 9,13, однак  $p > 0,05$ .

У пацієнтів основних груп виявляли здебільшого помірно виражену концентричну гіпертрофію міокарда ЛШ. Аналізуючи внутрішньосерцеву гемодинаміку, з'ясували: всі показники в осіб групи контролю – в межах норми (табл. 1). Встановили певні відмінності структурних і функціональних характеристик серця у групах порівняння. ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, розмір ЛП, індекс ГЛШ вірогідно більші у другій основній групі порівняно з першою та групою контролю. Показники трансмітрального кровотоку DT (час уповільнення раннього діастолічного наповнення) та IVRT (час ізволюмічного розслаблення ЛШ) вірогідно більші у двох основних групах порівняно з групою контролю, але у коморбідних хворих на ЦД 2 величина DT все ж нижча, ніж в першій основній групі ( $p < 0,05$ ). Виявлені особливості можуть свідчити про прогресування ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 до стадії псевдонормалізації на відміну від першої основної групи, де переважала початкова стадія – порушення розслаблення.

Здебільшого розвиток ДД ЛШ – перший етап формування ХСН у хворих на ГХ II і ЦД 2. Це підтвердили в дослідженні: серед пацієнтів із ГХ II стадії без ЦД 2 переважали хворі без ДД ЛШ – 67,74 % (n = 42), а в усіх коморбідних хворих на ЦД 2 виявили ДД ЛШ. Плазмова концентрація МНУП за наявності ДД ЛШ вірогідно вища в коморбідних хворих на ЦД 2 порівняно з першою основною групою, де рівень МНУП не залежав від наявності ДД ЛШ (табл. 2).

Наступний крок дослідження – пошук факторів, що найбільше пов'язані з плазмовим рівнем МНУП в основних групах. Здійснили покроковий множинний регресійний аналіз із залученням предикторів. У підсумку розробили відповідні математичні моделі.

У хворих на ГХ II без ЦД 2 рівняння має вигляд:  $y_1 = 93,38 - 0,37 \times \text{ЛП} + 0,18 \times \text{КДО} + 0,14 \times \text{IVRT}$  ( $R^2 = 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $F = 1,99$ ), де  $y_1$  – рівень МНУП (показник залежної змінної).

У коморбідних хворих з ГХ II та ЦД 2:  $y_2 = 220,82 + 0,47 \times \text{IVRT} - 0,59 \times \text{DT} - 0,26 \times \text{ДАТ} + 0,21 \times \text{IMT} - 0,24 \times \text{ТЗСЛШ} + 0,21 \times \text{ТМШП}$  ( $R^2 = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ,  $F = 2,95$ ), де  $y_2$  – рівень МНУП (показник залежної змінної).

За цими рівняннями регресії, в пацієнтів із ГХ II плазмовий рівень МНУП пов'язаний зі змінами параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки. У коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 виявили залежність показника ще й від стану системної гемодинаміки (через зміни ДАТ) і, певною мірою, від величини маси тіла.

Враховуючи отримані результати, визначили відношення шансів діагностики ХСН, чутливість і специфічність тесту на МНУП у хворих ЦД 2 із використанням чотирипільної таблиці за допомогою онлайнкалькулятора (<http://medstatistic.ru/>) (табл. 3).

Межовий рівень МНУП > 35 пг/мл, який вважають таким, що підтверджує високу ймовірність ХСН незалежно від ФВЛШ [4], у коморбідних хворих виявив недостатньо високу специфічність (55,32 %). Це зумовило необхідність розрахунку межових рівнів МНУП, які можна використовувати для раннього виявлення ХСН із більшою специфічністю у пацієнтів із ГХ і ЦД 2 [23,24].

Рівень МНУП ≥ 58,37 пг/мл (чутливість – 95,71 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 97,99 %, хибнонегативна відповідь – 4,29 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає змогу діагностувати ХСН у чоловіків із ГХ II і ЦД 2 типу.

Під час дослідження підтвердили відомості щодо нижчої плазмової концентрації МНУП в осіб з ожирінням і стабільним перебігом ХСН незалежно від етіологічного чинника [3]. Це зумовило необхідність розрахувати межові рівні МНУП для допоміжної діагностики ХСН у пацієнтів із ГХ II за наявності ожиріння та в коморбідних хворих на ГХ II, ЦД 2 і ожиріння.

Плазмовий рівень МНУП ≥ 43,07 пг/мл (чутливість – 100,00 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 100,00 %, хибнонегативна відповідь – 0,00 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає змогу діагностувати ХСН у чоловіків з ГХ II і супутнім ожирінням. Рівень МНУП ≥ 56,33 пг/мл (чутливість – 88,37 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 88,64 %, хибнонегативна відповідь – 11,63 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %) дає можливість діагностувати ХСН у чоловіків із ГХ II, ЦД 2 та ожирінням.

Визначені межові рівні МНУП можуть забезпечити додатковий діагностичний потенціал для визначення осіб із метою дообстеження з використанням ЕхоКГ під час скринінгових обстежень та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

### Обговорення

ЦД має найвищий додатковий негативний вплив на короткостроковий і віддалений прогноз у хворих і з безсимптомною, і клінічно вираженою дисфункцією ЛШ. Саме тому не зменшується інтерес до раннього виявлення ознак міокардіальної дисфункції в коморбідних хворих на ЦД 2, що дасть змогу своєчасно запобігти прогресуванню захворювання, знизити ризик виникнення ускладнень, поліпшити якість життя пацієнтів.

Оскільки клініко-інструментальні прояви коморбідної серцево-судинної та метаболічної патології ускладнюють діагностику ранніх стадій ХСН, у хворих на ЦД 2 у перелік обстежень раціонально включати визначення валідних біомаркерів, як-от МНУП [3,4,26].

У доступних вітчизняних та іноземних фахових літературних джерелах наявна низка суперечностей щодо інформативності МНУП як маркера ХСН у хворих на ЦД 2 [27]. Досі суперечливою є інформація щодо самостійного впливу ЦД 2 на концентрацію НУП. Деякі автори відзначають, що не цілком зрозумілі причини підвищення рівня МНУП, що циркулює, в пацієнтів із ЦД 2 навіть без супутньої СН і клінічно значущого зниження ниркової функції [27]. Дискутабельним залишається питання інформативності цього біомаркера в разі поєднаної патології ГХ, ЦД 2 і ХСН, що зумовлено складними взаємозв'язками між цими станами і може вплинути на його значущість як індикатора важкості ХСН [28]. Досі не встановили чіткі межові рівні сироваткового МНУП для різних фенотипів ХСН і ФК за NYHA в коморбідних хворих.

Результати дослідження свідчать: плазмові рівні МНУП у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 є вірогідно вищими, ніж у пацієнтів із ГХ без ЦД, однак їхня діагностична цінність як раннього маркера ХСН – ДД ЛШ – у таких пацієнтів при загальноприйнятій нижній діагностичній межі (35 пг/мл) непереконлива через недостатньо високу специфічність (55,32 %). Результати відповідають відомостям інших авторів, які досліджували подібні когорти пацієнтів [29–31].

Залежність плазмового рівня МНУП від ступеня вираженості ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 досліджували М. Magnusson та ін. Науковці вказують на визначальну діагностичну роль МНУП щодо ДД ЛШ тільки в разі помірного або важкого її ступеня на відміну від м'якого, коли не виявили різниці порівняно з пацієнтами без ДД ЛШ. Цей висновок підтверджено багатфакторним аналізом [32].

Однак результати нашого дослідження коморбідних хворих на ГХ II, ЦД 2 з ознаками ДД ЛШ і початкових стадій ХСН вказують на наявність взаємозв'язків між плазмовим рівнем МНУП, певними параметрами внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки. Це дало змогу розрахувати діагностичні межові рівні цього біомаркера, які характеризуються більшою специфічністю.

Хоча нині основною причиною підвищення продукції МНУП вважають об'ємне перевантаження порожнин серця [4,33,34], інтерпретація плазмової концентрації біомаркера передбачає врахування чинників, здатних змінювати його рівні, серед яких певну роль відіграє ожиріння [35–37]. Циркулюючі рівні МНУП зазвичай нижчі в пацієнтів з ожирінням порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла й аналогічний ступінь ХСН [37,38], що узгоджується з результатами [39–41].

Незважаючи на знижений рівень МНУП у разі ожиріння, дослідники вважають його важливим інструментом для скринінгу та прогнозування ХСН, що визначає необхідність використання його нижчих межових значень [3,42,43]. Це зумовило необхідність розрахувати діагностичні межові рівні МНУП як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН у хворих на ГХ та ЦД 2 за наявності ожиріння.

Під час дослідження виявили: у коморбідних хворих на ГХ II і ЦД 2 при рівні HbA1c >8 % плазмові концентрації МНУП дещо нижчі, ніж в осіб із HbA1c ≤8 %, що не відповідає результатам інших авторів [44,45]. Це можна пояснити невеликим розміром вибірки хворих із неконтрольованим ЦД 2 у дослідженні, яке здійснили.

### Висновки

1. Плазмові рівні МНУП за умов коморбідності ГХ II і ЦД 2 вищі, ніж у хворих на ГХ II й осіб без серцево-судинних захворювань, однак діагностична цінність показника як раннього маркера ДД ЛШ і початкових стадій ХСН при рекомендованому межовому рівні 35 пг/мл має недостатньо високу специфічність.

2. Розраховані межові рівні МНУП пропонуються як орієнтовні сурогатні маркери ранньої діагностики ХСН у хворих на ГХ II за умов коморбідності з ЦД 2 і ожирінням, можуть бути використані під час скринінгових обстежень для визначення осіб, які потребують дообстеження, та у випадках неможливості здійснення ЕхоКГ.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження досліджень із визначення діагностично значущих рівнів МНУП для коморбідних пацієнтів з дисфункцією ЛШ є економічно доцільним, а в поєднанні з візуалізацією може забезпечити додатковий потенціал під час первинної діагностики ХСН протягом скринінгових обстежень і в експертних випадках.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ВНМУ імені М. І. Пирогова «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 13.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

**Відомості про авторів:**

Антонюк Я. О., асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4961-8912](https://orcid.org/0000-0003-4961-8912)

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3934-1710](https://orcid.org/0000-0003-3934-1710)

Пашкова Ю. П., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4825-9663](https://orcid.org/0000-0003-4825-9663)

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0284-5069](https://orcid.org/0000-0003-0284-5069)

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

ORCID ID: [0000-0002-6542-9313](https://orcid.org/0000-0002-6542-9313)

**Information about authors:**

Antoniuik Ya. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Humeniuk A. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Pashkova Yu. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Антонюк Я. А., ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Пашкова Ю. П., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Сакович Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Жебель В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

**Список літератури**

- [1] Воронков Л. Г. «Шлях» пацієнта з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший. *Серцева недостатність*. 2014. № 1. С. 7-10.
- [2] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Т. 25. № 3. С. 11-59.
- [3] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1494>
- [4] Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 2. С. 11-22. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [5] NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / S. Baldassarre et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 119. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
- [6] Association of Estimated Insulin Resistance with N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Men with Metabolic Syndrome / P. Krzesiński et al. *Cardiology Research and Practice*. 2019. Vol. 2019. P. 8571795. <https://doi.org/10.1155/2019/8571795>
- [7] Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America / S. M. Dunlay et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2019. Vol. 25. Issue 8. P. 584-619. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>
- [8] Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications / D. M. Tanase et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 11. P. 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
- [9] Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M. M. Redfield et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 40. Issue 5. P. 976-982. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02059-4)
- [10] Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins / A. Clerico, S. Masotti, V. Musetti, C. Passino. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2019. Vol. 4. P. 8. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03>
- [11] Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF) / H. L. Kim et al. *Circulation Journal*. 2017. Vol. 81. Issue 9. P. 1329-1336. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345>
- [12] NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – Validation of a multimarker approach / E. Svennberg et al. *International Journal of Cardiology*. Vol. 223. P. 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.001>
- [13] Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers / K. Sobhani et al. *Biology of Sex Differences*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 43. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y>
- [14] Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure / G. F. Romiti et al. *Heart Failure Clinics*. 2020. Vol. 16. Issue 1. P. 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005>
- [15] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [16] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [17] Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P. M. Seferovic et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 10. P. 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1531>
- [18] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу : наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>
- [19] Шоріков Є. І. Маркери ендотеліальної дисфункції та ремоделювання серця та судин при гіпертонічній хворобі, поєднаній із цукровим діабетом 2 типу: генетичні, морфофункціональні, гемостазіологічні та фармакоеконічні детермінанти лікування / автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Держ. ВНЗ «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України». Тернопіль, 2016. 40 с.
- [20] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. Issue 4. P. 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [21] Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка / В. М. Коваленко та ін. Webcardio.org, 2016. URL : <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhokardiografichnoji-otsinky-diaistolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx>
- [22] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / Task Force Members et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 38. P. 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi296>



- [23] Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes / V. O. Ruzhanskaya et al. *Biomedical Research and Therapy*. 2018. Vol. 5. Issue 8. P. 2633-2644. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.471>
- [24] Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років : пат. 112123 Україна / Пашкова Ю. П., Жебель Н. В., Антомонов М. Ю., Сакович О. О., Старжинська О. Л., Жебель В. М., Палагнюк Г. О., Сивак В. Г. № а201500795 ; заявл. 02.02.15 ; опубл. 25.07.16, бюл. № 14.
- [25] Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург : Военно-мед. акад., 2002. 267 с.
- [26] Березин А. Е. Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 3. С. 12-23.
- [27] The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes / R. Rørth et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 40-49. <https://doi.org/10.1002/ehf.1359>
- [28] Вербовой А. Ф., Барабанова Н. А. Диагностическая и прогностическая ценность определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2017. Т. 95. № 6. С. 553-557. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-553-557>
- [29] Уровень NT-проBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. В. Кириллова, Л. А. Соколова, В. Н. Мещанинов, В. И. Першаева. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 9. С. 68-72. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890968-72>
- [30] Кремзэр А. А. Диагностическая ценность уровня мозгового натрийуретического пептида как индикатора тяжести хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 3. С. 82-88.
- [31] Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF / Ю. В. Мареев и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 12S. С. 37-45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695>
- [32] Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients / M. Magnusson et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2010. Vol. 9. P. 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-2>
- [33] Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo / M.-L. Edvinsson, H. Ahnstedt, L. Edvinsson, S. E. Andersson. *Microcirculation*. 2016. Vol. 23. Issue 6. P. 438-446. <https://doi.org/10.1111/micc.12290>
- [34] Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100 / L. L. Wong et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015. Vol. 82. P. 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.019>
- [35] The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older / B. Vaes et al. *Peptides*. 2012. Vol. 38. Issue 1. P. 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.08.020>
- [36] Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением / В. Д. Сыволоп, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 9-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.25595>
- [37] Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam, M. Valero-Muñoz. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [38] Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Obokata et al. *Circulation*. 2017. Vol. 136. Issue 1. P. 6-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>
- [39] Obesity, Brain Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function / S. Stavrakis et al. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013. Vol. 345. Issue 3. P. 211-217. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318271c012>
- [40] The paradox of low BNP levels in obesity / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini, M. Emdin. *Heart Failure Reviews*. 2012. Vol. 17. Issue 1. P. 81-96. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z>
- [41] The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure / Y. Inoue et al. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016. Vol. 65. Issue 3. P. 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.019>
- [42] Perner S. B., Mather P. J. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018. Vol. 28. Issue 5. P. 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>
- [43] Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / L. F. Buckley et al. *ESC Heart Failure*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. 372-378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
- [44] The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients / K. Dal et al. *Cardiology Journal*. 2014. Vol. 21. Issue 3. P. 252-256. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0109>
- [45] Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides / S. Romano et al. 2010. *Cardiovascular Diabetology*. Vol. 9. Issue 1. P. 89. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-89>

## References

- [1] Voronkov, L. H. (2014). «Shliakh» patsiienta z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu: yakomoha dovshyi, yakomoha komfortnishyi [«The way» of patients with chronic heart failure: as long as possible and as comfortable as possible]. *Sertseva nedostatnist, (1)*, 7-10. [in Ukrainian].
- [2] Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Dziak, G. V., Zharinov, O. J., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukay, E. G., Sycho, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2018). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukraine Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 25(3), 11-59. [in Ukrainian].
- [3] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [4] Voronkov, L. G., Berezin, O. E., Zharinova, V. Yu., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, Yu. S., Parkhomenko, O. M., & Tseluiko, V. Y. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannya pry sertsevi nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of Ukrainian Association of Cardiology, Ukrainian Heart Failure Association and Ukrainian Association on Acute Cardiovascular Care]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 11-22. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [5] Baldassarre, S., Fragapani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiarri, M., Vitale, A. R., Mengozzi, G., Gruden, G., & Bruno, G. (2017). NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 119. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
- [6] Krzesiński, P., Piechota, W., Piotrowicz, K., Gielerak, G., & Woźniak-Kosek, A. (2019). Association of Estimated Insulin Resistance with N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Men with Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2019, Article 8571795. <https://doi.org/10.1155/2019/8571795>
- [7] Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., Deswal, A., Dickson, V. V., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., McCoy, R. G., Mentz, R. J., Piña, I. L., American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, & Heart Failure Society of America. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*, 25(8), 584-619. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>
- [8] Tanase, D. M., Radu, S., Al Shurbaji, S., Baroi, G. L., Florida Costea, C., Turlicu, M. D., Ouat, A., & Floria, M. (2019). Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), Article 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
- [9] Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., & Burnett, J. C. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(5), 976-982. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02059-4)



- [10] Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 4, Article 8. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03>
- [11] Kim, H. L., Kim, M. A., Choi, D. J., Han, S., Jeon, E. S., Cho, M. C., Kim, J. J., Yoo, B. S., Shin, M. S., Seong, I. W., Ahn, Y., Kang, S. M., Kim, Y. J., Kim, H. S., Chae, S. C., Oh, B. H., Lee, M. M., Ryu, K. H., & Korean Heart Failure Registry. (2017). Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circulation Journal*, 81(9), 1329-1336. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345>
- [12] Svennberg, E., Lindahl, B., Berglund, L., Eggers, K. M., Venge, P., Zethelius, B., Rosenqvist, M., Lind, L., & Hijazi, Z. (2016). NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – Validation of a multimarker approach. *International Journal of Cardiology*, 223, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.001>
- [13] Sobhani, K., Nieves Castro, D. K., Fu, Q., Gottlieb, R. A., Van Eyk, J. E., & Noel Bairey Merz, C. (2018). Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biology of Sex Differences*, 9(1), Article 43. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y>
- [14] Romiti, G. F., Recchia, F., Zito, A., Visioli, G., Basilli, S., & Raparelli, V. (2020). Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 16(1), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005>
- [15] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [16] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [17] Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexler, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Millicic, D., Mullens, W., Piepoli, M. F., ... Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(10), 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2012, December 21). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv iz standartyatsii medychnoi dopomohy pry tsukrovomu diabeti 2 typu [On approval and implementation of medical technological documents for the standardization of medical care for type 2 diabetes mellitus (No. 1118)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>
- [19] Shorikov, Ye. I. (2016). *Markery endotelialnoi dysfunktsii ta remodelivannia sertsia ta sudyn pry hipertonichnii khvorobi, poiednani iz tsukrovym diabetom 2 typu: henetychni, morfofunktsionalni, hemostaziolohichni ta farmakoekonomichni determinanty likuvannia*. (Avtoref. dis. ... doc. med. nauk). [Markers of endothelial dysfunction and remodeling of the heart and blood vessels in hypertension associated with type 2 diabetes: genetic, morphofunctional, hemostasiological and pharmaco-economic determinants of treatment. Dr. med. sci. diss.]. Ternopil. [in Ukrainian].
- [20] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [21] Kovalenko, V. M., Sychov, O. S., Dolzhenko, M. M., Ivaniv, Yu. A., Deiak, S. I., Potashev, S. V., & Nosenko, N. M. (2016, October 20). *Rekomendatsii z ekhokardiografichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka [Recommendations for echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function]*. <http://www.webcardio.org/rekomendatsii-z-ekhokardiografichnoi-otsinky-diastolichnoi-funktsii-lyvogo-shlunochka.aspx> [in Ukrainian].
- [22] Task Force Members, Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., ... Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
- [23] Ruzhanskaya, V. O., Sivak, V. G., Sakovych, O. O., Pashkova, J. P., & Zhebel, V. M. (2018). Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical Research and Therapy*, 5(8), 2633-2644. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.471>
- [24] Pashkova, Yu. P., Zhebel, N. V., Antomono, M. Yu., Sakovych, O. O., Starzhynska, O. L., Zhebel, V. M., Palahniuk, H. O., & Syvak, V. H. (2016). *Sposib prohnovuzuvannia ryzkyu rozvytku khronichnoi sertshevoi nedostatnosti na tli hipertonichnoi khvoroby u cholovikiv 40-60 rokiv [Method for predicting risk of chronic heart failure against hypertension in men of 40-60 years]*. Ukraine Patent UA 112123. <https://base.uij.org/search/IV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=225432&chapter=biblio>
- [25] Yunkerov, V. I., & Grigoriev, S. G. (2002). *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data]*. Voenno-med. akad. [in Russian].
- [26] Berezin, A. E. (2017). *Sovremennaya strategiya ispol'zovaniya biologicheskikh markerov v diagnostike i stratifikatsii patsientov s ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnost'yu [A modern strategy for the use of biological markers in the diagnosis and stratification of patients with acute and chronic heart failure]. Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (3), 12-23. [in Russian].
- [27] Rørth, R., Jhund, P. S., Kristensen, S. L., Desai, A. S., Køber, L., Rouleau, J. L., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., Packer, M., & McMurray, J. (2019). The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *European Journal of Heart Failure*, 21(1), 40-49. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1359>
- [28] Verbovoy, A. F., & Barabanova, N. A. (2017). *Diagnosticheskaya i prognosticheskaya tsennost' opredeleniya N-terminal'nogo fragmenta mozgovogo natriureticheskogo peptida u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Diagnostic and prognostic value of detection of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in type 2 diabetes mellitus]. Klinicheskaya meditsina*, 95(6), 553-557. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-553-557> [in Russian].
- [29] Kirillova, V., Sokolova, L. A., Meshchaninov, V. N., & Pershanova, V. I. (2018). Uroven' NT-proBNP u ambulatorykh patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnost'yu i sokhranenoii fraktsiei vybroza levogo zheludochka [The level of NT-proBNP in ambulatory patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle]. *Terapevticheskii arkhiv*, 90(9), 68-72. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890968-72> [in Russian].
- [30] Kremzer, A. A. (2014). *Diagnosticheskaya tsennost' urovnya mozgovogo natriureticheskogo peptida kak indikatora tyazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatnochnosti ishemiicheskogo geneza u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa [Diagnostic value of brain natriuretic peptide as indicator of ischemic chronic heart failure severity in diabetes mellitus 2 types patients]. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (3), 82-88. [in Ukrainian].
- [31] Mareev, Yu. V., Garganeeva, A. A., Tukish, O. V., Rebrova, T. Yu., Anikina, D. V., & Mareev, V. Yu. (2019). Slozhnosti v diagnostike serdechnoi nedostatnochnosti s sokhranenoii fraktsiei vybroza v real'noi klinicheskoi praktike: dissonans mezhdru kliniko, ekhokardiograficheskimi izmeneniyami, velichinoi natriureticheskikh peptidov i shkaloi H2FPEF [Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2FPEF score]. *Kardiologiya*, 59(12S), 37-45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695> [in Russian].
- [32] Magnusson, M., Jovinge, S., Shahgaldi, K., Israelsson, B., Groop, L., & Melander, O. (2010). Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Diabetology*, 9, Article 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-2>
- [33] Edvinsson, M. -L., Ahnstedt, H., Edvinsson, L., & Andersson, S. E. (2016). Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation*, 23(6), 438-446. <https://doi.org/10.1111/micc.12290>
- [34] Wong, L. L., Wee, A. S., Lim, J. Y., Ng, J. Y., Chong, J. P., Liew, O. W., Lilyanna, S., Martinez, E. C., Ackers-Johnson, M. A., Vardy, L. A., Armugam, A., Jeyaseelan, K., Ng, T. P., Lam, C. S., Foo, R. S., Richards, A. M., & Chen, Y. T. (2015). Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 82, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.019>

- [35] Vaes, B., Gruson, D., Van Pottelbergh, G., Pasquet, A., Matheï, C., Adriaenssens, W., Rezzoug, N., Vanoverschelde, J. L., & Degryse, J. (2012). The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older. *Peptides*, 38(1), 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.08.020>
- [36] Syvolap, V. D., Lashkul, D. A., Abramov, A. V., & Manukyan, A. M. (2014). Mozgovoi natriureticheskiy peptid i strukturno-funktsional'noe remodelirovanie serdtsa pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem [Brain natriuretic peptide, structural and functional cardiac remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity]. *Zaporozhnye medical journal*, (3), 9-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.25595> [in Russian].
- [37] Oh, A., Okazaki, R., Sam, F., & Valero-Muñoz, M. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, Article 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [38] Obokata, M., Reddy, Y., Pislaru, S. V., Melenovsky, V., & Borlaug, B. A. (2017). Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 136(1), 6-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>
- [39] Stavrakis, S., Pakala, A., Thadani, U., Thomas, J., & Chaudhry, M. A. (2013). Obesity, Brain Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345(3), 211-217. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318271c012>
- [40] Clerico, A., Giannoni, A., Vittorini, S., & Emdin, M. (2012). The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews*, 17(1), 81-96. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z>
- [41] Inoue, Y., Kawai, M., Minai, K., Ogawa, K., Nagoshi, T., Ogawa, T., & Yoshimura, M. (2016). The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(3), 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.019>
- [42] Prenner, S. B., & Mather, P. J. (2018). Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(5), 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>
- [43] Buckley, L. F., Canada, J. M., Del Buono, M. G., Carbone, S., Trankle, C. R., Billingsley, H., Kadariya, D., Arena, R., Van Tassel, B. W., & Abbate, A. (2018). Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 5(2), 372-378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
- [44] Dal, K., Ata, N., Yavuz, B., Sen, O., Deveci, O. S., Aksoz, Z., Yildirim, A. M., Uygungelen, B., Akin, K. O., Beyan, E., & Ertugrul, D. T. (2014). The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiology Journal*, 21(3), 252-256. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0109>
- [45] Romano, S., Di Mauro, M., Fratini, S., Guarracini, L., Guarracini, F., Poccia, G., & Penzo, M. (2010). Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1), Article 89. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-89>

# Osteoporosis risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

Yu. O. Titova\*<sup>B,C,D,E</sup>, K. V. Misiura<sup>B,C</sup>, N. O. Kravchun<sup>id A,F</sup>

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The aim of the study** is to optimize the method of osteoporosis (OP) risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by using specific and sensitive diagnostic criteria.

**Materials and methods.** The design of the risk prediction method of the OP development in patients with type 2 DM and NAFLD was conducted by using the most significant diagnostic indicators. The calculation method of the OP risk probability in patients with type 2 DM and NAFLD was developed by using statistical methods of multivariate factor analysis and logistic regression. The method was evaluated in the Clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 51 patients, whose average age was  $63.2 \pm 0.99$  years with the average duration of type 2 DM  $7.84 \pm 0.68$  years.

**Results.** In order to establish the diagnostic accuracy of the proposed method of the OP development risk prediction in patients with type 2 DM and NAFLD, the data on all examined patients were analyzed and the following diagnostic characteristics were obtained: the sensitivity of the developed method is 88.23 %, the probability of a negative result with a negative prognosis, or the specificity of the developed method, is 70.58 %; the accuracy (the proportion of true-positive results and true-negative results) is 82.35 %, the odds ratio is 18.37.

**Conclusions.** The proposed OP risk prediction method in patients with type 2 DM and NAFLD allows obtaining reliable predictions with sufficient accuracy for practical use. The application of this method will serve beyond assessing the risk of OP development, but also to provide timely treatment with drugs aimed to prevent the OP progression and to avoid complications, thereby reducing disability and influencing the quality of life.

## Key words:

osteoporosis, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, diagnosis.

Zaporozhye medical journal  
2020; 22 (5), 637-642

\*E-mail:  
[julia\\_tit@ukr.net](mailto:julia_tit@ukr.net)

## Прогнозування ризику розвитку остеопорозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки

Ю. О. Тітова, К. В. Місюра, Н. О. Кравчун

**Мета роботи** – оптимізація способу прогнозування ризику розвитку остеопорозу (ОПЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) шляхом використання специфічних і чутливих діагностичних критеріїв.

**Матеріали та методи.** Спосіб прогнозування ризику розвитку ОПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП розробили, застосовуючи найбільш значущі діагностичні показники. Спосіб розрахунку ймовірності ризику розвитку ОПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП розроблений із використанням статистичних методів багатовимірної факторного аналізу та логістичної регресії. Спосіб апробовано у клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» на 51 пацієнті, середній вік яких становив  $63,2 \pm 0,99$  року з тривалістю ЦД 2 типу в середньому  $7,84 \pm 0,68$  року.

**Результати.** Для встановлення діагностичної точності запропонованого способу прогнозування ризику розвитку ОПЗ в осіб із НАЖХП і ЦД 2 типу проаналізували дані всіх пацієнтів та отримали такі діагностичні характеристики: чутливість розробленого способу становить 88,23 %, ймовірність негативного результату при негативному прогнозі, тобто специфічність розробленого способу – 70,58 %, точність (частка істинно позитивних та істинно негативних результатів) – 82,35 %, відношення шансів – 18,37.

**Висновки.** Розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку ОПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАЖХП дає можливість отримувати вірогідні прогнози з точністю, що достатня для практичного застосування. Використання цього способу дає змогу не тільки оцінити ризик розвитку ОПЗ, але і своєчасно проводити лікування пацієнтів препаратами для запобігання прогресуванню ОПЗ і його ускладнень, сприяючи зниженню інвалідизації та впливаючи на якість життя.

## Ключові слова:

остеопороз, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, діагностика.

Запорізький медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 637-642

## Прогнозирование риска развития остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Ю. А. Титова, Е. В. Мисюра, Н. А. Кравчун

**Цель работы** – оптимизация способа прогнозирования риска развития остеопороза (ОПЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) за счет использования специфических и чувствительных диагностических критериев.

### Ключевые слова:

остеопороз, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 637-642

**Материалы и методы.** Способ прогнозирования риска развития ОПЗ у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП разработан с применением наиболее значимых диагностических показателей. Способ расчета вероятности риска развития ОПЗ у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП разработан с использованием статистических методов многомерного факторного анализа и логистической регрессии. Способ апробирован в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины» на 51 пациенте, средний возраст которых составил  $63,2 \pm 0,99$  года с длительностью СД 2 типа в среднем  $7,84 \pm 0,68$  года.

**Результаты.** Для установления диагностической точности предлагаемого способа прогнозирования риска развития ОПЗ у лиц с наличием НАЖБП и СД 2 типа проанализированы данные всех исследуемых пациентов и получены такие диагностические характеристики: чувствительность разработанного способа составляет 88,23 %, вероятность отрицательного результата при негативном прогнозе, то есть специфичность разработанного способа – 70,58 %, точность (доля истинно положительных и истинно отрицательных результатов) – 82,35 %, отношение шансов – 18,37.

**Выводы.** Разработанный способ прогнозирования риска развития ОПЗ у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП позволяет получать достоверные прогнозы с точностью, достаточной для практического применения. Применение способа позволит не только оценить риск развития ОПЗ, но и своевременно проводить лечение пациентов препаратами для предотвращения прогрессирования ОПЗ и его осложнений, что будет способствовать снижению инвалидизации и влиять на качество жизни.

Diabetes mellitus (DM) and its complications are related to the essential medical, social and economic problems that medicine faces today [1]. It is known that DM increases total mortality by 2–3 times, the risk of coronary heart disease and myocardial infarction by 2 times, and arterial hypertension by 3 times [2,3]. Despite the lack of clear statistics in different countries, there are assumptions that almost 2/3 of patients with type 2 DM have NAFLD [4]. All diabetic complications influence patient's quality of life and, unfortunately, are associated with premature disability and lethality [4–8].

Osteoporosis (OP) is the most common systemic disease of the skeleton, characterized by reduced bone mass, structural changes in the bone tissue and even minimal trauma can lead to fractures [9]. According to the World Health Organization (WHO), OP is among the four diseases that occupy leading positions in terms of disability and mortality along with cardiovascular diseases, diabetes and cancer pathology [10–14].

Type 2 DM and OP are two metabolic diseases, the prevalence of which has increased significantly in recent times [14]. This can be explained by several factors and, first of all, by the global aging of population. The combination of violations causes a spectrum of problems and various states, when several pathologies observed in one individual mutually aggravate each other, thereby multiplying the pathological effect [15,16].

OP may remain asymptomatic for a long time up to a fracture occurrence, so an important aspect of this pathology study is the identification of new risk factors for its development.

The coexistence of type 2 DM and NAFLD in patients can be a consequence of vitamin D deficiency in the body or result in its deficiency causing a disruption of calcium absorption and the bone tissue calcification. The situation influences structure of the bone tissue and can cause OP [17–20].

In this case, shared etiology suggests that combined course of type 2 DM and NAFLD with concomitant OP is not accidental and this fact may enhance the pathological process development and lead to adaptive mechanisms failure and adverse course of comorbid pathology [21,22].

Diagnosis of OP in patients with type 2 DM and NAFLD has a great clinical significance, as this condition is reversible in case of appropriate treatment, as well as timely prevention measures that can reduce the complications resulting in disability [22,23].

Some aspects of the early OP diagnosis have not yet been resolved, effective methods of its development prediction in order to use timely therapeutic measures have not been developed, and this fact can be crucial for increase in life expectancy and quality of life improvement among type 2 DM patients with NAFLD [24].

There is a prediction method of femoral neck fractures that includes determination of a number of risk factors – the structural features of this region [25]. With the help of this method, according to a scanned image, the femoral neck length and width are determined, which also assess the hip fracture risk. However, such ratios are not based on the study of major risk factors, in particular, bone mineral density.

There is also a way to predict fractures of the proximal femur in women over 50 years [26], according to which Dual energy X-ray absorptiometry is performed and scanned images of the femur bone mineral density help to determine the femoral neck length and width, a hip index and hip fracture risk factors. The disadvantages of this method that allows determining the risk are its focus on a particular range of individuals who can be examined in this way, the complexity of multi-stage and duration of this kind of examination. The presence of subjective factors influences further decisions. The method does not provide the possibility to compare obtained indicators detected in dynamics, which does not allow assessing the direction of changes [26].

Another known today method to diagnose the OP severity, in particular it is applicable for patients with fractures of long tubular bones [27], includes determination of serum thermolabile alkaline phosphatase and acid phosphatase activity, and 24-hour urinary total hydroxyproline and creatinine concentrations with their ratio calculation. However, this method requires a measurement of several parameters and their ratio; it should be carried out within 2–3 days for reliable estimates, a patient must follow a diet during this period, and 24-hour urine samples should be collected daily to determine the concentration of total hydroxyproline. In addition, hydroxyproline reflects the collagen metabolism from other connective tissue sources, and not only from the bone, which reduces the sensitivity of the method. Moreover, this method is only appropriate for examination of patients with consequences of pre-existing fractures of long tubular bones and it does not involve an identification of individuals with the risk of OP development, therefore it



is not well-suited to determine the necessity of preventive measures, OP correction and prevention of osteoporotic fractures [27].

Thus, at present, some aspects of early OP diagnosis are not yet fully solved and effective methods for its development prediction for the timely application of therapeutic measures have not been developed, so this fact can be crucial for increase in life expectancy and quality of life improvement in patients with type 2 DM and NAFLD.

## Aim

The purpose of the work is to optimize the method of OP risk prediction in patients with type 2 DM and NAFLD by using specific and sensitive diagnostic criteria.

## Materials and methods

In total, 51 patients with type 2 DM and NAFLD with or without OP were selected.

The method was tested in the Clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The average age of patients was  $63.2 \pm 0.99$  years, and the average duration of type 2 DM was  $7.84 \pm 0.68$  years.

The exclusion criteria used in the study were as follows: patients with a history of type 1 DM, pathological and secondary obesity, severe somatic and mental disorders, alcohol abuse, use of hepatotoxic drugs, viral hepatitis, chronic diseases of the gastrointestinal tract, dyspepsia. The study also did not include patients with acquired and congenital heart defects, inflammatory diseases in the acute stage, functional disorders of the thyroid gland, chronic kidney disease with creatinine level  $>200 \mu\text{mol/l}$ , chronic obstructive pulmonary disease stage III–IV, concomitant cancer, a history of lymphoproliferative disease.

Written informed consent was obtained from all the patients before the study procedures. During the clinical study, the safety measures for the patient's health, protection of patient's rights, human dignity, moral and ethical standards were provided in accordance with the principles of the Helsinki Declaration (1964), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant Ukrainian laws; the study protocol was approved by the Bioethics Committee of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

It should be mentioned that type 2 DM was diagnosed according to the World Health Organization 2013 criteria and NAFLD was established in accordance with the provisions of the Ministry of Health of Ukraine Order No. 826 dated November 6, 2014 "On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of care in chronic non-infectious hepatitis", namely "Unified Clinical Protocol for primary, secondary (specialized) medical care. Non-alcoholic steatohepatitis". Thus, the diagnosis of NAFLD was established based on the history, clinical, biochemical studies, and ultrasound, as well as on the FibroTest results. Fatty liver dystrophy was established by the following ultrasound criteria: 1) increased liver echogenicity; 2) disturbance of the ultrasound wave propagation

and signal attenuation; 3) impaired visualization of the portal and hepatic vein branches; 4) liver enlargement.

The biochemical and immunological study was performed in the certified clinical and diagnostic laboratory (certificate number 01-0166/2018 dated 21.12.2018) to measure within the scope of the State Metrological Supervision at the clinic of the SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine".

The general clinical examination of a patient included the collection of complaints and anamnesis, physical examination with the measurement of anthropometric indices (height, body weight, and hip circumference (HC)), body mass index (BMI) and waist circumference (WC)/HC ratio calculation.

The serum activity of alanine aminotransferase (AIAt) was determined according to Reitman and Frankel method on a device Fluorat-02-AVLF-T. The atherogenic coefficient (AC) of plasma was calculated by the generally accepted formula.

Determination of 25-hydroxycholecalciferol was carried out by an immunoassay (norm – 30.0–50.0 ng/ml;  $<10.0 \text{ ng/ml}$  – the risk of deficiency;  $<30.0 \text{ ng/ml}$  – the risk of inadequate consumption;  $>150.0 \text{ ng/ml}$  – intoxication) Vitamin D total (Roche Diagnostics, GmbH, Germany); serum calcium was measured using colorimetric method CA2 (Roche Diagnostics, GmbH, Germany).

This prediction model can be used in endocrinology during the examination of patients with type 2 DM and NAFLD for the OP detection. The main task of this model is to predict the OP risk development using the most significant diagnostic criteria, namely clinical, laboratory and functional methods, to determine the value of BMI ( $X_1$ ), AC ( $X_2$ ), and the level of circulating total vitamin  $D_3$  ( $X_3$ ), the activity of AIAt ( $X_4$ ) and to calculate the prognostic index P according to the formula:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

$$\text{where: } y = 7.4796 - 0.1528 \times X_1 - 0.5037 \times X_2 + 0.1059 \times X_3 - 0.8505 \times X_4 \quad (1)$$

The value of the prognostic index  $P > 0.5$  indicates the presence of the OP risk development in patients with type 2 DM and NAFLD, and  $P < 0.5$  – the absence of such a risk.

The method of probability calculation of the OP risk development in patients with type 2 DM and NAFLD was developed using statistical methods of multivariate factor analysis and logistic regression. To implement the present method the following diagnostic parameters were measured:

- anthropometric – BMI,  $\text{kg/m}^2$ ;
- lipidic – AC;
- OP marker – the level of circulating total vitamin  $D_3$ ,  $\text{ng/ml}$ ;
- liver tests – AIAt,  $\mu\text{mol/hour.ml}$ .

Based on the obtained values of diagnostic indicators for the developed formulas, the values (y) were calculated using the formula (1),

where:  $X_1$  – BMI,  $X_2$  – AC,  $X_3$  – the level of circulating total vitamin  $D_3$ ,  $X_4$  – AIAt; and the probability of

**Table 1.** The results of the OP risk prediction method testing in patients with type 2 DM and NAFLD

| Study group, the number of persons                   | Correct prediction obtained with the method (number of persons) | Erroneous prediction obtained with the method (number of persons) |
|--|---|---|
| Persons with type 2 DM, NAFLD and OP, n = 34         | 30  | 4   |
| Persons with type 2 DM, NAFLD and without OP, n = 17 | 12  | 5   |

**Table 2.** Characteristic of diagnostic significance of the logistic model

| Sensitivity, % | Specificity, % | Accuracy, % | Odds ratio |
|----------------|----------------|-------------|------------|
| 88.23          | 70.58          | 82.35       | 18.37      |

**Table 3.** Diagnostic characteristics of the models for the OP risk determination

| Characteristics of the mathematical models | Sensitivity, % | Specificity, % | Accuracy, % | Odds ratio |
|--|----------------|----------------|-------------|------------|
| Logistic regression                        | 88.23          | 70.58          | 82.35       | 18.37      |
| Discriminant analysis                      | 85.29          | 64.71          | 78.43       | 10.64      |

the OP risk development in patients with type 2 DM and NAFLD:

where:  $e = 2.718$  – base logarithm.

The value of the prognostic index  $P > 0.5$  indicated the presence of the OP risk development in patients with type 2 DM and NAFLD, and  $P < 0.5$  – the absence of such a risk.

The statistical analysis of the study results was performed using Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA). For statistical data processing nonparametric methods were used. The differences between statistical indicators were significant at a level of  $P$  value  $< 0.05$ . To calculate the factor of the OP risk development changes and to perform discriminatory analysis, multiple and logistic regression were applied. Special attention was given to the informativeness of the developed model (sensitivity; specificity; accuracy). In order to construct the predictive model of the OP risk development, the logistic regression method was used.

## Results

The results of the OP risk prediction method were tested in patients with type 2 DM and NAFLD and are presented in *Table 1*.

The examples of the proposed method are presented below for a better understanding.

### *Clinical example No. 1.*

A 51-year-old patient B., a comprehensive examination was conducted.

Examination findings: BMI – 23.0 (kg/m<sup>2</sup>); AC – 1.94; the 25(OH)) vitamin-D3 level – 13.8 (ng/ml); AIA – 0.7 (μmol/hour.ml).

In calculating the prognostic index according to the calculation formula, we obtained:

$$y = 7.4796 - 0.1528 \times 23.0 - 0.5037 \times 1.94 + 0.1059 \times 13.8 - 0.8505 \times 0.7 = 3.854.$$

Substitution of the formula for  $y$  from 3.854 enabled to calculate the probability of the OP risk, thus we obtained:

$$p = \frac{e^y}{1 + e^y} = \frac{e^{3.854}}{1 + e^{3.854}} = 0.979$$

The risk probability value of  $P = 0.979$  was greater than 0.5, so the result indicated a high risk of developing OP. The probability of the OP development was 97.9 %.

In that case, standard therapy did not demonstrate an expected outcome. Further follow-up showed signs of OP in the patient within 12 months confirming our prediction.

### *Clinical example No. 2.*

A 62-year-old patient K. was admitted to the clinic for a comprehensive examination.

Examination findings: BMI – 40.3 (kg/m<sup>2</sup>); AC – 6.05; the 25(OH)) vitamin-D3 level – 11.78 (ng/ml); AIA – 0.72 (μmol/hour.ml).

We substitute the findings into the formula to calculate the result value:

$$y = 7.4796 - 0.1528 \times 40.3 - 0.5037 \times 6.05 + 0.1059 \times 11.78 - 0.8505 \times 0.72 = -1.0904$$

Substitution of the formula for  $y$  from 1.0904 for the calculation of the OP risk probability:

$$p = \frac{e^y}{1 + e^y} = \frac{e^{-1.0904}}{1 + e^{-1.0904}} = 0.2115$$

The OP risk probability value  $P = 0.2115$  was less than 0.5, so the result indicated the low risk of the OP development. The probability of the OP risk was 21.15 %.

Further follow-up showed no OP symptoms in the patient within 12 months confirming the prediction.

In the present work, sensitivity, specificity, accuracy of the proposed logistic regression method and the odds ratio (*Table 2*) were established analyzing the findings obtained in all patients involved in the study.

Based on the test results, the probability of OP developing within one year according to the previously predicted OP risk – 88.23 %; the probability of the negative result with a negative prediction was 70.58 %, the accuracy (the proportion of true-positive and true-negative test results) was equal to 82.35 %.

It was identified that the distribution of patients into the groups of the OP risk development (classification) according to the proposed model was 18.37 times more exactly than a random distribution of patients also indicating the feasibility of this method used for the OP risk prediction during the population study.

The above presented results were compared to the similar indicators of the models using discriminant analysis (*Table 3*).

## Discussion

In order to establish the diagnostic accuracy of the proposed prediction method for OP risk in patients with type 2 DM and NAFLD, the data of patients' examination were analyzed and the following diagnostic characteristics were obtained:

- the sensitivity of the developed method – 88.23 %;
- the probability of a negative result with a negative prognosis – 70.58 %;

– the accuracy (the proportion of true-positive and true-negative results) – 82.35 %;

– the odds ratio – 18.37 (the odds ratio indicates the risk profile of OP according to the presented method and it is 18.37 times more accurate than a random prediction).

Using the method of the OP risk prediction, similar data were obtained in a previously conducted study (I. Zakharov, 2016), which demonstrated the sensitivity of the method of 76.3 %, and the specificity of 87.5 % against 88.23 % and 70.58 %, respectively [28].

Thus, the models developed in the course of the study with the use of logistic regression and discriminant analysis are characterized by sufficient sensitivity, specificity, and accuracy. However, the logistic model demonstrated the best characteristics, so it is recommended to calculate prediction for the OP risk with a binary dependent variable (for two groups) and to use the mathematical model with logistic regression.

The developed mathematical models are aimed at identifying the OP risk development in patients with type 2 DM and NAFLD, and can be used to diagnose OP based on indirect signs. Special attention should be given to the prognostic index as it can help in the OP risk-stratification and provide timely treatment strategies for preventing OP progression as well as to avoid complications in patients with type 2 DM.

## Conclusions

1. Models that are sufficiently sensitive, specific, and accurate were developed using logistic regression and discriminant analysis.

2. According to the best characteristics of the logistic model, it is recommended to calculate the prediction of OP development with a binary dependent variable (for two groups) using the mathematical model via logistic regression.

3. Application of this method will allow not only to assess the risk of developing OP but also to provide timely therapy for preventing OP progression and possible complications.

**Prospects for further research.** Implementation of the proposed methods in diagnosis of OP in patients with type 2 DM and NAFLD using specific and sensitive diagnostic criteria that would play a valuable role in practical health care in the foreseeable future.

## Funding

The present study includes fragments taken from the research works: “To establish the features of hormonal-metabolic and immunological disorders in patients with type 2 diabetes and obesity with non-alcoholic fatty liver disease” (No. of state registration 0114U001205) and “To establish the role of adipokines in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease” (No. of state registration 0116U007262).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 13.05.2019  
Після доопрацювання / Revised: 03.10.2019  
Прийнято до друку / Accepted: 06.08.2020

## Information about authors:

Titova Yu. A., MD, Endocrinologist of the highest category, Consultative Polyclinic of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv.

Misiura K. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Scientific Secretary of the Scientific Council, State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, endocrinologist of the highest category, Kharkiv, Ukraine.

Kravchun N. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine diseases, State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Deputy Director for research, Honored doctor of Ukraine, endocrinologist of the highest category, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7222-8424](https://orcid.org/0000-0001-7222-8424)

## Відомості про авторів:

Тітова Ю. О., лікар-ендокринолог вищої категорії, консультативна поліклініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

Місюра К. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, вчений секретар Вченої ради, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», лікар-ендокринолог вищої категорії, м. Харків.

Кравчун Н. О., д-р мед. наук, професор, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», заступник директора з наукової роботи, зав. відділення фармакотерапії ендокринних захворювань, заслужений лікар України, лікар-ендокринолог вищої категорії, м. Харків.

## Сведения об авторах:

Титова Ю. А., врач-эндокринолог высшей категории, консультативная поликлиника, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков.

Мисюра Е. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ученый секретарь Ученого совета, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины», врач-эндокринолог высшей категории, г. Харьков.

Кравчун Н. А., д-р мед. наук, профессор, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины», заместитель директора по научной работе, зав. отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний, заслуженный врач Украины, врач-эндокринолог высшей категории, г. Харьков.

## References

- [1] International Diabetes Federation (n.d.). *IDF Diabetes Atlas 2019. 9th edition*. IDF. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
- [2] Cheng, P. C., Hsu, S. R., Cheng, Y. C., & Liu, Y. H. (2017). Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ*, 5, Article e3875. <https://doi.org/10.7717/peerj.3875>
- [3] Han, T. S., & Lean, M. E. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*, 5, Article 2048004016633371. <https://doi.org/10.1177/2048004016633371>
- [4] Tkach, S., & Cheverda, T. (2016). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: poshyrenist, pryrodnyi perebih, suchasni pidkhydy do diahnozyky ta likuvannya [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, (1), 60-71. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839) [in Ukrainian].
- [5] Trikkalinou, A., Papazafiroplou, A. K., & Melidonis, A. (2017). Type 2 diabetes and quality of life. *World Journal of Diabetes*, 8(4), 120-129. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v8.i4.120>
- [6] Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185-1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- [7] Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., de Boer, I. H., Deedwania, P., Eckel, R. H., Ershow, A. G., Fradkin, J., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M., Nelson, R. G., Patel, M. J., Pignone, M., Quinn, L., Schauer, P. R., Selvin, E., & Vafiadis, D. K. (2015). Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes

- Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 38(9), 1777-1803. <https://doi.org/10.2337/dci15-0012>
- [8] Ocheretina, R. Y. (2015). Vzaimosvyaz' morfofunktsional'nogo sostoyaniya pecheni s metabolizmom kostnoi tkani [Correlation of liver morphofunctional state with bone tissue metabolism]. *Uspekhi sovremennoogo estestvoznaniya*, (2), 89-93. [in Russian].
- [9] Povoroznyuk, V. V., Grygorieva, N. V., Korzh, M. O., Strafun, S. S., Kanis, J. A., Johansson, H., McCloskey, E. V., Vaida, V. M., Klymovytsky, F. V., Vlasenko, R. O., & Forosenko, V. S. (2016). Epidemiolohiia perelomiv proksymalnoho viddilul stehnovoi kistky v Ukraini: rezultaty dvokh retrospektyvnykh doslidzhen [Epidemiology of proximal femur fractures in Ukraine: results of two retrospective studies]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (4), 68-74. [in Ukrainian].
- [10] Luxon, B. A. (2010). Bone Disorders in Chronic Liver Diseases. *Current Gastroenterology Reports*, 13(1), 40-48. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0166-4>
- [11] Danford, C. J., Trivedi, H. D., & Bonder, A. (2019). Bone Health in Patients With Liver Diseases. *Journal of Clinical Densitometry*, 23(2), 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.01.004>
- [12] Guañabens, N., & Parés, A. (2018). Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International*, 38(5), 776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
- [13] Sveshnikov, A. A., & Hvastova, S. A. (2016). Osteoporoz: novye nauchnye izyskaniya i sposoby lecheniya [Osteoporosis: new scientific findings and methods of treatment]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, (7-1), 54-58. [in Russian].
- [14] Mistyakov, M. V., Bardimova, T. P., & Tsyretorova, S. S. (2015). Sakharnyi diabet i osteoporoz [Diabetes mellitus and osteoporosis]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 137(6), 47-52. [in Russian].
- [15] Yalochkina, T. O., & Belaya, Z. E. (2017). Nizkotravmatichnye perelomy i kostnoe remodelirovaniye pri sakharnom diabete 2 tipa [Fragility fractures and bone remodeling in type 2 diabetes mellitus]. *Ozhirenie i metabolizm*, 14(3), 11-18. <https://doi.org/10.14341/omet2017311-18> [in Russian].
- [16] Kanazawa, I., Takeno, A., Tanaka, K., Yamane, Y., & Sugimoto, T. (2018). Osteoporosis and vertebral fracture are associated with deterioration of activities of daily living and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(3), 503-511. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0948-6>
- [17] Wang, X., Li, W., Zhang, Y., Yang, Y., & Qin, G. (2015). Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 17221-17234.
- [18] Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., Saulle, R., Perri, L., Morini, S., Tiberti, C., Bertocchini, L., Cimini, F. A., Panimolle, F., Catalano, C., Baroni, M. G., & Cavallo, M. G. (2016). No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Medicine*, 14, Article 92. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0638-y>
- [19] Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F. L., Potter, J. J., Koteish, A. A., Clark, J. M., Guallar, E., & Hernaez, R. (2013). Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(3), 246-254. <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
- [20] Kwok, R. M., Torres, D. M., & Harrison, S. A. (2013). Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Is it more than just an association? *Hepatology*, 58(3), 1166-1174. <https://doi.org/10.1002/hep.26390>
- [21] Upala, S., Jaruvongvanich, V., Wijarnpreecha, K., & Sanguankeo, A. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(6), 685-693. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0807-2>
- [22] Niu, Y., Zhang, W., Yang, Z., Li, X., Fang, W., Zhang, H., Wang, S., Zhou, H., Fan, J., Qin, L., & Su, Q. (2016). Plasma osteoprotegerin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A case-control study in China. *Metabolism*, 65(4), 475-481. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.005>
- [23] Filip, R., Radzki, R., & Bierko, M. (2018). Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 1879-1891. <https://doi.org/10.2147/cia.s170533>
- [24] Chen, H. -J., Yang, H. -Y., Hsueh, K. -C., Shen, C. -C., Chen, R. -Y., Yu, H. -C., & Wang, T. -L. (2018). Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*, 97(42), Article e12835. <https://doi.org/10.1097/md.000000000012835>
- [25] Han, J., & Hahn, M. H. (2016). Proximal Femoral Geometry as Fracture Risk Factor in Female Patients with Osteoporotic Hip Fracture. *Journal of Bone Metabolism*, 23(3), 175-182. <https://doi.org/10.11005/jbm.2016.23.3.175>
- [26] Dzizinskii, A. A., Khramtsova, N. A., Men'shikova, L. V., & Mikhalevich, I. M. (2004). *Sposob prognozirovaniya perelomov proksimal'nogo ot dela bedrennoi kosti* [A method for predicting fractures of the proximal femur]. Russia Patent RU 2238037. <http://www.freepatent.ru/patents/2238037>
- [27] Trifonova, E. B., & Gyul'nazarova, S. V. (2002). *Sposob diagnostiki tyazhesti osteoporoz* [A method for diagnosing the severity of osteoporosis]. Russia Patent RU 2194994. <http://www.freepatent.ru/patents/2194994>
- [28] Zakharov, I. S. (2016). *Optimizatsiya kompleksnoi diagnostiki i prognozirovaniya postmenopauzal'nogo osteoporoz*. (Avtoref. dis. ... doc. med. nauk). [Optimization of a comprehensive diagnosis and prognosis of postmenopausal osteoporosis]. (Extended abstract of doctoral thesis). St. Petersburg. [in Russian].



# Features of cardiac remodeling depending on the mode of training session

S. M. Malakhova \*<sup>B,D,F</sup>, V. V. Syvolap <sup>A,C,E</sup>, M. S. Potapenko <sup>D,E</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Different types of physiological adaptation of the heart in athletes are formed depending on the specifics of sports activities. In cyclic, mostly aerobic training athletes (long-distance running, skiing, swimming), left ventricular (LV) dilation with a proportional increase in its wall thickness are mainly developed. Athletes participating in sports with mostly static or isometric component (weightlifters, wrestlers, throwers) develop concentric hypertrophy with increased LV wall thickness without changes in the cavity size. However, changes in the heart geometry in athletes are not limited to eccentric or concentric LV hypertrophy.

**The aim of this work** was to study the features of athletes' heart remodeling depending on the mode of training session (endurance, speed, strength).

**Material and methods.** After the signing of the informed consent, 104 athletes (84 men and 20 women) were involved in the study: 63 – athletes who mainly trained endurance performance, 31 – strength athletes, 10 – speed athletes. The mean age of the athletes was  $21.75 \pm 3.32$  years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, Masters of Sports (MS) – 25, Candidates Master of Sports (CMS) – 48, First-Class athletes – 29. All the athletes underwent M – and B-mode echocardiographic examination, Doppler interrogation of transvalvular flows and tissue Doppler imaging.

**Results.** In the endurance athletes, unlike the strength athletes, the diameter of the left atrium ( $P = 0.019$ ) and the right ventricle ( $P = 0.004$ ) as well as left ventricular myocardial mass index (LVMMI) ( $P = 0.004$ ) prevailed, all other indicators showed no differences. In the endurance athletes, unlike the speed athletes, interventricular septal thickness (IVST) ( $P = 0.015$ ), LVMMI ( $P = 0.003$ ), left ventricle ejection fraction (LV EF) ( $P = 0.035$ ) and pressure gradient in the aorta ( $P = 0.024$ ) prevailed. In the strength athletes, unlike the speed athletes, left ventricular end-diastolic diameter was 10.8 % ( $P = 0.004$ ) larger. The largest left atrial diameter was detected in the endurance athletes, the smallest one – in the strength athletes ( $P = 0.019$ ).

**Conclusions.** Despite long-term exercise, normal left ventricular geometry remained in 90 % (9/10) of the speed athletes, in 74.2 % (23/31) of the strength athletes, in 46.0 % (29/63) of the endurance athletes ( $P = 0.012$ ). Left ventricular hypertrophy most commonly occurred in the endurance athletes, unlike the strength athletes (47.6 % vs. 25.8 %,  $P = 0.044$ ). Eccentric hypertrophy significantly prevailed over concentric type in the structure of hypertrophy in both the endurance athletes (34.9 % vs. 12.7 %,  $P = 0.045$ , respectively) and strength athletes (22.6 % vs. 3.2 %,  $P = 0.023$ , respectively).

## Key words:

cardiac remodeling, physical education and training.

Zaporozhye medical journal  
2020; 22 (5), 643-651

\*E-mail:  
[malakhova\\_sn@ukr.net](mailto:malakhova_sn@ukr.net)

## Особливості кардіального ремоделювання залежно від спрямованості тренувального процесу

С. М. Малахова, В. В. Сиволап, М. С. Потапенко

Різні види фізіологічної адаптації серця в атлетів формуються залежно від специфіки спортивної діяльності. У спортсменів, які тренуються в циклічних, насамперед аеробних видах спорту (біг на довгі дистанції, лижний спорт, плавання), здебільшого розвивається дилатація порожнини лівого шлуночка (ЛШ) із пропорційним збільшенням товщини його стінок.

Якщо у тренуванні переважають статичні або ізометричні навантаження (важкоатлети, єдиноборці, металники), у спортсменів розвивається концентрична гіпертрофія зі збільшенням товщини стінки ЛШ без зміни розміру його порожнини. Але зміни геометрії серця в атлетів не обмежуються тільки ексцентричною та концентричною гіпертрофією ЛШ.

**Мета роботи** – вивчення особливостей ремоделювання серця спортсменів залежно від спрямованості тренувального процесу (витривалість, швидкість, сила).

**Матеріали та методи.** Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 104 спортсмени (84 чоловіки та 20 жінок): 63 – атлети, які розвивали здебільшого якість витривалості; 31 – якість сили, 10 осіб – якість швидкості. Середній вік обстежених –  $21,75 \pm 3,32$  року. Серед них майстрів спорту міжнародного класу (МСМК) – 2 спортсмени, майстрів спорту (МС) – 25, кандидатів у майстри спорту – 48, спортсменів 1 розряду – 29 осіб.

Усім спортсменам виконали ехокардіографічне дослідження в М, В режимах, доплерографічне оцінювання трансклапанних потоків, тканинний доплер.

**Результати.** У спортсменів, які розвивали якість витривалості, на відміну від спортсменів, котрі розвивали якість сили, переважали розміри лівого передсердя ( $p = 0,019$ ), правого шлуночка ( $p = 0,004$ ), ІММЛШ ( $p = 0,004$ ), за рештою показників різниця відсутня. У спортсменів, котрі розвивали якість витривалості, на відміну від спортсменів, які розвивали якість швидкості, переважала товщина МШП ( $p = 0,015$ ), ІММЛШ ( $p = 0,003$ ), ФВ ЛШ ( $p = 0,035$ ), градієнт тиску ( $p = 0,024$ ) в аорті. У спортсменів, які розвивали якість сили, на відміну від атлетів, котрі розвивали якість швидкості, на 10,8 % ( $p = 0,004$ ) переважав кінцевий діастолічний розмір ЛШ. Вірогідно найбільші розміри передсердя зареєстрували у спортсменів, які насамперед розвивали якість витривалості, найменші – у спортсменів, які розвивали якість сили ( $p = 0,019$ ).

## Ключові слова:

кардіальне ремоделювання, фізичне виховання та навчання.

Зaporізький медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 643-651

**Висновки.** Незважаючи на тривалі фізичні навантаження, нормальна геометрія ЛШ залишилася в 90 % (9/10) атлетів, які удосконалювали якість швидкості, у 74,2 % (23/31) спортсменів, котрі розвивали передусім якість сили, у 46,0 % (29/63) атлетів, які удосконалювали якість витривалості ( $p = 0,012$ ). Гіпертрофія ЛШ частіше виникала (47,6 % проти 25,8 %,  $p = 0,044$ ) у спортсменів, які розвивали переважно якість витривалості, на відміну від спортсменів, які удосконалювали якість сили. У структурі гіпертрофії у спортсменів, котрі розвивали якості витривалості й сили, вірогідно переважала ексцентрична гіпертрофія над концентричною: витривалість (ЕГЛШ 34,9 % проти КГЛШ 12,7 %,  $p = 0,045$ ), сила (ЕГЛШ 22,6 % проти КГЛШ 3,2 %,  $p = 0,023$ ).

**Ключевые слова:** кардиальное ремоделирование, физическое воспитание и обучение.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 643-651

## Особенности кардиального ремоделирования в зависимости от направленности тренировочного процесса

С. Н. Малахова, В. В. Сыволап, М. С. Потапенко

Различные виды физиологической адаптации сердца у атлетов формируются в зависимости от специфики спортивной деятельности. У спортсменов, тренирующихся в циклических, преимущественно аэробных видах спорта (бег на длинные дистанции, лыжный спорт, плавание), в основном развивается дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) с пропорциональным увеличением толщины его стенок. Если в тренировке преобладают статические, или изометрические, нагрузки (тяжеловесы, единоборцы, метатели), у спортсменов развивается концентрическая гипертрофия с увеличением толщины стенки ЛЖ без изменения размера его полости. Однако изменения геометрии сердца у атлетов не ограничиваются только эксцентричной и концентрической гипертрофией ЛЖ.

**Цель работы** – изучение особенностей ремоделирования сердца спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса (выносливость, скорость, сила).

**Материалы и методы.** После подписания информированного согласия в исследование включены 104 спортсмена (84 мужчины и 20 женщин): 63 – атлеты, которые развивали преимущественно качество выносливости; 31 – качество силы, 10 обследованных – качество скорости. Средний возраст спортсменов составил  $21,75 \pm 3,32$  года. Среди них мастеров спорта международного класса (МСМК) – 2 спортсмена, мастеров спорта (МС) – 25, кандидатов в мастера спорта – 48, спортсменов 1 разряда – 29 обследованных. Всем спортсменам проведено эхокардиографическое исследование в М, В режимах, доплерографическая оценка трансклапанных потоков, тканевой доплер.

**Результаты.** У спортсменов, которые развивали качество выносливости, в отличие от спортсменов, развивающих качество силы, преобладали размеры левого предсердия ( $p = 0,019$ ), правого желудочка ( $p = 0,004$ ), ИММЛЖ ( $p = 0,004$ ), по остальным показателям разница не установлена. У спортсменов, которые развивали качество выносливости, в отличие от спортсменов, развивающих качество скорости, преобладала толщина МЖП ( $p = 0,015$ ), ИММЛЖ ( $p = 0,003$ ), ФВ ЛЖ ( $p = 0,035$ ), градиент давления ( $p = 0,024$ ) в аорте. У спортсменов, которые развивали качество силы, в отличие от атлетов, которые развивали качество скорости, на 10,8 % ( $p = 0,004$ ) преобладал конечный диастолический размер ЛЖ. Достоверно наибольшие размеры предсердий зарегистрированы у спортсменов, развивающих преимущественно качество выносливости, наименьшие – у спортсменов, развивающих качество силы ( $p = 0,019$ ).

**Выводы.** Несмотря на длительные физические нагрузки, нормальная геометрия ЛЖ осталась у 90 % (9/10) атлетов, которые совершенствовали качество скорости, у 74,2 % (23/31) спортсменов, развивающих преимущественно качество силы, у 46,0 % (29/63) атлетов, которые совершенствовали качество выносливости ( $p = 0,012$ ). Гипертрофия ЛЖ чаще возникала (47,6 % против 25,8 %,  $p = 0,044$ ) у спортсменов, развивающих преимущественно качество выносливости, в отличие от спортсменов, совершенствующих качество силы. В структуре гипертрофии у спортсменов, развивающих качества и выносливости, и силы, достоверно преобладала эксцентрическая гипертрофия над концентрической: выносливость (ЭГЛЖ 34,9 % против КГЛЖ 12,7 %,  $p = 0,045$ ), сила (ЭГЛЖ 22,6 % против КГЛЖ 3,2 %,  $p = 0,023$ ).

Modern sports demand higher standards of the level of dynamic (endurance), static (power), speed and power performance which is limited by the complex functioning of the cardiovascular, respiratory, oxygen-transport, autonomic systems, the degree of emotional and mental stability of athletes. Surely, special attention should be paid to the study of structural-geometric and functional reorganization of the cardiovascular system in athletes under the influence of systematic exercise due to increased sympathetic stimulation of the neuromuscular system of the heart and blood vessels that reduces the efficiency of adaptive responses. An integral part of the rational adaptation of the circulatory system to sports in an athlete is physiological remodeling of the heart [2]. In recent years, the data on various forms of myocardial remodeling in athletes, depending on the mode of training session, race, gender, age, experience in sports [15,28] have been accumulated.

Features of the cardiovascular system remodeling are extremely important to consider when assessing the current

functional state of athletes to exclude both false-positive adaptive changes in the myocardium and incorrect medical disqualification of athletes. On the other hand, underestimation of pathological changes, unrelated to physiological heart remodeling but resulting in a decrease in athletic performance [2], in some cases, can cause sudden cardiac death in athletes [16].

### Aim

The aim of this work – to study the features of heart remodeling in athletes depending on the mode of training session (endurance, speed, strength).

### Material and methods

After the signing of the informed consent, 104 athletes (84 men and 20 women) were involved in the study: 63 – athletes who mainly trained endurance performance,

31 – strength athletes, 10 – speed athletes. The mean age of the athletes was  $21.75 \pm 3.32$  years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, Masters of Sports (MS) – 25, Candidates Master of Sports (CMS) – 48, First-Class athletes – 29.

The echocardiographic examination was performed in accordance with the updated recommendations of 2015 and 2016 American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [19,24]. All the athletes underwent M – and B-mode echocardiographic examination, Doppler interrogation of transvalvular flows and tissue Doppler imaging.

Statistical processing of the study results was performed using a software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of quantitative indicators distribution. Quantitative indicators were presented in the form of arithmetic mean and standard deviation based on the normality of the data distribution; qualitative indicators – in the form of absolute and relative frequency. Comparison of quantitative indicators in independent groups was determined by the method of parametric statistics using the two-sample Student's t-test with a two-sided test index for a statistical significance value. Measurement data of a non-normal distribution and non-linear dependence were expressed as a median and quartile (Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )). To assess the differences in indicators, the nonparametric Mann–Whitney U-test was calculated as a nonparametric analogue of the Student criterion. Differences in qualitative characteristics in the independent groups were assessed using Pearson's chi-square test with Yates' correction and Fisher's exact test. The differences were considered statistically significant at a level of  $P < 0.05$ .

## Results

Comparative analysis of structural-geometric and functional indicators of the heart between the endurance and strength athletes. Structural-geometric and functional indicators of the heart in the endurance athletes (*Table 1*) were characterized by a predominance of the left atrium (LA) diameter ( $3.78 \pm 0.41$  vs.  $3.55 \pm 0.53$  cm) by 6.1 % ( $P = 0.019$ ), the diameter of the right ventricle (RV) ( $2.40 \pm 0.55$  vs.  $2.02 \pm 0.57$  cm) by 15.8 % ( $P = 0.004$ ), left ventricular myocardial mass index (LVMMI)  $110.62 \pm 20.82$  vs.  $97.84 \pm 24.13$  g/m<sup>2</sup>) by 11.6 % ( $P = 0.004$ ) over these indicators in the strength athletes.

It is noteworthy, that there was no significant difference in EDD LV between the endurance athletes and strength athletes,  $5.23 \pm 0.55$  cm versus  $5.36 \pm 0.53$  cm, respectively.

Higher LV MMI in the endurance athletes, unlike the strength athletes, was due to an increase in the LV PWd ( $0.95 \pm 0.19$  vs.  $0.88 \pm 0.19$  cm,  $P = 0.076$ ) and IVST ( $0.87 \pm 0.17$  vs.  $0.82 \pm 0.21$  cm,  $P = 0.073$ ). The differences were almost at the limit values of statistical significance. So, the predominance of LV MMI in the endurance athletes, unlike the strength athletes, resulted not from EDD LV, but from the LV wall thickening.

The endurance and strength athletes did not differ in terms of systolic function of the left ventricle (LV) (EF, Ao V, Ao G) and diastolic function (MV V, MV G, mean PAP).

**Table 1.** Differences in structural-geometric and functional parameters of the heart between the endurance and strength athletes,  $M \pm SD$ , Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

| Parameters, units of measure | Performance        |                    | P-level | Δ%      |
|------------------------------|--------------------|--------------------|---------|---------|
|                              | Endurance (n = 63) | Strength (n = 31)  |         |         |
| DAo, cm                      | $3.30 \pm 0.28$    | $3.01 \pm 0.43$    | 0.255   |         |
| LADd, cm                     | $3.78 \pm 0.41$    | $3.55 \pm 0.53$    | 0.019   | +6.1 %  |
| EDD LV, cm                   | $5.23 \pm 0.55$    | $5.36 \pm 0.53$    | 0.296   |         |
| ESD LV, cm                   | $3.26 \pm 0.42$    | $3.31 \pm 0.49$    | 0.748   |         |
| LV PWd, cm                   | $0.95 \pm 0.19$    | $0.88 \pm 0.16$    | 0.076   |         |
| IVST, cm                     | $0.87 \pm 0.17$    | $0.82 \pm 0.21$    | 0.073   |         |
| LV EF, %                     | $67.24 \pm 5.61$   | $67.68 \pm 7.12$   | 0.626   |         |
| RV, cm                       | $2.40 \pm 0.55$    | $2.02 \pm 0.57$    | 0.004   | +15.8 % |
| RV wall, cm                  | $0.22 \pm 0.05$    | $0.23 \pm 0.11$    | 0.679   |         |
| LV MMI, g/m <sup>2</sup>     | $110.62 \pm 20.82$ | $97.84 \pm 24.13$  | 0.004   | +11.6 % |
| E/A MV, r.u.                 | $2.14 \pm 0.51$    | $2.18 \pm 0.54$    | 0.994   |         |
| E/E' med.                    | $5.91 \pm 1.41$    | $6.66 \pm 1.80$    | 0.091   |         |
| E/E' lat.                    | $4.45 \pm 0.79$    | $4.47 \pm 0.82$    | 0.725   |         |
| MV V, m/s                    | $0.83 \pm 0.14$    | $0.89 \pm 0.16$    | 0.061   |         |
| MV G, mm Hg                  | $2.84 \pm 1.19$    | $3.24 \pm 1.17$    | 0.867   |         |
| Ao V, m/s                    | $1.17 \pm 0.25$    | $1.13 \pm 0.23$    | 0.353   |         |
| Ao G, mm Hg                  | $5.67 \pm 2.34$    | $5.28 \pm 2.21$    | 0.403   |         |
| TV V, m/s                    | $0.56 \pm 0.12$    | $0.54 \pm 0.11$    | 0.815   |         |
| TV G, mm Hg                  | $1.35 \pm 0.69$    | $1.21 \pm 0.48$    | 0.660   |         |
| PA V, m/s                    | $0.89 \pm 0.21$    | $0.90 \pm 0.15$    | 0.690   |         |
| PA G, mm Hg                  | $3.41 \pm 1.41$    | $3.34 \pm 1.12$    | 0.952   |         |
| Mean PAP, mm Hg              | $11.2$ (9.4; 15.7) | $13.6$ (9.4; 16.7) | 0.428   |         |
| IVC, mm                      | $19.05 \pm 4.42$   | $17.02 \pm 4.25$   | 0.101   |         |

**DAo:** diameter of aorta; **LADd:** left atrial diameter in diastole; **EDD LV:** end-diastolic diameter of the left ventricle; **ESD LV:** end-systolic diameter of the left ventricle; **LV PWd:** diastolic left ventricular posterior wall thickness; **IVST:** interventricular septal thickness; **LV EF:** left ventricular ejection fraction; **RV:** right ventricular diameter; **RV wall:** right ventricular free wall thickness; **LV MMI:** left ventricular myocardial mass index; **E/A MV:** ratio of early left ventricular filling velocity to atrial systole; **E/E':** ratio of early left ventricular filling velocity to the mitral annular early diastolic velocity (lateral and medial); **MV V** and **MV G:** blood flow velocity and transmural pressure gradient in the period of early filling of the left ventricle; **Ao V** and **Ao G:** blood flow velocity in the aorta and transaortic pressure gradient; **TV V** and **TV G:** blood flow velocity and transtricuspidal pressure gradient in the period of early filling of the right ventricle; **PA V** and **PA G:** pulmonary artery blood flow velocity and transpulmonary pressure gradient; **mean PAP:** mean pulmonary artery pressure; **IVC:** diameter of the inferior vena cava.

Thus, in the endurance athletes, unlike the strength athletes, the diameter of LA ( $P = 0.019$ ) and LV ( $P = 0.004$ ), and LV MMI ( $P = 0.004$ ) prevailed. They also had lower indicators of IVST ( $P = 0.073$ ), LV PWd ( $P = 0.076$ ), end-diastolic pressure in the LV ( $P = 0.091$ ), but only as a trend.

Comparative analysis of structural-geometric and functional indicators of the heart between the endurance and speed athletes revealed the following differences (*Table 2*). In the endurance athletes, LV MMI was significantly 27.4 % ( $P = 0.003$ ) higher ( $110.62 \pm 20.82$  vs.  $80.30 \pm 33.68$  g/m<sup>2</sup>), than that in the speed athletes. The significant increase in LV MMI in the endurance athletes probably contributed to the larger IVST ( $0.87 \pm 0.17$  vs.  $0.74 \pm 0.12$  cm) by 14.9 % ( $P = 0.015$ ) and the trend towards EDS LV predominance ( $5.23 \pm 0.55$  vs.  $4.78 \pm 0.51$  cm) by 8.6 % ( $P = 0.058$ ) over these indicators in the speed athletes.

The predominance of LV MMI in the endurance athletes (*Table 2*) was associated with a significant increase in Ao G by 29.9 % ( $P = 0.024$ ) ( $5.67 \pm 2.34$  vs.  $3.97 \pm 1.63$  mm Hg) and a trend towards increasing Ao V ( $1.17 \pm 0.25$  vs.  $1.03 \pm 0.33$  m/s) by 11.9 % ( $P = 0.055$ ).

Thus, in the endurance athletes, unlike the speed athletes, the IVST ( $P = 0.015$ ), LV MMI ( $P = 0.003$ ), EDD LV ( $P = 0.058$ ), Ao V ( $P = 0.055$ ) and Ao G ( $P = 0.024$ ) prevailed indicating better pumping function of the LV due to more pronounced LV hypertrophy.

**Table 2.** Differences in structural-geometric and functional parameters of the heart between the endurance and speed athletes, M ± SD, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

| Parameters, units of measure | Performance        |                   | P-level | Δ%      |
|------------------------------|--------------------|-------------------|---------|---------|
|                              | Endurance (n = 63) | Speed (n = 10)    |         |         |
| DAo, cm                      | 3.30 ± 0.28        | 2.54 ± 0.39       | 0.002   | +23.0 % |
| LADd, cm                     | 3.78 ± 0.41        | 3.66 ± 0.63       | 0.382   |         |
| EDD LV, cm                   | 5.23 ± 0.55        | 4.78 ± 0.51       | 0.058   |         |
| ESD LV, cm                   | 3.26 ± 0.42        | 3.14 ± 0.34       | 0.399   |         |
| LV PWd, cm                   | 0.95 ± 0.19        | 0.93 ± 0.28       | 0.297   |         |
| IVST, cm                     | 0.87 ± 0.17        | 0.74 ± 0.12       | 0.015   | +14.9 % |
| LV EF, %                     | 67.24 ± 5.61       | 63.40 ± 3.24      | 0.035   | +5.7 %  |
| RV, cm                       | 2.40 ± 0.55        | 2.78 ± 1.87       | 0.537   |         |
| RV wall, cm                  | 0.22 ± 0.05        | 0.20 ± 0.03       | 0.370   |         |
| LV MMI, g/m <sup>2</sup>     | 110.62 ± 20.82     | 80.30 ± 33.68     | 0.003   | +27.4 % |
| E/A MV, r.u.                 | 2.14 ± 0.51        | 2.34 ± 0.48       | 0.279   |         |
| E/E' med.                    | 5.91 ± 1.41        | 6.30 ± 1.86       | 0.526   |         |
| E/E' lat.                    | 4.45 ± 0.79        | 4.10 ± 0.91       | 0.279   |         |
| MV V, m/s                    | 0.83 ± 0.14        | 0.88 ± 0.16       | 0.390   |         |
| MV G, mm Hg                  | 2.84 ± 1.19        | 3.17 ± 1.18       | 0.123   |         |
| Ao V, m/s                    | 1.17 ± 0.25        | 1.03 ± 0.33       | 0.055   |         |
| Ao G, mm Hg                  | 5.67 ± 2.34        | 3.97 ± 1.63       | 0.024   | +29.9 % |
| TV V, m/s                    | 0.56 ± 0.12        | 0.55 ± 0.16       | 0.676   |         |
| TV G, mm Hg                  | 1.35 ± 0.69        | 1.33 ± 0.91       | 0.735   |         |
| PA V, m/s                    | 0.89 ± 0.21        | 0.82 ± 0.14       | 0.175   |         |
| PA G, mm Hg                  | 3.41 ± 1.41        | 2.79 ± 0.94       | 0.137   |         |
| Mean PAP, mm Hg              | 11.2 (9.4; 15.7)   | 13.35 (9.4; 16.7) | 0.412   |         |
| IVC, mm                      | 19.05 ± 4.42       | 17.56 ± 3.32      | 0.373   |         |

**Table 3.** Differences in structural-geometric and functional parameters of the heart between the strength and speed athletes, M ± SD, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

| Parameters, units of measure | Performance         |                    | P-level | Δ%      |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---------|---------|
|                              | Strength (n = 31)   | Speed (n = 10)     |         |         |
| DAo, cm                      | 3.01 ± 0.43         | 2.54 ± 0.39        | 0.004   | +15.6 % |
| LADd, cm                     | 3.55 ± 0.53         | 3.66 ± 0.63        | 0.606   |         |
| EDD LV, cm                   | 5.36 ± 0.53         | 4.78 ± 0.51        | 0.004   | +10.8 % |
| ESD LV, cm                   | 3.31 ± 0.49         | 3.14 ± 0.34        | 0.346   |         |
| LV PWd, cm                   | 0.88 ± 0.16         | 0.93 ± 0.28        | 0.891   |         |
| IVST, cm                     | 0.82 ± 0.21         | 0.74 ± 0.12        | 0.457   |         |
| LV EF, %                     | 67.68 ± 7.12        | 63.40 ± 3.24       | 0.068   | +6.3 %  |
| RV, cm                       | 2.02 ± 0.57         | 2.78 ± 1.87        | 0.141   |         |
| RV wall, cm                  | 0.23 ± 0.11         | 0.20 ± 0.03        | 0.551   |         |
| LV MMI, g/m <sup>2</sup>     | 97.84 ± 24.13       | 80.30 ± 33.68      | 0.370   |         |
| E/A MV, r.u.                 | 2.18 ± 0.54         | 2.34 ± 0.48        | 0.182   |         |
| E/E' med.                    | 6.66 ± 1.80         | 6.30 ± 1.86        | 0.553   |         |
| E/E' lat.                    | 4.47 ± 0.82         | 4.10 ± 0.91        | 0.271   |         |
| MV V, m/s                    | 0.89 ± 0.16         | 0.88 ± 0.16        | 0.738   |         |
| MV G, mm Hg                  | 3.24 ± 1.17         | 3.17 ± 1.18        | 0.820   |         |
| Ao V, m/s                    | 1.13 ± 0.23         | 1.03 ± 0.33        | 0.128   |         |
| Ao G, mm Hg                  | 5.28 ± 2.21         | 3.97 ± 1.63        | 0.078   |         |
| TV V, m/s                    | 0.54 ± 0.11         | 0.55 ± 0.16        | 0.761   |         |
| TV G, mm Hg                  | 1.21 ± 0.48         | 1.33 ± 0.91        | 0.939   |         |
| PA V, m/s                    | 0.90 ± 0.15         | 0.82 ± 0.14        | 0.136   |         |
| PA G, mm Hg                  | 3.34 ± 1.12         | 2.79 ± 0.94        | 0.171   |         |
| Mean PAP, mm Hg              | 13.60 (9.40; 16.70) | 13.35 (9.4; 16.70) | 0.987   |         |
| IVC, mm                      | 17.02 ± 4.25        | 17.56 ± 3.32       | 0.871   |         |

Comparative analysis of structural-geometric and functional indicators of the heart between the strength and speed athletes. Analysis of structural-geometric and functional indicators of the heart between the strength and speed athletes (Table 3) showed a significant predominance of

EDD LV by 10.8 % (P = 0.004) (5.36 ± 0.53 vs. 4.78 ± 0.51 cm) as compared to the strength athletes.

At the same time, there was a trend to the predominance of LV EF (67.68 ± 7.12 vs. 63.40 ± 3.24 %, P = 0.068) and Ao G (5.28 ± 2.21 vs. 3.97 ± 1.63 mm Hg, P = 0.078).

According to the structural indicators (LV MMI, IVST, LV PWd) and indicators of LV diastolic function (E/A, E/E', mean PAP), the strength and speed athletes did not differ from each other.

Thus, in the strength athletes, unlike the speed athletes, EDD LV (P = 0.004), LV EF (P = 0.068), Ao G (P = 0.078) prevailed indicating better LV systolic function, an improvement of which was realized through the Frank-Starling mechanism, namely by increasing EDD LV (P = 0.004).

Obtained results strongly suggest that the performance (endurance, speed, strength), mainly trained by athletes, significantly affect the structural-geometric and functional reorganization of the heart, and these changes relate not only to the LV.

Thus, the largest LADd was registered in the endurance athletes, the smallest – in the strength athletes. The intermediate values of the LADd were in the speed athletes (Fig. 1).

The largest EDD LV was detected in the endurance athletes, the smallest – in the speed athletes. The strength athletes did not differ from the endurance athletes in terms of EDD LV (Fig. 2).

The most significant increase in the LV MMI (due to both the cavity dilation and increase in the wall thickness (Fig. 4)) was observed in the endurance athletes (Fig. 3).

A less marked increase in LV MMI was found in the strength athletes (due to the increase in the LV wall thickness, rather than its cavity (Fig. 2)). The strength and speed athletes did not differ in LV MMI from each other (Fig. 3).

The highest values of LV EF were demonstrated by the endurance and strength athletes, unlike the speed athletes (Fig. 5).

In terms of LV diastolic function, the endurance, strength and speed athletes did not differ in haemodynamical profile of the pulmonary circulation from each other. All the athletes showed mean values of E/E' med. within the reference ranges (Fig. 6). This indicator reflects the end-diastolic pressure in the LV and is a very sensitive marker of its diastolic filling disorders, which occur due to increased myocardial mass and/or dilation of the LV cavity.

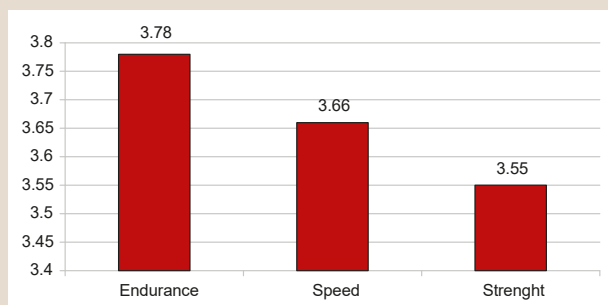
Despite the fact, that the endurance athletes demonstrated the highest indicators of LV MMI and EDDL, the mean value of E/E' med. was the lowest, indicating the lowest level of end-diastolic pressure in the LV.

So, the features of structural and geometric remodeling of the heart in the endurance athletes should be considered as increase in LADd, EDD LV, LV MMI due to both the cavity dilation and increase in the wall thickness.

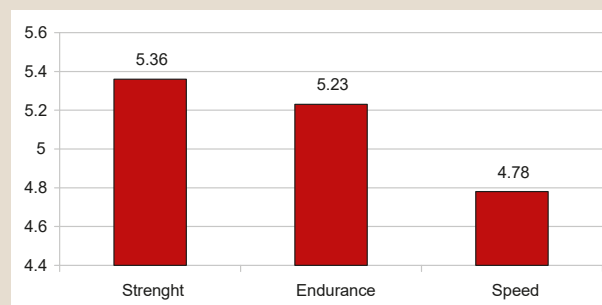
The strength athletes showed the lowest mean LADd and LV PWd and the highest mean values of EDD LV, LV EF and the E/E' med. ratio. According to the LV MMI, the strength athletes placed between the endurance and speed athletes.

The speed athletes were revealed with the smallest EDD LV, LV MMI, LV EF in comparison with the endurance and strength athletes.

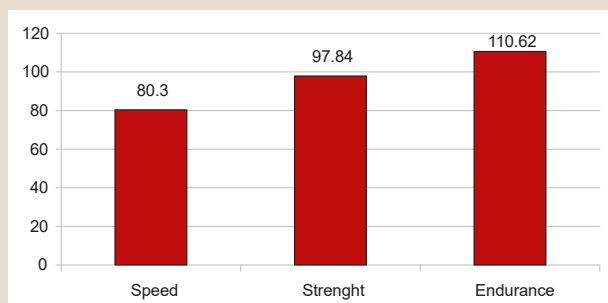




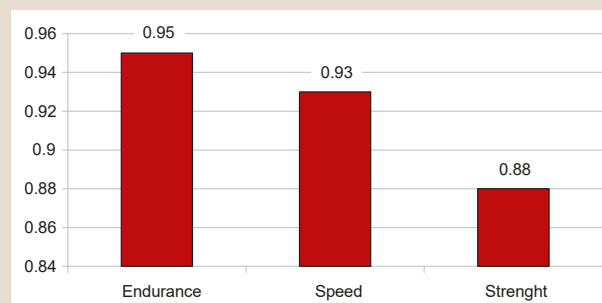
**Fig. 1.** Dependence of the left atrium diameter on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There is a statistically significant difference only between the indicators of LADd in the endurance and strength athletes.



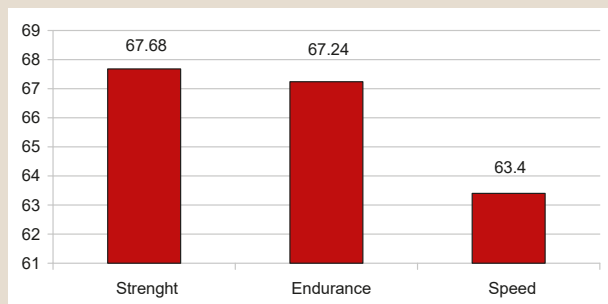
**Fig. 2.** Dependence of the end-diastolic diameter of the left ventricle on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There are statistically significant differences between the indicators of EDD LV in the endurance and speed athletes, as well as in the strength and speed athletes.



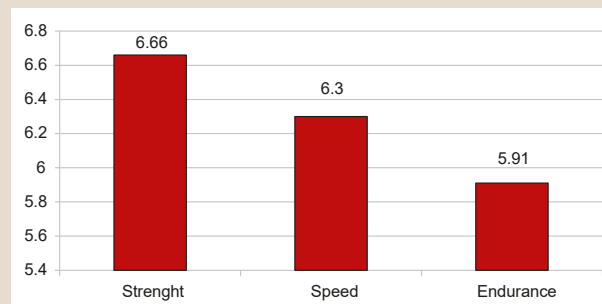
**Fig. 3.** Dependence of the LV MMI on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There are statistically significant differences between the indicators of LV MMI in the endurance and speed athletes, as well as in the endurance and strength athletes.



**Fig. 4.** Dependence of diastolic left ventricular posterior wall thickness on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There are no statistically significant differences between the indicators of LV PWD in the endurance, strength and speed athletes.



**Fig. 5.** Dependence of the left ventricular ejection fraction on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There are statistically significant differences between the indicators of LV EF in the endurance and speed athletes, as well as in the strength and speed athletes.



**Fig. 6.** Dependence of E/E' med. on the physical performance mainly trained by the athletes (endurance, speed, strength). There are no statistically significant differences between the indicators.

## Discussion

Numerous adaptive reactions in the cardiovascular system occur due to regular training loads of dynamic (endurance) and static (strength) nature. Heart size, systolic volume, circulating blood volume, blood flow, cardiac output, heart rate, blood pressure are changing [2].

Physiological changes depend on such factors as age, sex, body type, kind of sport, and, in most cases, are within reference ranges. Different types of physiological adaptation of the heart in athletes are formed depending on the specifics of sports activities. Athletes training in cyclic, mostly aerobic sports (long-distance running, skiing, swimming), mainly develop dilation of the LV cavity with a proportional increase in the thickness of its wall. This is due to increased cardiac output during exercise, i.e. LV volume overload as

well as increased systemic blood pressure, and eccentric LV hypertrophy develops without change in the ratio of LV wall thickness to its diameter [7]. In this case, hypertrophy is the result of addition of sarcomeres in series and longitudinal cell growth [17].

In 20 % of athletes training mainly endurance with a sports experience of more than 6000 hours, there is an upper limit exceeding the normal LA size in the general population [15].

The main difference between the cardiovascular system responses to isometric (static) exercises, compared with dynamic exercises (endurance), is the different effects on active muscular blood flow. During isometric contraction, muscle blood flow decreases in response to the stiffness of active muscle fibers, which increases intramuscular pressure and causes mechanical vasoconstriction. Static

exercise can significantly increase both systolic and diastolic blood pressure during exercise, but normally it does not lead to an increase in resting blood pressure. During an intensive static loading, the maximum oxygen consumption does not change or slightly increases. The impact of volume remains relatively stable, but it may decrease during high-intensity training as a result of rising after exercise [2].

Athletes, whose trainings are dominated by static or isometric loads (weightlifters, wrestlers, throwers), develop concentric hypertrophy with increasing LV wall thickness, without changes in the size of its cavity, which is caused by an increased heart afterload resulted from increased systemic blood pressure during exercises [7]. Although the prevalence of high blood pressure is approximately 50 % lower in athletes than in the general population, it is also the most common cardiovascular condition in athletes [25]. Possibly, myocardial hypertrophy in athletes may be caused by increased blood pressure, which is confirmed by a number of studies that have shown a large majority of athletes with hypertensive stress response LV myocardial mass than athletes with normotensive reaction [7].

Regular static loads contribute to the formation of predominantly concentric myocardial hypertrophy (the value of EDD LV varies slightly), which often requires differential diagnosis between a number of pathological conditions. The increase in mass in this case is a consequence of hypertrophy of existing myocytes, rather than an increase in their number [23].

Surely, LV hypertrophy is a reaction to conditions that force the heart muscle to work harder. High-intensity training can cause the heart to adapt, which compensates for the increase in blood pressure or volume by increasing muscle mass [12].

Physiological LV hypertrophy is characterized by an increase in extracellular tissue in proportion to myocyte hypertrophy, and there is no detrimental effect on LV function [10]. Physiological LV hypertrophy may be a normal response to growth signals (eg. postnatal growth or prolonged exercise), allowing the heart to increase its pumping function [10].

Pathological LV hypertrophy develops in response to stress signals (hypertension or myocardial infarction). Pathological LV hypertrophy is also found in patients with genetic diseases, such as hypertrophic cardiomyopathy that can be caused by mutations in genes encoding sarcomere proteins [11]. In pathological LV hypertrophy, the extracellular matrix increases relative to myocytes, but the rate of capillary growth is slower, and adaptation becomes insufficient to meet the load [10].

Thus, in heart disease, the basis of its remodeling is the structural and functional reconstruction of both cardiomyocyte and interstitial components of the myocardium. However, cardiomyocyte remodeling does not always occur in parallel with changes in the cardiac interstitial elements. So, the hypertrophy of cardiomyocytes is not associated with a simultaneous increase in the interstitial component mass in every case. Isolated growth of the interstitial matrix is possible, in particular in coronary vasculitis and radiation cardiopathy [1]. In pathological conditions associated with heart volumetric overload, cardiomyocyte hypertrophy is usually not accompanied by the growth of fibroblasts and collagen concentration remains within normal limits for a long time. In cases of pressure overload, myocyte hyper-

trophy is associated with reactive fibrosis and increased collagen concentrations [1]. The concentric variant of LV hypertrophy is characterized by a proportional increase in muscular, vascular and interstitial components of the myocardium. These changes are considered adaptive, which is evidenced by the return of the LV cavity to its original values while eliminating an increased load on the heart. However, as soon as the growth of the non-myocyte component becomes excessive, the hypertrophy becomes pathological [3].

For differential diagnosis between pathological and physiological LV hypertrophy, tissue Doppler of the mitral annulus is used. In patients with pathological LV hypertrophy, systolic and early diastolic velocities of the mitral annulus movement decrease, that is not observed in athletes with physiological LV hypertrophy. Decreased systolic velocity of the mitral annulus movement less than 9 cm/s is a highly specific marker of pathological LV hypertrophy [5].

Myocardial fibrosis and scarring are a common mechanism for reducing ventricular compliance and increasing filling pressure. Filling pressure is assessed using a combination of parameters and an algorithm for normal or elevated LA pressure and LV end-diastolic pressure. To characterize the increase in LV filling pressure, the following parameter values are recommended: LA volume index more than 34 ml/m, increased tricuspid valve (TV) regurgitation velocity more than 2.8 m/s; the average E/E' more than 14 [24].

La Gerche and co-authors used magnetic resonance imaging to detect myocardial fibrosis in athletes, who had been competing for a long time. It is well known, that myocardial fibrosis can be a substrate for ventricular tachycardia and sudden death in susceptible individuals [18]. Along with fibrosis, athletes were also diagnosed with decreased RV function, which allowed researchers to suggest, that the heart has a limited ability to maintain increased exercise requirements. Based on this conclusion, some authors [27] proposed a new type of cardiomyopathy – “Phidippides cardiomyopathy” – repeated prolonged stress causes dilation of the heart chambers and stimulates resident macrophages, pericytes and fibroblasts, which leads to collagen deposition, i.e. causes focal fibrosis [21,27].

Observations of elite athletes have shown, that diffuse myocardial fibrosis, despite normal coronary arteries, was registered 4.6 times more often, than in control groups, occupying up to 10 % of the heart muscle volume [13]. In separate sports populations, cases of fibrosis reaches 50 % [14], especially in athletes with large and prolonged loads aimed at developing the endurance performance.

Such changes do not disrupt the myocardium global function, but in fibro-modified areas there is a regional dysfunction, manifested as changes in stress and longitudinal gradient in the myocardium, and LV end-diastolic volume and relative wall thickness are significantly higher in these cases, than those in athletes without myocardial fibrosis. Fibrosis is more often observed in myocardial hypertrophy, because the latter is often combined with apoptosis and necrosis of cardiomyocytes, the loss of which is compensated by an excessive collagen deposition and fibroblast accumulation [9].

The main mechanism for the fibrosis development in athletes is ischemia. However, unlike cardiac patients, coronary atherosclerosis and a decrease in coronary perfusion

due to reduced diastole amid tachycardia are not in the first place; deterioration of tissue perfusion is due to a decrease in the density of capillaries per unit volume of hypertrophied myocardium, insufficient angiogenesis in the myocardium in the advanced phase of hypertrophy, compression and necrosis of small coronary arteries resulted from an increase in the intramural pressure gradient during vigorous contractions of the hypertrophied myocardium [12,20].

In addition, a diameter of the main coronary arteries does not increase after reaching a certain age. As a result of this limitation, even if new capillaries are formed, they can not be provided with sufficient volumetric blood flow from the proximal vessels. With prolonged and intense endurance loads, the levels of troponin and other biomarkers increase, which indicates possible damage to the «compressed» cardiomyocytes, ventricular deformation, or increased permeability of cell membranes [26,29]. Such repeated microtraumas can lead to widespread connective tissue changes in the heart muscle.

Another mechanism leading to ischemia, necrosis, and fibrosis may be elevated catecholamine levels and coronary vasospasm [22].

It should be noted, that blood pressure is at a higher level during exercise, than in everyday circumstances, and hypertension in athletes is not uncommon, therefore all of these combine to cause myocardial fibrosis [9].

According to A.V. Smolenskiy, a prevalence of increased left ventricular myocardial mass and high blood pressure in speed and strength athletes, characterized by a high amount of isometric training loads, are higher, than in cyclic sports athletes with a predominantly aerobic mode. Regularities of athlete's heart formation are contributed to the direction of training and competitive activities and generally do not lead to systolic and diastolic dysfunction, but increased blood pressure in athletes increases the risk of myocardial hypertrophy and myocardial remodeling, which is one of the possible contraindications for high sports loads [8].

Researchers [4] compared the mean values of heart morphometry in elite athletes and athletes with different modes (speed, speed-strength, mainly endurance training) of the training session and revealed that elite speed athletes were more likely to have an increased anterior-posterior diameter of the LA and RV, as well as LV PW in systole in comparison with these indicators in competitive athletes. The heart of the elite athletes with speed-strength mode of the training session was characterized by increased diameter of the aortic valve annulus and the anteroposterior diameter of the LA, i.e. there was a dilation of the LA along with normal LV volume. In athletes training mainly endurance, all the linear heart sizes were significantly increased (except for the left atrioventricular orifice diameter in diastole and systole), indicating the LV dilation and increased myocardial stretching.

According to O. O. Ronzhina and N. V. Fomina (2012), in athletes (21 (18.5–25.0) years), who were engaged in weightlifting, the average values of the heart cavities size did not exceed normal values, but were significantly higher, than those in the comparison group (age-matched students who did not practice sports). In the group of athletes, systolic LV function was normal and amounted to 69 % (64–73 %); there were no signs of diastolic dysfunction; the normal LV

geometry was found in 49 people (61.2 %), signs of concentric myocardial remodeling – in 14 (17.5 %), concentric hypertrophy – in 10 (12.5 %), eccentric hypertrophy – in 7 (8.7 %) athletes. The experience of weightlifting in the subgroup with normal LV geometry was 6 years (5–10 years), and in the subgroup with concentric hypertrophy – 12.5 years (10–19 years), ( $P < 0.0001$ ). The experience in athletes with concentric remodeling was 8.5 years (7.0–10.0 years), and with eccentric hypertrophy – 6.0 years (3.0–18.0 years), no statistically significant differences were obtained. The authors hypothesized, that the development of the most prognostically unfavorable variant – concentric LV hypertrophy – directly depends on the time of exposure to strength loads [6].

The results of our own study showed, that 46 % (29/63) of the endurance athletes had a normal geometry of the LV, average values ( $M \pm SD$ ) of the  $E/E'$  ratio –  $5.63 \pm 1.55$ , LV MMI –  $93.3 \pm 23.60 \text{ g/m}^2$ , LV relative wall thickness –  $0.32 \pm 0.07$ ; the proportion of concentric remodeling was 6.4 % (4/63). The athletes with concentric remodeling did not differ in the  $E/E'$  ratio  $5.69 \pm 1.60$  and LV MMI  $105.00 \pm 32.03 \text{ g/m}^2$  from the athletes with normal geometry, but the LV relative wall thickness was significantly higher than normal ranges ( $0.47 \pm 0.07 \text{ r.u.}$  versus  $0.42 \text{ r.u.}$ ). LV hypertrophy was registered in 47.6 % (30/63) of the endurance athletes, the vast majority of whom had eccentric hypertrophy 34.9 % (22/63), and the other 12.7 % (8/63) – concentric hypertrophy. There was no statistically significant difference between LV MMI and  $E/E'$  in the athletes with eccentric and concentric hypertrophy ( $128.60 \pm 22.76 \text{ g/m}^2$  vs.  $126.60 \pm 23.06 \text{ g/m}^2$ ), and ( $6.24 \pm 1.57$  vs.  $6.17 \pm 1.51$ ), respectively. Despite the absence of a difference between the mean values of the  $E/E'$  ratio in the athletes with eccentric and concentric LV hypertrophy, in 18.2 % (4/22) of the athletes with eccentric LV hypertrophy, the value of this indicator exceeded 8 r.u., and only in 12.5 % (1/8) of the athletes with concentric hypertrophy, but insignificantly ( $P = 0.698$ ). An increase in the anterior-posterior diameter of the LA was detected in 27 % (17/63) of the endurance athletes. No cases of increased LV end-diastolic pressure were diagnosed. In 100 % ( $n = 63$ ) of the endurance athletes, the indicator  $E/E'$  did not exceed 15 r.u.

That is, in most endurance athletes, LV hypertrophy was absent either in the normal LV geometry (46 %) or concentric LV remodeling (6.4 %). 47.6 % (30/63) of the endurance athletes had LV hypertrophy with a significant ( $P = 0.005$ ) predominance of eccentric hypertrophy (34.9 %) over concentric hypertrophy (12.7 %). LA dilation greater than 4 cm was detected in 27 % of the athletes, and LV dilation greater than 6 cm – in 8 % of the athletes. Structural and geometric reconstruction of the heart was not accompanied by an increase in the LV end-diastolic pressure or LV systolic and diastolic function disorders.

The strength athletes had a normal LV geometry in 74.2 % (23/31): LV MMI –  $86.10 \pm 24.95 \text{ g/m}^2$ , LV relative wall thickness –  $0.30 \pm 0.07$ , the  $E/E'$  ratio – 6.87. No case of concentric remodeling was diagnosed. LV hypertrophy was found in 25.8 % (8/31) of cases: eccentric hypertrophy – in 22.6 % (7/31), concentric hypertrophy – in 3.2 % (1/31). In the athletes with concentric hypertrophy, LV MMI was  $128 \text{ g/m}^2$ , and the  $E/E'$  ratio exceeded the value of 8 r.u. (9.24). In the athletes with eccentric hypertrophy,

the mean LV MMI values were  $132.00 \pm 32.03$  g/m<sup>2</sup>, and the E/E' ratio –  $5.65 \pm 1.60$ . Dilation of the LA was observed in 22.6 % (7/31), the LV larger than 6.0 cm – in 16.1 % (5/31) of the strength athletes. No cases of the LV systolic or diastolic function disorders were observed.

Thus, the endurance or strength training did not affect the LV normal geometry in 74.2 % (23/31) of the strength athletes and in 46.0 % (29/63) of the endurance athletes ( $P = 0.012$ ). Meanwhile, the endurance athletes, as compared to the strength athletes, were significantly more likely to have LV hypertrophy (47.6 % vs. 25.8 %,  $P = 0.044$ ). In the structure of hypertrophy in both the endurance and strength athletes, eccentric LV hypertrophy significantly prevailed over concentric hypertrophy: endurance – 34.9 % vs. 12.7 %,  $P = 0.045$ , respectively; strength – 22.6 % vs. 3.2 %,  $P = 0.023$ , respectively. Presumably, this distribution of LV hypertrophy occurrence was due to genetic factors, which requires further study.

Despite the higher incidence rate of eccentric (endurance 34.9 % vs. strength 22.6 %,  $P = 0.240$ ) and concentric (endurance 12.7 % vs. strength 3.2 %,  $P = 0.127$ ) hypertrophy in the endurance athletes, the difference was below the level of significance (perhaps because of the low statistical power of the study) when compared with indicators of the strength athletes.

So, our findings indicate that regardless of the training session direction in the endurance and strength athletes, both eccentric and concentric LV hypertrophy was detected with a greater proportion of the former. These results necessitate clarifications and additions to existing statements that physiological eccentric LV hypertrophy is more common in athletes, engaged in endurance training (long-distance running or swimming). Those, who are engaged in strength training (weightlifting and wrestling), are more likely to develop concentric LV hypertrophy [11].

It should also be emphasized, that in the endurance athletes, LV hypertrophy occurred 1.8 times more often than in the strength athletes (according to our data).

No case of eccentric hypertrophy or concentric LV remodeling was diagnosed in the speed athletes. The vast majority of the athletes (90 % (9/10)) had the normal LV geometry: LV MMI –  $75.90 \pm 32.03$  g/m<sup>2</sup>, LV relative wall thickness –  $0.34 \pm 0.07$ , the E/E' ratio –  $5.84 \pm 1.61$ . Concentric LV hypertrophy was registered only in one case: LV MMI –  $120$  g/m<sup>2</sup>, LV relative wall thickness – 0.45, EDD LV – 5.05 cm and the E/E' ratio – 10.41. Dilation of the LA was found in 33.3 % (3/10) of the speed athletes. No athlete with EDD LV more than 6 cm was identified. That is, the speed performance training did not affect the structural and geometric reconstruction of the heart. Only one of the three athletes had moderate dilation of the LA, and one of the ten – LV concentric hypertrophy.

## Conclusions

1. Despite long-term physical activity, normal LV geometry remained in 90 % (9/10) of the speed athletes, in 74.2 % (23/31) of the strength athletes and in 46.0 % (29/63) of the endurance athletes ( $P = 0.012$ ).

2. LV hypertrophy occurred more often (47.6 % vs. 25.8 %,  $P = 0.044$ ) in the endurance athletes as compared to the strength athletes.

3. Eccentric hypertrophy significantly prevailed over concentric type in the structure of hypertrophy in both the endurance athletes (34.9 % vs. 12.7 %,  $P = 0.045$ , respectively) and strength athletes (22.6 % vs. 3.2 %,  $P = 0.023$ , respectively).

4. The largest left atrial diameter was registered in the endurance athletes, the smallest – in the strength athletes ( $P = 0.019$ ).

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 27.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2020

## Information about authors:

Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8197-299X](https://orcid.org/0000-0002-8197-299X)

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- Ageev, F. T., & Ovchinnikov, A. G. (2002). Diastolicheskaya disfunktsiya kak proyavlenie remodelirovaniya serdtsa [Diastolic dysfunction as the manifestation of cardiac remodeling]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*, 3(4), 190-195. [in Russian].
- Gavrilova, E. A., & Zagorodnyi, G. M. (2019). Remodelirovanie serdtsa sportsmena v zavisimosti ot napravlenosti trenirovochnogo protsesa [Remodeling of an athlete's heart, depending on the orientation of the training process]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, (1), 48-57. [in Russian].
- Kalyuzhin, V. V., Teplyakov, A. T., Solovtsov, M. A., Kalyuzhina, E. V., Bespalova, I. D., & Terentyeva, N. N. (2016). Remodelirovanie levogo zheludochka: odin ili neskol'ko stszenariy? [Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios?] *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 15(4), 120-139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-4-120-139> [in Russian].



- [4] Komar, E. B., Morozov, V. N., & Kalinkin, L. A. (2017). Osobennosti adaptatsii serdtsa legkoatletov vysokoi kvalifikatsii k nagruzkam razlichnoi napravlenosti [The adaptation of high qualification athletes heart to different directions loads]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (3), 32-35. [in Russian].
- [5] Naumenko, E. P., Shilova, V. A., Semenyago, E. F., & Korzheva, S. N. (2014). *Vozmozhnosti sovremennoi tkanevoi dopplerografii v diagnostike narushenii strukturno – funkcional'nogo sostoyaniya miokarda u patsientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa i sakharnym diabetom 2 tipa* [Possibilities of contemporary tissue doppler imaging in the diagnosis of structural and functional disorders of the myocardium in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus]. GU «RNPTs RMIECh». [in Russian].
- [6] Smolensky, A. V., Mikhailova, A. V., & Tatarinova, A. Yu. (2017). Arterial'naya gipertoniya u sportstmenov i remodelirovanie sportivnogo serdtsa [Arterial hypertension and heart remodeling in athletes]. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*, 5(14), 36-45. [in Russian].
- [7] Smolensky, A. V. (2018). Remodelirovanie sportivnogo serdtsa u sportstmenov s arterial'noi gipertoniei [Athletic heart remodeling in athletes with arterial hypertension]. *Fiziologiya cheloveka*, 44(1), 30-38. <https://doi.org/10.7868/S0131164618010046> [in Russian].
- [8] Ronzhina, O. A., & Fomina, N. V. (2012). Remodelirovanie serdtsa i fizicheskaya rabotosposobnost' sportstmenov [Cardiac remodeling and athletes efficiency]. *Meditsina v Kuzbasse*, 11(2), 14-17. [in Russian].
- [9] Sharykin, A. S., Badtseva, V. A., Trunina, I. I., & Osmanov, I. M. (2019). Fibroz miokarda – novyi komponent remodelirovaniya serdtsa u sportstmenov? [Myocardial fibrosis – a new component of heart remodeling in athletes?]. *Kardiologiya i profilaktika*, 18(6), 126-135. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-126-135> [in Russian].
- [10] Cacciapuoti, F. (2011). Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *Journal of the American Society of Hypertension*, 5(6), 449-455. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.08.006>
- [11] Camici, P. G., Olivetto, I., & Rimoldi, O. E. (2012). The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(4), 857-864. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.028>
- [12] Carbone, A., & D'Andrea, A. (2017). Cardiac dysfunction and athlete's heart: new insights into pathophysiology and treatment. *E-Journal of Cardiology Practice*, 14(36), 23-27.
- [13] Cocker, M. S., Strohm, O., Smith, D. J., Butler, C., Belenkie, I., Meeuwisse, W., & Friedrich, M. G. (2008). Abstract 4194: Increased Incidence of Myocardial Fibrosis with Reduced Cardiac Function in Elite High-Endurance Athletes: A Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Study. *Circulation*, 118(Suppl. 18), Article S\_840.
- [14] Eijssvogels, T., Oxborough, D. L., O'Hanlon, R., Sharma, S., Prasad, S., Whyte, G., George, K. P., & Wilson, M. G. (2017). Global and regional cardiac function in lifelong endurance athletes with and without myocardial fibrosis. *European Journal of Sport Science*, 17(10), 1297-1303. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1373864>
- [15] Elliott, A. D., Mahajan, R., Linz, D., Stokes, M., Verdicchio, C. V., Middeldorp, M. E., La Gerche, A., Lau, D. H., & Sanders, P. (2018). Atrial remodeling and ectopic burden in recreational athletes: Implications for risk of atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*, 41(6), 843-848. <https://doi.org/10.1002/clc.22967>
- [16] Emery, M. S., & Kovacs, R. J. (2018). Sudden Cardiac Death in Athletes. *JACC: Heart Failure*, 6(1), 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.07.014>
- [17] Frey, N., Katus, H. A., Olson, E. N., & Hill, J. A. (2004). Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*, 109(13), 1580-1589. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000.120390.68287.BB>
- [18] La Gerche, A., Burns, A. T., Mooney, D. J., Inder, W. J., Taylor, A. J., Bogaert, J., Macisaac, A. I., Heidbüchel, H., & Prior, D. L. (2012). Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *European Heart Journal*, 33(8), 998-1006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr397>
- [19] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- [20] Lazzeroni, D., Rimoldi, O., & Camici, P. G. (2016). From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circulation Journal*, 80(3), 555-564. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0062>
- [21] Limongelli, G., Rea, A., Masarone, D., Frantalanci, M. P., Anastasakis, A., Calabro', R., Giovanna, R. M., Bossone, E., Elliott, P. M., & Pacileo, G. (2015). Right ventricular cardiomyopathies: a multidisciplinary approach to diagnosis. *Echocardiography*, 32(Suppl. 1), S75-S94. <https://doi.org/10.1111/echo.12399>
- [22] Lippi, G., Cervellini, G., Banfi, G., & Plebani, M. (2011). Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochemia Medica*, 21(1), 55-62. <https://doi.org/10.11613/bm.2011.012>
- [23] Lovic, D., Erdine, S., & Catakoglu, A. B. (2014). How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardioloji Dergisi*, 14(4), 389-395. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5115>
- [24] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [25] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [26] Richardson, A. J., Leckie, T., Watkins, E. R., Fitzpatrick, D., Galloy, R., Grimaldi, R., & Baker, P. (2018). Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 21(9), 880-884. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.02.005>
- [27] Trivax, J. E., & McCullough, P. A. (2012). Phidippides Cardiomyopathy: A Review and Case Illustration. *Clinical Cardiology*, 35(2), 69-73. <https://doi.org/10.1002/clc.20994>
- [28] Wilson, M. G., Drezner, J. A., & Sharma, S. (Eds.). (2016). *IOC Manual of Sports Cardiology*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119046899>
- [29] Żebrowska, A., Waśkiewicz, Z., Nikolaidis, P. T., Mikołajczyk, R., Kawecki, D., Rosemann, T., & Knechtle, B. (2019). Acute Responses of Novel Cardiac Biomarkers to a 24-h Ultra-Marathon. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), Article 57. <https://doi.org/10.3390/jcm8010057>

## Assessment of the nervous system state in low birth weight children taking into account the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism

T. Ye. Shumna<sup>\*A,E,F</sup>, T. O. Levchuk-Vorontsova<sup>B,C,D</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

### Key words:

alleles, genotypes, polyunsaturated fatty acids, preterm birth, children.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 652-663

\*E-mail: [tshumnaya72@gmail.com](mailto:tshumnaya72@gmail.com)

**Aim.** To assess the neurological status and index of neuropsychological development in low birth weight children taking into account the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism.

**Materials and methods.** To study the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism, 170 children were examined. The children were divided into 3 groups depending on their birth weight: group I included 53 children (birth weight was 1500–1999 g, gestation period – 33.0 [32.0; 35.0] weeks), group II included 77 children (birth weight – 2000–2499 g, gestation period – 35.0 [34.0; 36.0] weeks), group III was composed of 40 children as a control (birth weight – more than 2500 g, gestation period – 38.0 [36.0; 39.0] weeks). The genotyping was carried out using a polymerase chain reaction method.

**Results.** The C allele and the C/T genotype frequencies of the FADS2 rs174583 gene polymorphism in the children matched those in North-Western Europe. Seizures in the past medical history due to the nervous system disorders were most commonly occurred in children with the TT genotype (16.45 %,  $P < 0.05$ ), while patients with the CC genotype had seizures in only 5.6 % of cases. Children with a birth weight of 1500–1999 g carrying the C/T heterozygous genotype and the T/T homozygous genotype of the FADS2 (rs174583) gene polymorphism had a lower total Apgar score than children with a birth weight of more than 2000 g ( $P < 0.05$ ). The coefficient of psychomotor development was the lowest in children with birth weight of 1500–1999 g and the minor homozygous T/T genotype of the FADS2 (rs174583) gene polymorphism, at 83.0 (75.0; 83.0), which corresponded to a weak normal level of the neuropsychiatric development, while the highest index of psychomotor development (116.0 (112.0; 141.0)) and a normal high level of neuropsychiatric development were significantly registered in children with birth weight of 2500 g and the major homozygous C/C genotype.

**Conclusions.** It is possible that the predominance of the homozygous C/C genotype and the heterozygous C/T genotype fulfils a protective function in order to reduce the negative effects of preterm birth on the nervous system.

### Ключові слова:

алельні гени, генотипи, поліненасичені жирні кислоти, передчасні пологи, діти.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 652-663

## Оцінювання стану нервової системи дітей, які народжені з низькою масою тіла, враховуючи поліморфізм С/Т гена FADS2 (rs174583)

Т. Є. Шумна, Т. О. Левчук-Воронцова

**Мета роботи** – оцінити неврологічний стан та індекс нервово-психічного розвитку дітей, які народжені з низькою масою тіла, враховуючи поліморфізм С/Т гена FADS2 (rs174583).

**Матеріали та методи.** Для вивчення поліморфізму С/Т гена FADS2 (rs174583) обстежили 170 дітей, яких поділили на 3 групи залежно від ваги під час народження: I група – 53 дитини із вагою під час народження 1500–1999 г, строком гестації – 33,0 [32,0; 35,0] тижня; II група – 77 дітей із вагою під час народження 2000–2499 г, строком гестації 35,0 [34,0; 36,0] тижня; III група (контролю) – 40 дітей із вагою під час народження понад 2500 г, строком гестації – 38,0 [36,0; 39,0] тижня. Генотипування здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати.** Частота виявлення алеля С поліморфізмом С/Т гена FADS2 (rs174583) відповідає показникам південно-західної Європи. Ураження нервової системи, як-от судоми, частіше реєстрували в дітей із генотипом ТТ (16,45 %,  $p < 0,05$ ), а в пацієнтів із генотипом СС судоми визначали в 5,6 % випадків. Діти з масою тіла під час народження 1500–1999 г (гетерозиготи та гомозиготи за алелем ТТ) мали вірогідно меншу суму балів за шкалою Апгар, ніж діти з вагою понад 2000 г ( $p < 0,05$ ). Найнижчий коефіцієнт психомоторного розвитку визначили в дітей із масою тіла під час народження 1500–1999 г і мінорним гомозиготним генотипом ТТ поліморфізму С/Т гена FADS2 – 83,0 (75,0; 83,0); найвищий показник психомоторного розвитку (116,0 (112,0; 141,0)) частіше реєстрували в дітей із масою тіла під час народження понад 2500 г і генотипом СС.

**Висновки.** Імовірно, переважання домінантного генотипу СС і гетерозиготного генотипу СТ відіграє протекторну функцію для зменшення негативного впливу з боку нервової системи, що пов'язаний із передчасним народженням.

## Оценка состояния нервной системы детей с низкой массой тела при рождении, учитывающая полиморфизм С/Т гена FADS2 (RS174583)

Т. Е. Шумная, Т. О. Левчук-Воронцова

**Цель работы** – оценить неврологическое состояние и индекс нервно-психического развития детей, родившихся с низкой массой тела, учитывающая полиморфизм С/Т гена FADS2 (RS174583).

**Материалы и методы.** Для изучения полиморфизма С/Т гена FADS2 (rs174583) обследовали 170 детей. Детей поделили на 3 группы в зависимости от веса при рождении: I группа – 53 ребенка с весом при рождении 1500–1999 г, сроком

гестации 33,0 [32,0; 35,0] недели; II группа – 77 детей с весом при рождении 2000–2499 г, сроком гестации 35,0 [34,0; 36,0] недели; III группа (контроля) – 40 детей с весом при рождении больше 2500 г и сроком гестации 38,0 [36,0; 39,0] недели. Генотипирование провели методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Частота обнаружения аллеля С полиморфизма С/Т гена FADS2 (rs174583) приближалась к показателям северо-западной Европы. Поражение нервной системы в виде судорог чаще всего регистрировали у детей с генотипом ТТ (16,45 %,  $p < 0,05$ ), а у пациентов с генотипом СС судороги отмечены только в 5,6 % случаев. Дети с весом при рождении 1500–1999 г (и гетерозиготы, и гомозиготы по аллелю Т) имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар, чем дети с весом более 2000 г ( $p < 0,05$ ). Индекс психомоторного развития самый низкий у детей с массой тела при рождении 1500–1999 г с минорным гомозиготным генотипом гена FADS2 (rs174583), составляя 83,0 (75,0; 83,0); самый высокий показатель индекса психомоторного развития (116,0 (112,0; 141,0)) достоверно чаще регистрировали у детей с генотипом СС и массой тела при рождении более 2500 г.

**Выводы.** Вероятно, преобладание доминантного генотипа СС и гетерозиготного генотипа СТ имеет протекторную функцию для защиты нервной системы от негативного влияния, связанного с преждевременным рождением.

**Ключевые слова:** аллельные гены, генотипы, полиненасыщенные жирные кислоты, преждевременные роды, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 652-663

Nowadays, all over the world, regardless of the level of economic development of the states, there has been observed a steady tendency of the frequency increase of premature births and birth of babies with low birth weight [1–5]. Thus every tenth child is born prematurely, and according to some estimations, it makes about 15 million children annually, more than 1 million of which dies due to complications associated with premature birth [5].

The global indicator of premature birth cases ranges from 5 % to 18 %. On average, 11.8 % of births occur prematurely in low-income countries than in middle and high incomes countries where this figure is more than 9 % (9.4 % and 9.3 % respectively). Over 60 % of premature births occur in Africa and Asia. Premature birth is a global case for countries such as India, China, Nigeria, Pakistan, the USA, the Philippines, the Democratic Republic of the Congo, and Brazil. Unlike the above in the following 11 countries, the lowest frequency of premature birth is registered: Belarus, Ecuador, Latvia, Finland, Croatia, Samoa, Lithuania, Estonia, Antigua/Barbuda, Japan and Sweden [3–5].

In addition to the significant effect of premature births on mortality rates, in some cases, their after-effects can be observed throughout the child's future life, resulting in disturbances in the development and functioning of the nervous system due to an increased risk of cerebral palsy, learning disability, visual impairment, and affecting physical health in the long run due to the increased risk of non-infectious diseases [3,4,6–8]. All this falls most heavily on families, society and health care system [3,4]. Therefore, the maximum recovery and preservation of the health of prematurely born children is an urgent need of society.

In this regard, in May 2018, the 13th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids "Arachidonic and Docosahexaenoic Acids in Infant Development" was held in the United States discussing the effects of polyunsaturated fatty acids on the health and development of children, including those born prematurely [6–8]. It is known that fatty acids play an important role in development both in the prenatal period and in the postnatal period. The balance of n-3 or n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids can increase or weaken the effects of hypoxia, inflammation, infection, thrombosis and oxidative damage to key organs (lungs, brain and retina). Besides, n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids are necessary for the normal structure and functions of central nervous system and development of sensory organs. These lipids generate eicosanoids that are modulators of oxidative damage, as well as poten-

tial protectors of retina, cerebral cortex, pulmonary and vascular endothelium [10–25].

Provision of the body with active long chain polyunsaturated fatty acids depends not only on the intake of their precursors or directly the acids with food, but also on the activity of endogenous desaturase, which is genetically determined [22–25].

Fatty acid desaturase refers to enzymes that catalyze the conversion of a single bond between carbon atoms of fatty acid (C-C) into double bond (C=C). The resulting double bonds are called unsaturated bonds, and the enzymatic reactions are desaturation reactions. Polymorphisms in the fatty acid desaturase genes determine the effectiveness of the endogenous metabolism of polyunsaturated fatty acids [26,27].

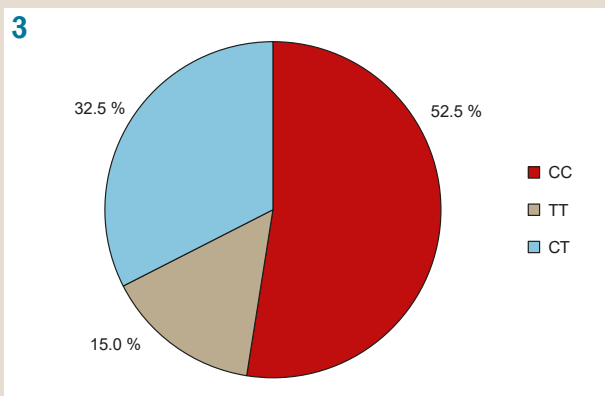
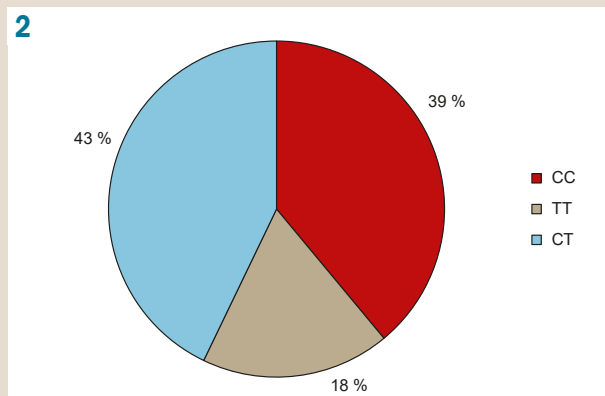
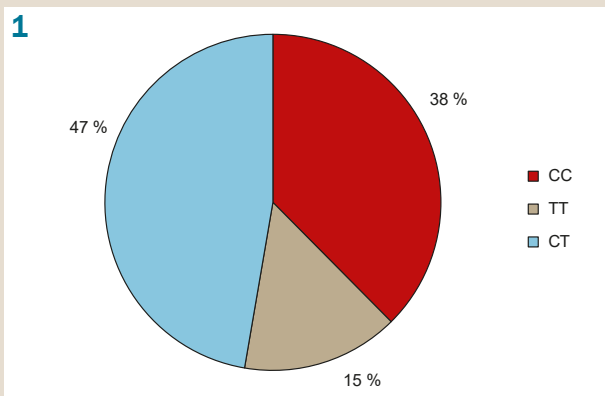
Certain polymorphisms of the FADS2 gene are associated with a decrease in the incidence of bronchial asthma, atopic dermatitis, as well as possible disorders of the cognitive function [8–10]. For example, minor alleles of the FADS2 gene were associated with lower production of polyunsaturated fatty acids [27–29]. The identification of such gene variants that may modulate lipid levels is important for our understanding of the characteristics and development abnormalities in children.

## Aim

Assess the neurological status and index of neuropsychological development of children with low birth weight taking into account the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583).

## Materials and methods

To study the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583), 170 children were examined. The children were divided into 3 groups depending on their weight at birth: group I included 53 children (weight at birth was 1500–1999, gestation period 33.0 [32.0; 35.0] weeks), group II – 77 children (weight at birth 2000–2499 g, gestation period 35.0 [34.0; 36.0] weeks), group III – 40 children constituting a control group (weight at birth more than 2500 g, gestation period 38.0 [36.0; 39.0] weeks). At birth, all children were evaluated on the Apgar scale, and their neurological status was evaluated immediately after birth on ten neurological signs of the Dubovich scale, each of which was scored from 0 to 2 or from 0 to 5. Subsequently, neuropsychic development was determined in the examined children after reaching the adjusted age of 12 months, using the Griffiths-GES development scale with an



**Fig. 1.** Distribution of genotypes of the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) among children of the Group I.

\*: significant difference between the groups,  $P < 0.05$ .

**Fig. 2.** Distribution of genotypes of the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) among children of the Group II.

\*: significant difference between the groups,  $P < 0.05$ .

**Fig. 3.** Distribution of genotypes of the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) among children of the Group III.

\*: significant difference between the groups,  $P < 0.05$ .

integrated evaluation of neuropsychic development (quotient development) and the determination of its QD coefficient. All indicators were analyzed taking into account the distribution of the diagnosed genotypes of C/T polymorphism of the FADS2 gene (rs1745683) in the examined children.

The genotyping was carried out by polymerase chain reaction method in accordance with the instruction (Applied Biosystems, USA) using samples of total DNA recovered from whole venous blood with the “SNP-Screen” reagent kit (Syntol manufacturer) on the amplificator CFX96TM Real-Time PCR Detection Systems (Bio-Rad laboratories, Inc., USA). This research was carried out in the Division for Molecular Genetic Research of the Educational Medical Laboratory Center, Zaporizhzhia State Medical University. The work is carried out within the framework of the scientific research of the Department of Children’s Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University.

The obtained results of the frequencies distribution of alleles and genotypes of the gene under research were used to analyze the genetic structure of the population according to the Hardy-Weinberg principle. To compare the frequencies of alleles and genotypes in different groups, the non-parametric statistical method “2x2 Table”, the Chi-square ( $df = 1$ ) was used. Also, the odds ratio (OR) was calculated using a four-fold table with a confidence interval calculation (CI) using the Woolf’s method. The indicators of the gestational age are represented by median and interquartile intervals. To process the results of the research, the non-parametric statistics methods of the licensed software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J), were used.

## Results

The performed molecular and genetic research of the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) has shown that the allele C detection rate was 63.59 % and the T allele detection rate was 36.47 %,  $P < 0.05$ . The homozygous genotype TT was found in 16.47 % of the examined children and was significantly less common than the homozygous genotype CC ( $P < 0.05$ ) and the heterozygous genotype CT ( $P < 0.05$ ). The dominant CC genotype and the CT heterozygous genotype were found among examined children with approximately the same frequency, 43.53 % and 40.00 %, respectively, no significant differences between the frequencies of genotypes detection were defined.

Among children of the Group I, the homozygous genotype TT was found only in 15.09 %, that was significantly less than the CC genotype ( $P < 0.05$ ) and the genotype CT ( $P < 0.05$ ). The homozygous CC genotype was found at 37.47 %, the heterozygous genotype at 47.17 %; no significant difference was detected in the frequency of occurrence of these genotypes (Fig. 1).

The homozygous genotype TT among children of the Group II was found in 18.18 %.

The genotype CC and CT was found in 38.96 % and 42.86 %; the frequency of these genotypes occurrence was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in comparison with the minor TT genotype (Fig. 2).

Among the children of the Group III, the genotype CC was found in 52.5 % of children, CT – 32.5 %, TT – 15.0 %. The significant difference between the frequency of occurrence was found only for the genotypes of CC and TT,  $P < 0.05$  (Fig. 3).



Next we investigated the frequency of allele occurrence in each group.

Among the children of the Group I, allele C was found in 61.3 %, allele T – 38.7 %, ( $P < 0.05$ ). In children of the Group II the allele C was detected in 60.4 %, allele T – 39.4 %, ( $P < 0.05$ ). Among children of the Group III, the allele C was found in 68.8 %, allele T – 31.3 %, ( $P < 0.05$ ). These data are shown in Fig. 4.

According to the Tables 1 and 2, the following conclusions can be drawn: none of the alleles of polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) (TT, CT, and CC) revealed a deviation from the Hardy-Weinberg principle both among children of the Group I ( $\chi^2 = 2.33$ , OR (TT) = 1.01; OR (CT) = 1.85 and OR (CC) = 0.55, respectively,  $P > 0.05$ ), and among children of the Group II ( $\chi^2 = 1.98$ , OR (TT) = 1.26; OR (CT) = 1.56 and OR (CC) = 0.58 respectively,  $P > 0.05$ ) compared to the control group.

The state of the nervous system of the examined children, depending on their genotypes, is presented in the Fig. 5, 6, 7. According to a neurologist's opinion, perinatal lesions of the central nervous system (CNS) with syndromes of excitation or inhibition were recorded in most children.

Then, following the purpose of our study, we assessed the neurological status of children with low birth weight taking into account the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583).

In our study we have also analyzed the incidence of convulsive syndrome in children during the neonatal period. It was found that among children with the CC genotype, seizures were recorded in only 5.6 % of the examined ones, significantly less than in patients with the TT genotype (16.45 %,  $P < 0.05$ ). Children with CT genotype had seizures in their medical history in 11.41 % of cases, with no significant difference with those examined with CC and TT genotypes.

In the course of the research, we compared the obtained results of the distribution of the genotypes and alleles of the polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) with indices in the global and European populations. In general, the genotype CC was found in 44.7 % in the world population, 41.7 % – in the European population, 43.5 % – in our research; the heterozygous genotype CT was revealed as follows: 36.9 %, 43.9 % and 43.5 % and the recessive genotype TT – 18.4 %, 14.5 % and 16.6 %, respectively. However, the distribution of genotypes and alleles of the polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) in different parts of the world is heterogeneous. Based on the data presented in the Fig. 9 and 10, it can be concluded that allele C was more common in South Asia (84.7 %) and Africa (75.8 %) and less common in America and East Asia. The allele T was most often found among the inhabitants of America and East Asia. The homozygous dominant genotype (CC) was most commonly found among the inhabitants of South Asia (76.6 %) and Africa (57.8 %). The lowest frequency of occurrence of the homozygous genotype (TT) was detected among African residents and was only 6.2 %. In the South Asian population surveyed, the recessive homozygous and heterozygous genotype was found to be approximately of the same frequency, 25 % and 26 % respectively (Fig. 10) [30].

The CC and CT genotypes dominated in the inhabitants of those countries where the highest percentage of premature births and the birth of low-weight children was observed.

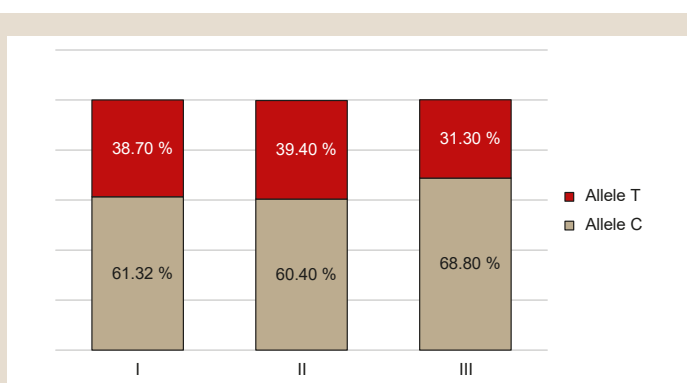


Fig. 4. Frequency of occurrence the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583).

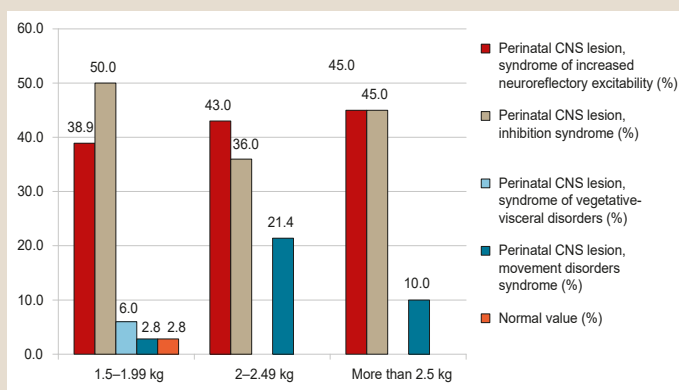


Fig. 5. State of the nervous system in children with CT genotype.

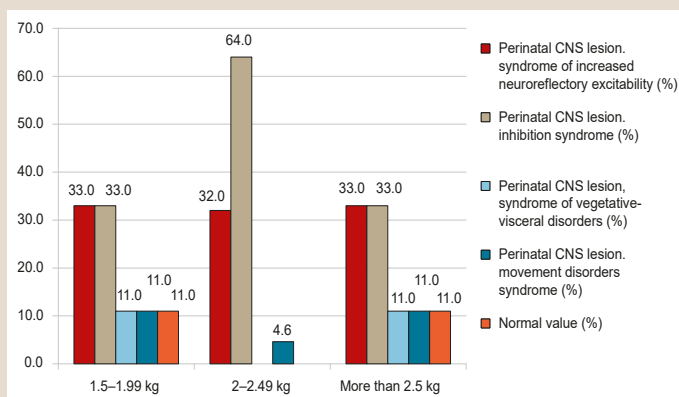


Fig. 6. State of the nervous system in children with CC genotype.

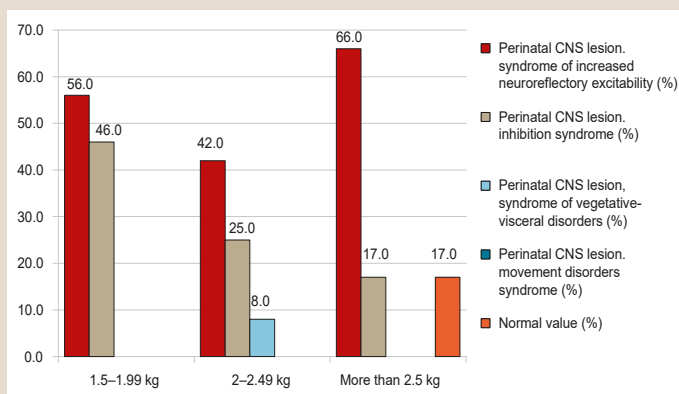


Fig. 7. State of the nervous system in children with TT genotype.

**Table 1.** General model for inheriting the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) in children of the Group I and the control group

| Genotype | Case   | Control | $\chi^2$ | p    | OR    |           |
|----------|--------|---------|----------|------|-------|-----------|
|          | n = 53 | n = 40  |          |      | value | 95 % CI   |
| C/C      | 0.377  | 0.525   | 2.33     | 0.31 | 0.55  | 0.24–1.26 |
| C/T      | 0.472  | 0.325   |          |      | 1.85  | 0.79–4.35 |
| T/T      | 0.151  | 0.150   |          |      | 1.01  | 0.32–3.18 |

**Table 2.** General model for inheriting the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) in children of the Group II and the control group

| Genotype | Case   | Control | $\chi^2$ | p    | OR    |           |
|----------|--------|---------|----------|------|-------|-----------|
|          | n = 77 | n = 40  |          |      | value | 95 % CI   |
| C/C      | 0.390  | 0.525   | 1.98     | 0.37 | 0.58  | 0.27–1.25 |
| C/T      | 0.429  | 0.325   |          |      | 1.56  | 0.70–3.47 |
| T/T      | 0.182  | 0.150   |          |      | 1.26  | 0.44–3.57 |

**Table 3.** Total points on the Apgar scale in the 1st and in the 5th minute in children, depending on their genotype of C/T polymorphism of the FADS2 gene (rs1745683)

| Genotypes | Group I  | Group II        | Group III         | Group I  | Group II              | Group III          |
|-----------|--|-----------------|-------------------|--|-----------------------|--------------------|
|           | Apgar scale evaluation in the 1 <sup>st</sup> minute |                 |                   | Apgar scale evaluation in the 5 <sup>th</sup> minute |                       |                    |
| CC        | 7.0 (6.0; 7.0)                                       | 7.0 (6.0; 8.0)  | 8.0 (7.0; 9.0)    | 7.0 (7.0; 8.0)                                       | 8.0 (7.0; 8.0)        | 9.0 (7.0; 9.0)     |
| CT        | 6.0 (5.0; 7.0)*, **                                  | 7.0 (7.0; 8.0)* | 7.5 (6.0; 8.0) ** | 7.0 (7.0; 7.5)***, ^                                 | 8.0 (7.0; 8.0)***, ^^ | 8.0 (8.0; 9.0) ^^^ |
| TT        | 5.0 (5.0; 6.0)                                       | 7.0 (7.0; 7.0)  | 7.0 (7.0; 7.5)    | 6.0 (6.0; 7.0)#                                      | 8.0 (7.0; 8.0)#       | 7.5 (7.0; 8.5)     |

\*: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 1st minute for children of groups I and II with the C/T genotype; \*\*: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 1st minute for children of groups I and III with the C/T genotype; \*\*\*: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 5th minute for children of groups I and II with the C/T genotype; ^: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 5th minute for children 1 and 3 minutes with the C/T genotype; ^^: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 5th minute for children of groups II and III with the C/T genotype; #: P < 0.05 significant difference between the total points on the Apgar scale in the 5th minute for children of groups I and II with the T/T genotype.

**Table 4.** Total points of neurological signs in children with the genotype C/C of the FADS2 gene (rs1745683)

| Groups | Neurological symptoms |                |                |                |                |                |                 |                |                |                     |
|--------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------|
|        | 1                     | 2              | 3              | 4              | 5              | 6              | 7               | 8              | 9              | 10                  |
| I      | 1.0 (1.0; 3.0)        | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0)* | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0) | 1.0 (1.0; 3.0)**, ^ |
| II     | 3.0 (1.0; 3.0)        | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0)* | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0)**    |
| III    | 3.0 (2.5; 3.0)        | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0)  | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0) | 3.0 (2.5; 3.0)^     |

Coding of neurological symptoms in the Table:

1: "Posture"; 2: "Square window"; 3: "Flexion of the foot"; 4: "Hand response"; 5: "Foot response"; 6: "Popliteal angle"; 7: "Pulling the child's heel to the ear"; 8: "Symptom of oblique movement"; 9: "Delay of head movement from body movement"; 10: "Abdominal suspension of the newborn".

\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and II with the C/C genotype on the basis of "pulling the child's heel to the ear"; \*\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and II with the C/C genotype on the basis of "abdominal suspension of the newborn"; ^: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and III with the CC genotype on the basis of "abdominal suspension of a newborn".

But data obtained in relation to America was controversial. Thus in America the premature births make up about 9 % and this indicator is high. However, homozygous recessive genotype TT (40.9 %) and heterozygous genotype CT (40.6 %) are more common among Americans against 18.4 % of CC genotype. According to reported data, among African, African-American, African-Caribbean women, there is a greater risk of premature birth than among women of the white race. This can partly explain such a large percentage of premature birth of children [2,30]. It is also conceivable that the emergence of new reproductive technologies also contributes to the increase of this indicator.

The evaluation results of the examined children on the Apgar scale depending on the genotype of the C/T polymorphism of the FADS2 gene (rs1745683) are presented in the Table 3. Thus, it was found that the number of points on the Apgar scale for both in the 1st and in the 5th minute in children of group I with C/T genotype is significantly lower than in children of groups II and III (P < 0.05). In addition, children of group II with the C/T genotype had significantly

lower total points on the Apgar scale in the 5th minute than children of group III. In children of group I with the T/T genotype, the total points on the Apgar scale in the 5th minute was significantly less than in children of group II with the same genotype. There were no significant differences in the total points on the Apgar scale in children of all three groups with the C/C genotype.

Since there are no special scales for evaluating the state of the nervous system in premature babies, we took 10 neurological signs of the Dubovich scale. The data are presented in the Tables 4–6. A significant difference in the total points was revealed in children of groups I and II with the C/C genotype according to the neurological symptoms "pulling the child's heel to the ear" and "abdominal suspension of the newborn". Also, children of group I had significantly lower total points than children of group III on the basis of "abdominal suspension of a newborn".

Among heterozygous C/T carriers of the FADS2 gene (rs1745683), children of group I had a significantly low number of points in comparison to children of group III

**Table 5.** Total points of neurological signs in children with the genotype C/T of the FADS2 gene (rs1745683)

| Groups | Neurological symptoms |                  |                |                |                |                |                |                |                |                |
|--------|-----------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|        | 1                     | 2                | 3              | 4              | 5              | 6              | 7              | 8              | 9              | 10             |
| I      | 1.0 (0; 3.0)*         | 1.0 (0; 3.0)**   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   | 1.0 (0; 3.0)   |
| II     | 2.0 (1.0; 3.0)        | 2.0 (1.0; 3.0)   | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) | 2.0 (1.0; 3.0) |
| III    | 3.0 (1.0; 3.0)*       | 3.0 (1.0; 3.0)** | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) | 3.0 (1.0; 3.0) |

Coding of neurological symptoms in the Table:

1: "Posture"; 2: "Square window"; 3: "Flexion of the foot"; 4: "Hand response"; 5: "Foot response"; 6: "Popliteal angle"; 7: "Pulling the child's heel to the ear"; 8: "Symptom of oblique movement"; 9: "Delay of head movement from body movement"; 10: "Abdominal suspension of the newborn".

\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and III with the C/T genotype according to the "posture" attribute; \*\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and III with the C/T genotype according to the "square window".

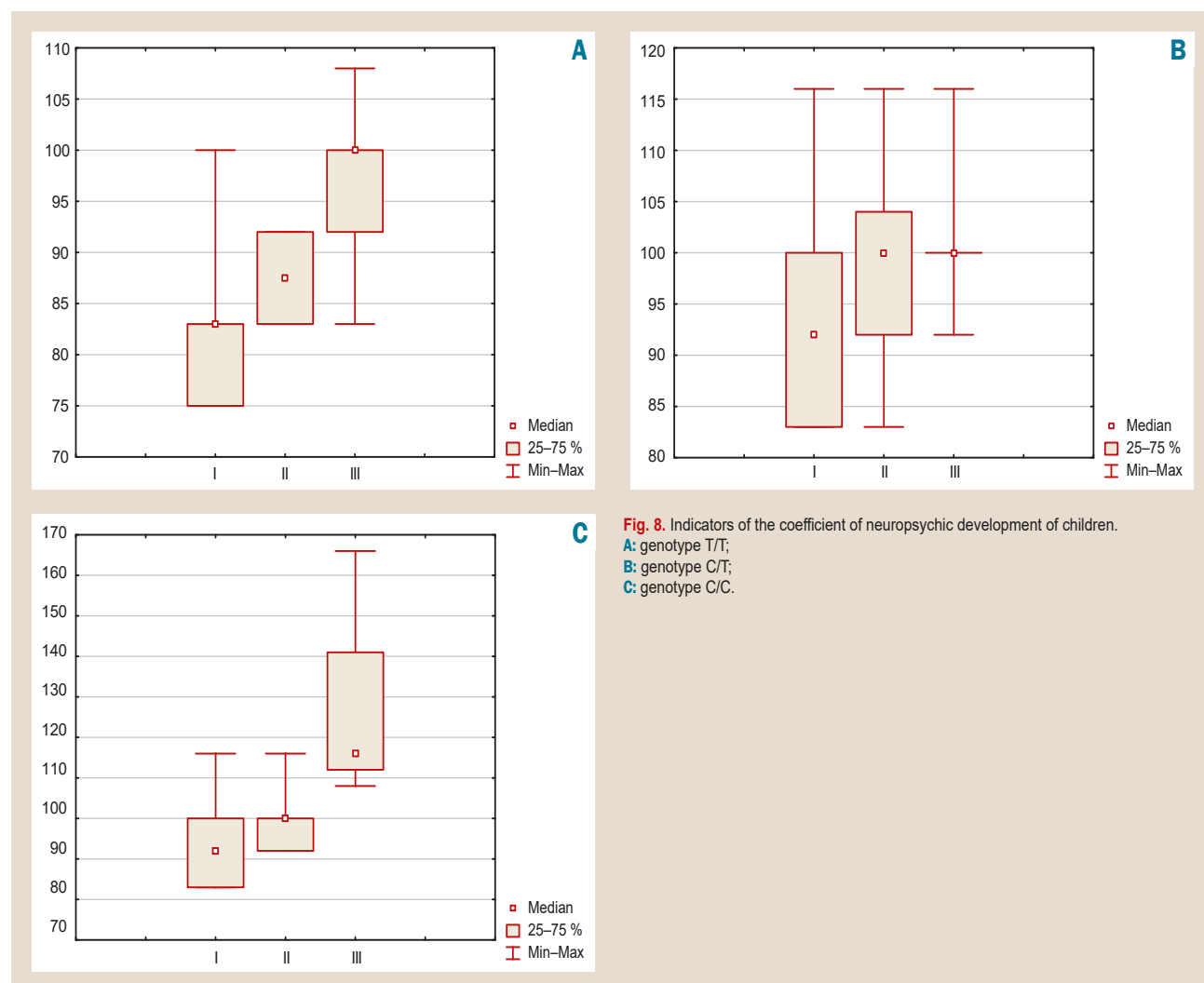
**Table 6.** Total points of neurological signs in children with the T/T genotype of the FADS2 gene (rs1745683)

| Groups | Neurological symptoms |                |                             |                |                |                              |                             |                |                |                               |
|--------|-----------------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|
|        | 1                     | 2              | 3                           | 4              | 5              | 6                            | 7                           | 8              | 9              | 10                            |
| I      | 1.5 (0.5; 2.5)        | 1.5 (0.5; 2.5) | 1.5 (0.5; 2.5) <sup>Δ</sup> | 1.5 (0.5; 2.5) | 1.5 (0.5; 2.5) | 1.5 (0.5; 2.5) <sup>ΔΔ</sup> | 1.5 (0.5; 2.5) <sup>*</sup> | 1.5 (0.5; 2.5) | 1.5 (0.5; 2.5) | 1.5 (0.5; 2.5) <sup>**</sup>  |
| II     | 2.5 (1.0; 3.0)        | 2.5 (1.0; 3.0) | 2.5 (1.0; 3.0)              | 2.5 (1.0; 3.0) | 2.5 (1.0; 3.0) | 2.5 (1.0; 3.0)               | 2.5 (1.0; 3.0) <sup>*</sup> | 2.5 (1.0; 3.0) | 2.5 (1.0; 3.0) | 2.5 (1.0; 3.0) <sup>**#</sup> |
| III    | 3.0 (3.0; 3.0)        | 3.0 (3.0; 3.0) | 3.0 (3.0; 3.0) <sup>Δ</sup> | 3.0 (3.0; 3.0) | 3.0 (3.0; 3.0) | 3.0 (3.0; 3.0) <sup>ΔΔ</sup> | 3.0 (3.0; 3.0)              | 3.0 (3.0; 3.0) | 3.0 (3.0; 3.0) | 3.0 (3.0; 3.0) <sup>#</sup>   |

Coding of neurological symptoms in the Table:

1: "Posture"; 2: "Square window"; 3: "Flexion of the foot"; 4: "Hand response"; 5: "Foot response"; 6: "Popliteal angle"; 7: "Pulling the child's heel to the ear"; 8: "Symptom of oblique movement"; 9: "Delay of head movement from body movement"; 10: "Abdominal suspension of the newborn".

\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and II with the T/T genotype on the basis of "pulling the child's heel to the ear"; \*\*: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and II with the T/T genotype on the basis of "abdominal suspension of the newborn"; <sup>Δ</sup>: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and III with the T/T genotype on the basis of "flexion of the foot"; <sup>ΔΔ</sup>: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups I and III with the T/T genotype according to the "popliteal angle"; <sup>#</sup>: P < 0.05 significant difference between the total points in children of groups II and III with the T/T genotype on the basis of "abdominal suspension of the newborn".



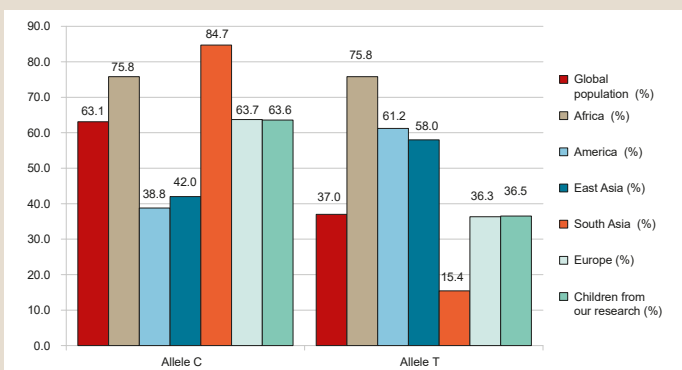


Fig. 9. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of the alleles of the polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) in the world population.

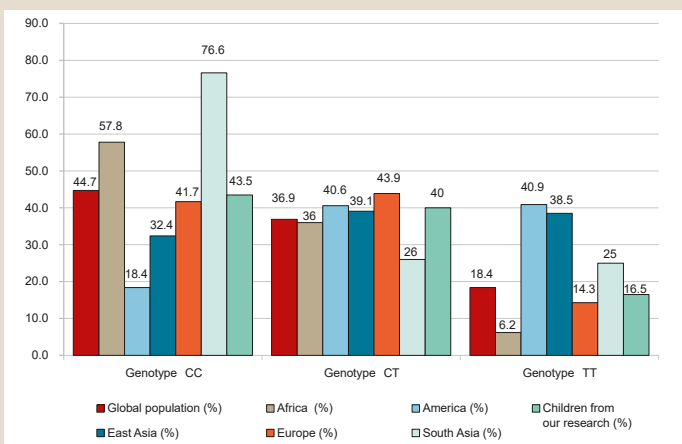


Fig. 10. Comparative characteristic of the frequency of occurrence of the genotypes CC, CT, TT polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) in the world population.

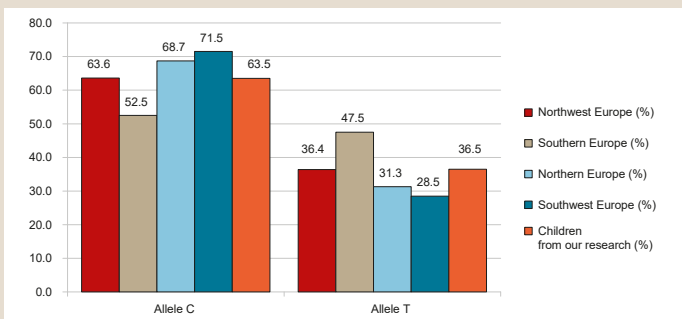


Fig. 11. Distribution of the of the alleles of the polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) in the European population.

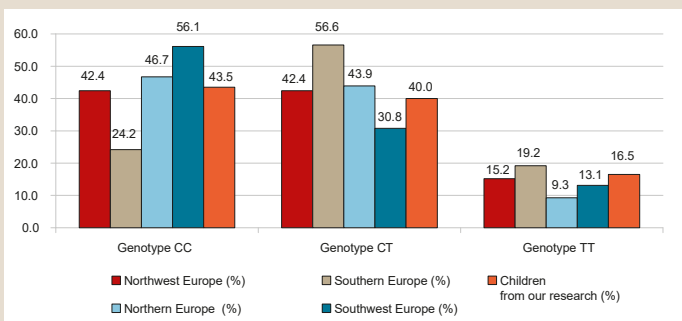


Fig. 12. Comparison of detection frequency of the genotypes of polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) in the European population and the researched group.

according to the neurological symptoms of “posture” and “square window”.

Among children with the T/T homozygous genotype, a significant difference between the total points in children of groups I and II was recorded according to neurological symptoms: “pulling the child’s heel to the ear”, “abdominal suspension of the newborn”; in children of groups I and III – “flexion of the foot”, “popliteal angle”; in children of groups II and III – “abdominal suspension of the newborn”.

Subsequently, in children aged 12 months, an evaluation of psychomotor development was carried out with the determination of the QD index or the coefficient of neuropsychic development. In homozygotes for allele C, we obtained the following average QD indicators: in group I – 92.0 (83.0; 100.0), which corresponded to the average normal level; in group II – 100.0 (92.0; 100.0), as the average normal level; in group III – 116.0 (112.0; 141.0) or a normal high level. A significant difference in the index of neuropsychological development was revealed between all groups. Among heterozygotes, the average QD in the group I under examination was 92.0 (83.0; 100.0), in the group II – 100.0 (92.0; 104.0), in the group III – 100.0 (100.0; 100.0), with a statistical difference of  $p < 0.05$  between groups I and III, but nevertheless within the average normal values of the neuropsychic development of children. In homozygotes for T allele, indicators of the index of neuropsychic development in children from group I were significantly lower than in children from group III. So, in the first group of observation, the development coefficient QD was 83.0 (75.0; 83.0), in the second group – 87.50 (83.0; 92.0) and these indicators corresponded to a weak normal level of neuropsychic development of children, and in group III – 100.0 (92.0; 100.0), which is within the average normal level of neuropsychic development (Fig. 8).

In our study, we have determined that children with a birth weight of 1500–1999 g and 2000–2499 g with minor homozygous T/T genotypes had lower rates of neuropsychological development, which indicated a weak normal level of their neuropsychic development compared with children in whom a major homozygous C/C or heterozygous C T genotype of polymorphism of the FADS2 gene (rs174583) with an average normal level of neuropsychological development was detected, while a normal high level was recorded only in the patients with a homozygous type C/C and a birth weight of 2500 g.

It is possible that the predominance of the C/C dominant genotype and the C/T heterozygous genotype plays a protective function in order to reduce the negative effects on the nervous system associated with premature birth.

### Discussion

We have also compared the data we obtained and the distribution of genotypes in the world population: the frequency of occurrence of the genotype CC in the examined children is closer to the data of Europe, the frequency of occurrence of the genotype CT holds an intermediate position with respect to data from Europe, America and East Asia, the genotype TT – to the data from Europe and Africa. With regard to the distribution of alleles C and T, the results we obtained correspond to the frequency of occurrence of



the indicated polymorphism among European residents [31] (Fig. 9 and 10).

Further on we examined and analyzed more in detail the detection frequency of alleles and genotypes of the polymorphism of the gene FADS2 (rs174583) with the data of European populations. The results of our study, obtained by us, are closer to the distribution frequency of genotypes and alleles of the inhabitants of Northwest Europe (Fig. 11, 12).

Considering the hypothesis that there is a relationship between a certain genotype of FADS2 polymorphism and the metabolism of polyunsaturated fatty acids, which causes brain myelination, and, consequently, neuropsychic, psychomotor and cognitive development, we analyzed other scientific studies in this area.

Thus, according to the literature sources on this problem, Adam Ameur and colleagues studied SNP genotype data in 5652 individuals from five European populations (Sweden, Italy, Scotland, Croatia and the Netherlands), and subsequently a targeted re-study was conducted in 960 people. Scientists have proved that the determination of the minor genotype of FADS2 polymorphism (rs174583) is associated with a lower plasma content of long chain  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 fatty acids, and the major genotype FADS2 (rs174583) is associated with a higher content of polyunsaturated fatty acids. Also, when comparing these data with data on the distribution of FADS genotypes in other geographical regions and populations, it was concluded that the distribution of genotypes differs sharply between continents [32].

Thus, in African populations the minor haplotype is practically absent (1 % of chromosomes), whereas in Europe, West, South and East Asia, as well as in Oceania, it occurs with a frequency of 25–50 %. Among 126 Native Americans, the minor haplotype is 97 % of the chromosomes, that is, it occurs with a very low frequency among people of African descent, while in populations of European and Asian descent it is present with moderate or high frequency. FADS mixed haplotypes were found in 49 % of people of African descent. In general, a significant decrease in FADS heterozygosity is observed in populations of Africa and America. An inter-population extended homozygosity test, when the selected allele has achieved fixation in one population, but remains polymorphic in the human population as a whole, shows a distinct peak in the registration of the FADS homozygous genotype among the African population. Consequently, FADS is one of the five best candidate genes that were obtained during long-term positive selection in African populations and is interrelated with the metabolism of polyunsaturated fatty acids [32].

To date, according to B. D. Peters et al., it is also known that the characteristics of the metabolism of polyunsaturated fatty acids were due to genetic factors, including certain FADS2 genotypes, which affect the rate of cerebral myelination. At the same time, polyunsaturated fatty acids are involved in the development of the white matter of the human brain during both childhood and adulthood. This was proved by examining 207 healthy people (male 53 %) aged 9 to 86 years. According to the results of a genetic study of the polymorphism of the FADS2 gene (rs174583), 177 major allelic (C) carriers (88 SS homozygotes, 89 C/T heterozygotes) and 30 minor allelic (T) homozygotes were identified. Moreover, in all examined with the FADS2 minor genotype,

the development of white matter was slower, which was reflected in the functioning of the brain. Nevertheless, the IQ level for carriers of the major genotype was  $112 \pm 11$  versus  $113 \pm 12$  for carriers of the minor genotype [20].

At the same time, Nicolas W. Martin and colleagues also showed that when examining 1431 Australian teenage twins raising in 700 families, there was no significant relationship between cognitive functions with the determination of an IQ indicator, the presence of breastfeeding, and FADS2 gene polymorphism. However, adolescents who were C-allelic carriers of the rs174575 single nucleotide polymorphism and were breastfed showed an IQ level of 6.4–7.0 points higher than the same C-allelic carriers of the same name SNP of the FADS2 gene, but who were breast-fed [33].

But later on, M. Martinez and E. Vazquez showed in their study that there was a link between the accumulation of docosahexaenoic acid as a representative of polyunsaturated fatty acids and myelination of the brain, especially in the first year of life. In other words, insufficient synthesis of polyunsaturated fatty acids can affect the myelination of the brain and subsequently affect the cognitive development of children in the future. Thus, when receiving a daily dose of docosahexaenoic acid (DHA) from 200 mg to 600 mg from 18 months to 3 years, in children at normalization of DHA level in plasma and blood improvement in liver function was observed, evidenced by a decrease in liver enzymes to almost normal values, an increase muscle tone and motor development, improvement of social, visual, auditory contact of children with others; children began to follow the light source, walk, etc. At repeated magnetic resonance imaging (MRI) made after treatment, the normalization of myelination of the brain was observed. Moreover, these positive changes in MRI were positively correlated with the improvement of patients' motor skills [34].

Similarly, the data from Ricardo Uauy and Patricia Mena also prove that polyunsaturated fatty acids can partially offset the negative effects of preterm birth. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid (DHA) can mitigate the effects of hypoxia and oxidative brain damage, affecting the recovery and development of the nervous system. Thus, docosahexaenoic acid accounts for 40 % of polyunsaturated fatty acids of the brain and 60 % of polyunsaturated fatty acids of the retina, with 50 % of the plasma membrane of neurons also consisting of DHA [35].

These basic studies were also confirmed by the results of Emily W. Y. Tam's et al., who showed that higher levels of docosahexaenoic acid in the first weeks of life were associated with a decrease in the incidence of intracranial hemorrhage, with a faster rate of brain microstructures and a decrease in adverse effects of nervous system among premature babies. Thus, in 60 preterm infants, namely 33 children from the University of California San Francisco (UCSF) and 27 children from the University of British Columbia (UBC) at  $31.54 \pm 2.26$  weeks, the mean docosahexaenoic acid (DHA) level was 4.4 % (2.0–6.4 %), eicosapentaenoic acid (EPA) – 0.3 % (0.1–4.0 %), arachidonic acid (ARA) – 16.4 % (10.8–20.4 %), linoleic acid (LA) – 9.2 % (5.9–14.1 %). It was found that in the fifth minute after birth, the Apgar scale of 33 children with UCSF was 8 (7–8) points, and 27 children with UBC 8 (6–8) points. However, magnetic resonance imaging (MRI) has shown mild and severe intra-ventricular hemorrhage (IVH) in premature infants

from UCSF in 12 % and 18 % of cases, in patients from UBC in 19 % and 4 % of cases, respectively. In almost 6 weeks 44/60 (73 %) of surveyed children had already the average DHA level of 4.5 % (0.7–7.7 %), EPA – 0.4 % (0.1–0.8 %), ARA – 16.6 % (3.7–19.2 %), LA – 10.4 % (6.2–14.5 %). Further logistic regression analysis showed that one percent increase in DHA was associated with a 4.3-fold decreased odds of IVH ( $P = 0.024$ ) and lower DHA levels were associated with higher IVH severity. Thus, one percent increase in DHA was associated with a 2.3-fold decreased odds of increasing one degree of IVH severity (95 % CI 1.06–5.27,  $P = 0.036$ ) and one percent increase DHA was associated with 3.9-fold decreased odds of increasing one degree of IVH severity (95 % CI 1.22–12.28,  $P = 0.022$ ) [36].

Today, modern researchers have nevertheless proved that breast milk is an important source of polyunsaturated fatty acids for children, so those children who are fed with artificial mixtures have insufficient consumption of such acids.

The consequences of insufficient consumption of polyunsaturated fatty acids with breast milk are shown in the work of Beth A. Plunkett, who studied the effect of breastfeeding on the IQ level of 756 children aged  $60.1 \pm 1.7$  months. So, 31 % of children had breastfeeding for less than 3 months, 20 % – from 4 to 6 months, 11 % – from 7 to 9 months, 15 % – from 10 to 12 months, 23 % – for more than 12 months. At the same time, children who were breastfed, regardless of the duration of breastfeeding, had higher IQ values over the age of 5 years ( $IQ = 96.7 \pm 15.1$ ) than children who did not receive breast milk ( $IQ = 91.2 \pm 15.0$ ),  $P < 0.001$ ). And lower IQ (less than 85) were also more often recorded in children on artificial against the children on breastfeeding (36.2 % versus 21.5 % of the examined) [37].

When examining 790 American children using intelligence tests, Boutwell B.B. also proved that there was a statistically significant correlation between breastfeeding during the first six months of life and intelligence, both in childhood and adolescence [38]. These data are consistent with a study by Linda P. Siziba et al., who studied the association between breastfeeding, plasma polyunsaturated fatty acids, growth and psychomotor development in 353 children: 187 (53 %) boys and 166 (47 %) girls from South Africa at the age of  $6.2 \pm 0.3$  months. It also follows from this study that the eye-hand coordination sub-scale indicator was 20.4 (20.1; 20.7) and locomotor skills sub-scale score – 16.4 (16.1; 16.6) [39].

In Poland, Monika A. Zielinska studied the psychomotor development of 39 children using the Child Development Scale (DSR). At the same time, the high level of polyunsaturated fatty acids in breast milk, which the baby received in the first three months of his life, also increased his motor development at the sixth month of life. So, in the mother's milk of these children, the average concentrations of docosahexaenoic acid (DHA), arachidonic acid (AA) and  $\alpha$ -linolenic acid (ALA) were 0.50 %, 0.19 % and 1.2 % of fatty acids, respectively, and the results of the evaluation of psychomotor development of children at the sixth month of life showed that the average total points on the DSR scale was 39 points (95 % CI 35–43) and ranged from 16 to 74 points [40].

Thus, when evaluating the psychomotor development of children who are on different types of feeding, a pace

delay of psychomotor development in the first year of life was recorded in 30 % of those examined on artificial feeding and in 23 % on breastfeeding [41].

Babaeva L. A. and Gafurzhanova H. A. also showed that neuropsychic development in 40 breast-fed children corresponded to the age norm in 92.5 % of cases; moderate delay was recorded in 5.0 % of cases and neuropsychic development was delayed only in 2.5 % of cases. Among 40 mixed-fed children, a moderate delay was fixed in 7.5 % of cases, and a delay in neuropsychic development was also fixed in 2.5 % of cases. At the same time, in 40 children who were breast-fed, moderate delay was observed in 7.5 %, and mental retardation was recorded in 12.5 % of patients ( $P < 0.05$ ) [42].

Now, children born with low birth weight need special attention of pediatricians. This is associated with a high risk of disability formation in the first year of life, including due to damage to the nervous system. So, D. L. Nefedieva and I. G. Goriunova, when studying the state of health in 49 preterm infants with gestational age at birth of  $28.7 \pm 2.2$  weeks and birth weight of  $1267.6 \pm 453.9$  g, showed that by the first year of life, 21 patients (42.9 %) had disabilities. Moreover, the structure of disabilities included diseases of the nervous system in 10 (47.6 %) children, pathologies of the respiratory system in 4 (19.1 %) patients, pathologies of the visual system in 4 (19.1 %) patients and pathologies of the hearing system in 3 (14.3 %) patients [43].

The study results of neuropsychic development in the first six months of life of 72 children (25 boys (34.72 %) and 47 girls (65.28 %) with a prenatal growth retardation in the history were presented by D.O. Ivanov et al. Thus, evaluation on the Apgar scale showed 7–8 points in 15 (20.83 %) children and 8–9 points in 57 (79.17 %) children. In newborns, the clinical syndromes such as central nervous system (CNS) depression were recorded in 21 (44.68 %) (CNS), CNS excitations – in 8 (17.02 %) and autonomic disorders – in 18 (38.3 %) (CNS). At the age of six months a violation of muscle tone (usually a decrease or dystonia) was observed in 21.57 % of children. The frequency and severity of neuropsychic development disorders in children increased by six months. Thus, lower harmonious development was detected in 35.29 % of children, and inharmonious neuropsychic development was observed in 54.9 %, while there was a difficulty in turning from the abdomen to the back or the children did not start to crawl in 21.57 % of cases, did not eat from the spoon, did not open their mouth before the spoon touched the lips, did not pick the food with their lips – 13.73 %, did not respond to their own and someone else's name – to 19.61 %, and in general did not say some syllables – 70.59 % of the children. Lag of neuropsychic development of the 1st and 2<sup>nd</sup> degrees of severity occurred in 60.78 % and 5.88 % of patients, respectively [44].

Also, Cathy Monteith et al., when examining 41 children with an abnormal cerebro-placental ratio, showed that their gestational age at birth was  $33.6 \pm 4.3$  weeks and weight –  $1603 \pm 684$  grams. In the fifth minute after birth, the value on the Apgar scale was less than 7 points in 3 children (7.3 %). At three years old, the growth of these children was  $92.3 \pm 4.4$  cm, weight –  $13.9 \pm 1.7$  kg, head circumference –  $49.0 \pm 1.8$  cm. At the same time, the indicators of the below average level of cognitive development were recorded at in 23 % and motor development – in 35 % of cases [45].

Ira Adams-Chapman and colleagues studied the psychomotor development of 2134 premature babies who were born at  $25.0 \pm 1.0$  weeks of gestational age with a weight of  $760 \pm 154$  grams. At the same time, 11% of children had severe intra-ventricular hemorrhage. The Bayley Scales of infant Development-III and a standardized neurosensory examination was conducted in these children aged 18 to 26 months. In dynamics, the survey showed that neurological disorders were recorded in 22 %, and suspected neurological disorders were detected in 19 % of children, while 59 % of patients did not have pronounced neurological disorders. Nevertheless, 11.7 % of children had cerebral palsy, although during the observation period, the frequency of severe cerebral palsy decreased from 26 % to 16 %. Moreover, the average indicators showing the level of gross motor were in the range of  $7.5 \pm 2.8$ , and fine motor –  $8.6 \pm 2.9$  [46].

But when evaluating the psychomotor development of 1433 children, Rejane C. Marques et al. nevertheless proved that the growth and psychomotor development of a child is positively influenced by the presence of fish in the mother's diet during pregnancy as a source of polyunsaturated fatty acids and breastfeeding [47].

As a result of our work, we determined that children with a minor genotype of FADS2 polymorphism (rs174583) and birth weight less than 2500 g had lower rates of neuropsychic development (quotient development, QD) and a weak normal level of neuropsychic development compared to children in which a major homozygous or heterozygous variant of the FADS2 gene polymorphism genotypes (rs174583) with an average normal level of neuropsychological development was detected. At the same time, a normal high level of neuropsychic development was recorded in children with a homozygous C/C genotype and a weight of more than 2500 g.

In the future, we plan to conduct a comparative analysis of the clinical and anamnesis data of children born with low body weight, including those related to the presence and duration of breastfeeding, mixed or artificial feeding, depending on the characteristics of their genotype of polymorphism of the FADS2 gene (rs174583).

## Conclusions

1. Frequency of detection of the allele C of the polymorphism of C/T gene FADS2 (rs174583) was 63.59 % and the allele T – 36.47 % ( $P < 0.05$ ). The homozygous genotype TT observed in 16.47 % of the examined children was found to be significantly less common than the homozygous genotype CC ( $P < 0.05$ ) and the heterozygous genotype CT ( $P < 0.05$ ).

2. Among the children of the Group I, the homozygous genotype TT was found in 15.09 %, the genotype CC in 37.47 % and the heterozygous genotype in 47.17 %. Among children of the Group II, the genotype was found 18 %, the genotype CC and CT in 38.96 % and 42.86 %. Among the children of the Group III, the genotype CC was found in 52.50 % of children, the genotype CT in 32.50 % and the genotype TT in 15.00 %.

3. The lesions of the nervous system with seizures in the medical history were most commonly reported in children with the TT genotype (16.45 %,  $P < 0.05$ ), while

patients with the CC genotype had seizures in only 5.6 % of cases. On the basis thereof, it can be assumed that the C allele and the CC genotype had a protective effect in the CNS lesions in the perinatal period of the examined children.

4. Children with a birth weight of 1500–1999 g, with a C/T heterozygous genotype and a T/T homozygous genotype of polymorphism of the FADS2 gene (rs1745683) had a lower total points on the Apgar scale than children with a birth weight of more than 2000 g ( $P < 0.05$ ). Moreover, in homozygotes for T allele, the total points were lower than in heterozygotes. In children, homozygous for C allele, there was no significant difference in the total points on the Apgar scale.

5. In children of groups I and II with the C/C genotype, the neurological symptoms of “pulling the child's heel to the ear”, “abdominal suspension of the newborn” were within 1.0 (1.0; 3.0) and 3.0 (1, 0; 3.0),  $P < 0.05$ . Also, children of group III (3.0 (2.5; 3.0) on the basis of the neurological symptoms of “abdominal suspension of a newborn” had significantly higher rates than children of group I. Among the heterozygotes with C/T genotype of polymorphism of the FADS2 gene (rs1745683), the children of the group I (1.0 (0; 3.0) had significantly lower number of points than children of the group III (3.0 (1.0; 3.0)) on the basis of such neurological symptoms as “posture”, “square window”. Among the homozygotes with T/T genotype, a significant difference between the total points in children of groups I and II was registered by neurological symptoms: “pulling the child's heel to the ear”, “abdominal suspension of the newborn”, in children of groups I and III – “flexion of the foot”, “popliteal angle”; in children of groups II and III – “abdominal suspension of the newborn”.

6. The coefficient of psychomotor development was the lowest in children with birth weight of 1500–1999 g and a minor T/T homozygous genotype of the FADS2 gene (rs1745683) and made 83.0 (75.0; 83.0), which corresponded to a weak normal level of the neuropsychiatric development, while the highest index of psychomotor development (116.0 (112.0; 141.0)) and a normal high level of neuropsychiatric development were significantly registered in children with birth weight of 2500 g and major C/T homozygous genotype.

**Prospects for further studies.** We're planning to study the influence of the polymorphism of FADS2 gene (rs174583) on bone mineral density.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 11.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 23.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 10.03.2020

## Information about the authors:

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Levchuk-Vorontsova T. O., MD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, професор каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.



Левчук-Воронцова Т. О., ассистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, профессор каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Левчук-Воронцова Т. О., ассистент каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- [1] Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C., & Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, 388(10063), 3027–3035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31593-8)
- [2] Kvashnina, L., & Matvienko, I. (2018). Peredchasni polohy: epidemiolohiia ta prychnyn [Previous pologs: epidemiology and causes]. *Slovo o zdorov'e*, (1), 36–41. [in Ukrainian].
- [3] Dyak, K. V., & Yuzko, O. M. (2017). Prychnynni faktory peredchasnykh polohiv (novyi pohliad na problemu) [Causative factors of premature birth (a new look at the problem)]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 7(1), 62–68. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.vii.1.23.2017.11> [in Ukrainian].
- [4] World Health Organization. (2018, February 19). *Preterm birth*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- [5] Howson, C. P., Kinney, M. V., Lawn, J. E., & World Health Organization. (2012). *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth*. WHO Press. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1)
- [6] Gomez-Sanchez, C. I., Riveiro-Alvarez, R., Soto-Insuga, V., Rodrigo, M., Tirado-Requero, P., Mahillo-Fernandez, I., Abad-Santos, F., Carballo, J. J., Dal-Ré, R., & Ayuso, C. (2015). Attention deficit hyperactivity disorder: genetic association study in a cohort of Spanish children. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1), Article 2. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0084-6>
- [7] Malinowska, M. A., Wiśniewski, O. W., & Warchol, M. (2017). Single nucleotide polymorphisms in desaturases genes – effect on docosahexaenoic acid levels in maternal and fetal tissues and early development of the child. *Journal of Medical Science*, 86(2), 177–185. <https://doi.org/10.20883/jms.2016.237>
- [8] Nettleton, J. A., & Salem, Jr. N. (2019). International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids 2018 Symposium: Arachidonic and Docosahexaenoic Acids in Infant Development. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 74(1), 83–91. <https://doi.org/10.1159/000495906>
- [9] Watson, C. L., Harrison, M. E., Hennes, J. E., & Harris, M. M. (2016). «Revealing The Space Between»: Creating an Observation Scale to Understand Infant Mental Health Reflective Supervision. *ZERO TO THREE*, 37(2), 14–21. <https://eric.ed.gov/?id=EJ1123774>
- [10] Heberden, C., & Maximin, E. (2017). Epigenetic Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids. In V. Patel, V. Preedy (Eds.), *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics* (pp. 1–15). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31143-2\\_45-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31143-2_45-1)
- [11] Bar, S., Milanaik, R., & Adesman, A. (2016). Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(4), 559–566. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000389>
- [12] Agostoni, C., Mazzocchi, A., Leone, L., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2017). The first model of keeping energy balance and optimal psycho affective development: Breastfed infants. *Journal of Affective Disorders*, 224, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.001>
- [13] Lauritzen, L., Brambilla, P., Mazzocchi, A., Harsløf, L. B., Ciappolino, V., & Agostoni, C. (2016). DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients*, 8(1), Article 6. <https://doi.org/10.3390/nu8010006>
- [14] Garg, P., Pejaver, R. K., Sukhija, M., & Ahuja, A. (2017). Role of DHA, ARA, & phospholipids in brain development: An Indian perspective. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 5(4), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.09.003>
- [15] Carlson, S. E., & Colombo, J. (2016). Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Nutrition in Early Development. *Advances in Pediatrics*, 63(1), 453–471. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.011>
- [16] Wang, S., Chen, J., Jiang, D., Zhang, Q., You, C., Tocher, D. R., Monroig, O., Dong, Y., & Li, Y. (2018). Hnf4c is involved in the regulation of vertebrate LC-PUFA biosynthesis: insights into the regulatory role of Hnf4c on expression of liver fatty acyl desaturases in the marine teleost *Siganus canaliculatus*. *Fish Physiology and Biochemistry*, 44(3), 805–815. <https://doi.org/10.1007/s10695-018-0470-8>
- [17] Smith, S. L., & Rouse, C. A. (2017). Docosahexaenoic acid and the preterm infant. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 3, Article 22. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0061-1>
- [18] Meldrum, S. J., Li, Y., Zhang, G., Heaton, A., D'Vaz, N., Manz, J., Reischl, E., Koletzko, B. V., Prescott, S. L., & Simmer, K. (2018). Can polymorphisms in the fatty acid desaturase (FADS) gene cluster alter the effects of fish oil supplementation on plasma and erythrocyte fatty acid profiles? An exploratory study. *European Journal of Nutrition*, 57(7), 2583–2594. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1529-5>
- [19] Lee, S., Lee, J., Choi, I. J., Kim, Y. W., Ryu, K. W., Kim, Y. I., & Kim, J. (2018). Dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids, the FADS gene, and the risk of gastric cancer in a Korean population. *Scientific Reports*, 8(1), Article 3823. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21960-3>
- [20] Peters, B. D., Voineskos, A. N., Szeszko, P. R., Lett, T. A., DeRosse, P., Guha, S., Karlsgodt, K. H., Ikuta, T., Felsky, D., John, M., Rotenberg, D. J., Kennedy, J. L., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2014). Brain white matter development is associated with a human-specific haplotype increasing the synthesis of long chain fatty acids. *The Journal of Neuroscience*, 34(18), 6367–6376. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2818-13.2014>
- [21] Makarova, S. G., & Vishnyova, Ye. A. (2015). Sovremennye predstavleniya o vliyani dlinnotsepochechnykh polinenasyshchennykh zhirnykh kislot na razvitiye nervnoi sistemy u detei [Modern Views on the Impact of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on the Development of the Child's Nervous System]. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 14(1), 55–63. [in Russian].
- [22] He, Z., Zhang, R., Jiang, F., Zhang, H., Zhao, A., Xu, B., Jin, L., Wang, T., Jia, W., Jia, W., & Hu, C. (2018). FADS1-FADS2 genetic polymorphisms are associated with fatty acid metabolism through changes in DNA methylation and gene expression. *Clinical Epigenetics*, 10(1), Article 113. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0545-5>
- [23] Reynolds, L. M., Howard, T. D., Ruczinski, I., Kanchan, K., Seeds, M. C., Mathias, R. A., & Chilton, F. H. (2018). Tissue-specific impact of FADS cluster variants on FADS1 and FADS2 gene expression. *PLOS ONE*, 13(3), Article e0194610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194610>
- [24] Sosa-Castillo, E., Rodriguez-Cruz, M., & Moltó-Puigmarí, C. (2017). Genomics of lactation: role of nutrigenomics and nutrigenetics in the fatty acid composition of human milk. *The British Journal of Nutrition*, 118(3), 161–168. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001854>
- [25] AbuMweis, S. S., Panchal, S. K., & Jones, P. (2018). Triacylglycerol-Lowering Effect of Docosahexaenoic Acid Is Not Influenced by Single-Nucleotide Polymorphisms Involved in Lipid Metabolism in Humans. *Lipids*, 53(9), 897–908. <https://doi.org/10.1002/lipd.12096>
- [26] de la Garza Puentes, A., Montes Goyanes, R., Chisaguano Tonato, A. M., Torres-Espinola, F. J., Arias García, M., de Almeida, L., Bonilla Aguirre, M., Guerendiain, M., Castellote Bargalló, A. I., Segura Moreno, M., García-Valdés, L., Campoy, C., Lopez-Sabater, M. C., & PREOBE team. (2017). Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels: The PREOBE follow-up. *PLOS ONE*, 12(6), Article e0179135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179135>
- [27] Barman, M., Nilsson, S., Torinsson Naluai, Å., Sandin, A., Wold, A. E., & Sandberg, A. S. (2015). Single Nucleotide Polymorphisms in the FADS Gene Cluster but not the ELOVL2 Gene are Associated with Serum Polyunsaturated Fatty Acid Composition and Development of Allergy (in a Swedish Birth Cohort). *Nutrients*, 7(12), 10100–10115. <https://doi.org/10.3390/nu7125521>
- [28] Gonzalez-Casanova, I., Rzehak, P., Stein, A. D., Garcia Feregrino, R., Rivera Dommarco, J. A., Barraza-Villarreal, A., Demmelmaier, H., Romieu, I., Villalpando, S., Martorell, R., Koletzko, B., & Ramakrishnan, U. (2016). Maternal single nucleotide polymorphisms in the fatty acid desaturase 1 and 2 coding regions modify the impact of prenatal supplementation with DHA on birth weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1171–1178. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.121244>
- [29] Yeates, A. J., Love, T. M., Engström, K., Mulhern, M. S., McSorley, E. M., Grzesik, K., Alhamdow, A., Wahlberg, K., Thurston, S. W., Davidson, P. W., van Wijngaarden, E., Watson, G. E., Shamlaye, C. F., Myers, G. J., Strain, J. J., & Broberg, K. (2015). Genetic variation in FADS genes is associated with maternal long-chain PUFA status but not with cognitive development of infants in a high fish-eating observational study. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 102, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.08.004>
- [30] Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Mulvihill, F. X., Hickey, C. A., Hoffman, H. J., Klerman, L. V., & Johnson, M. J. (1996). Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 175(5), 1317–1324. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70048-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70048-0)
- [31] Ensembl. (n.d.). *Population genetics – Homo sapiens – Ensembl genome browser 100*. Ensembl.org. Retrieved June 5, 2020. [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=cere](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=cere)



- [32] Ameur, A., Enroth, S., Johansson, A., Zaboli, G., Igl, W., Johansson, A. C., Rivas, M. A., Daly, M. J., Schmitz, G., Hicks, A. A., Meitinger, T., Feuk, L., van Duijn, C., Oostra, B., Pramstaller, P. P., Rudan, I., Wright, A. F., Wilson, J. F., Campbell, H., & Gyllensten, U. (2012). Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 809-820. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.014>
- [33] Martin, N. W., Benjamin, B., Hansell, N. K., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Wright, M. J., & Bates, T. C. (2011). Cognitive function in adolescence: testing for interactions between breast-feeding and FADS2 polymorphisms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(1), 55-62.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.10.010>
- [34] Martinez, M., & Vazquez, E. (1998). MRI evidence that docosahexaenoic acid ethyl ester improves myelination in generalized peroxisomal disorders. *Neurology*, 51(1), 26-32. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.1.26>
- [35] Uauy, R., & Mena, P. (2015). Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation in preterm infants. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(2), 165-171. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000203>
- [36] Tam, E. W., Chau, V., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., Miller, S. P., Rogers, E. E., Grunau, R. E., Synnes, A. R., Xu, D., Foong, J., Brant, R., & Innis, S. M. (2016). Early postnatal docosahexaenoic acid levels and improved preterm brain development. *Pediatric Research*, 79(5), 723-730. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.11>
- [37] Plunkett, B. A. (2019). 310: Association of breastfeeding (BF) and IQ. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(1), S217-S218. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.331>
- [38] Boutwell, B. B., Young, J., & Meldrum, R. C. (2018). On the positive relationship between breastfeeding & intelligence. *Developmental Psychology*, 54(8), 1426-1433. <https://doi.org/10.1037/dev0000537>
- [39] Siziba, L. P., Baumgartner, J., Rothman, M., Matsungu, T. M., Faber, M., & Smuts, C. M. (2020). Efficacy of novel small-quantity lipid-based nutrient supplements in improving long-chain polyunsaturated fatty acid status of South African infants: a randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(1), 193-202. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0482-1>
- [40] Zielinska, M. A., Hamulka, J., Grabowicz-Chądzyńska, I., Bryś, J., & Wesolowska, A. (2019). Association between Breastmilk LC PUFA, Carotenoids and Psychomotor Development of Exclusively Breastfed Infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(7), 1144. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071144>
- [41] Vasyutin, K. A. (2009). Sostoyanie zdorov'ya detei pervogo goda zhizni, nakhodyashchikhsya na razlichnykh vidakh vskarmivaniya [Children health in the first year of life within various feeding practices]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*, (1), 62. [in Russian].
- [42] Babayeva, L. A., & Gafurjanova, H. A. (2015). Otsenka nervno-psikhicheskogo razvitiya detei grudnogo vozrasta v zavisimosti ot vida vskarmivaniya [Evaluation of neuropsychic development of infants depending on the feeding type]. *Vestnik Avitsenny*, (4), 104-107. [in Russian].
- [43] Nefedeva, D. L., & Bodrova, R. A. (2015). Opredelenie reabilitatsionnogo potentsiala u nedonoshennykh detei na osnove mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya (MKF) [Evaluation of rehabilitation potential of premature children on the basis of international classification of functioning, disability and health]. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, (6), 2-9. [in Russian].
- [44] Ivanov, D. O., Kozlova, L. V., & Derevtsov, V. V. (2017). Nervno-psikhicheskoe razvitiye u detei, imevshikh vnutritrobnuyu zaderzhku rosta, v pervom polugodii zhizni [Neuropsychiatric development of children in the first 6 months of life born with fetus growth delay]. *Pediatr*, 8(1), 40-49. <https://doi.org/10.17816/PED8140-49> [in Russian].
- [45] Monteith, C., Flood, K., Pinnamaneni, R., Levine, T. A., Alderdice, F. A., Unterscheider, J., McAuliffe, F. M., Dicker, P., Tully, E. C., Malone, F. D., & Foran, A. (2019). An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(3), 273.e1-273.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.026>
- [46] Adams-Chapman, I., Heyne, R. J., DeMauro, S. B., Duncan, A. F., Hintz, S. R., Pappas, A., Vohr, B. R., McDonald, S. A., Das, A., Newman, J. E., Higgins, R. D., & Follow-Up Study of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2018). Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 141(5), Article e20173091. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3091>
- [47] Marques, R. C., Dórea, J. G., Cunha, M., Bello, T., Bernardi, J., & Malm, O. (2019). Data relating to maternal fish consumption, methylmercury exposure, and early child neurodevelopment in the traditional living of Western Amazonians. *Data in brief*, 25, Article 04153. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104153>

## Застосування неселективної реіннервації гортані в тиреоїдній хірургії

В. О. Паламарчук <sup>A-E</sup>, О. А. Товкай <sup>A-E</sup>, В. В. Войтенко <sup>\*A-E</sup>, Н. В. Соломеннікова <sup>A-E</sup>

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

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:

щитоподібна залоза, однобічний параліч гортані, поворотний гортанний нерв, голосові складки, ansa cervicalis.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 664-669

\*E-mail: [vvvoitenko@ukr.net](mailto:vvvoitenko@ukr.net)

**Мета роботи** – оцінити результати корекції голосових порушень при однобічному абдукційному паралічі гортані анастомозом ansa cervicalis – поворотний гортанний нерв під час первинних і повторних операцій у хірургії щитоподібної залози.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Хірургічну неселективну реіннервацію гортані (первинну, відтерміновану) анастомозом ansa cervicalis – поворотний гортанний нерв виконали 49 хворим з абдукційними паралічами гортані: 45 – іпсилатеральним, 4 – контралатеральним анастомозом. Усім пацієнтам на перед- і післяопераційному етапах здійснили непряму ларингоскопію, відеоларингоскопію за допомогою фібрларингоскопа Karl Storz з архівуванням показників в оригінальній базі даних, спектральний аналіз голосу за допомогою програмного забезпечення Praat (версія 2013) та анкетування за допомогою опитувальника Voice Handicap Index (VHI-30) за В. Jacobson (модифікована адаптована версія). Період спостереження становив від 1 до 3 років, у середньому 12–18 місяців.

**Результати.** Аналіз результатів відеоларингоскопічної картини в післяопераційному періоді в основній групі показав суттєве поліпшення просторового розташування рухомих елементів гортані як всередині групи ( $p < 0,01$ ), так і порівняно з пацієнтами, які отримали консервативне лікування порушення фонаторної функції гортані. Показники спектрального аналізу голосу та індексу самооцінки хворого також істотно поліпшилися ( $p < 0,01$ ) і статистично не відрізнялися від таких у пацієнтів із нормальними показниками фонаторної функції гортані ( $p > 0,05$ ). У разі вдалої неселективної реіннервації гортані спостерігали медіалізацію паралізованої голосової складки, що суттєво поліпшує фонаторну функцію гортані, але її рухливість не відновлюється.

**Висновки.** Метод неселективної реіннервації гортані анастомозом ansa cervicalis – поворотний гортанний нерв є ефективним методом корекції фонаторних порушень при однобічних абдукційних паралічах гортані під час первинних і повторних операцій на щитоподібній залозі, може покращити до майже нормальних показників голосову функцію гортані, а показники зовнішнього дихання не зазнають будь-яких негативних змін.

### Key words:

thyroid gland, unilateral laryngeal paralysis, recurrent laryngeal nerve, vocal cords, ansa cervicalis.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 664-669

### Non-selective laryngeal reinnervation in thyroid surgery

V. O. Palamarchuk, O. A. Tovkai, V. V. Voitenko, N. V. Solomennikova

**Aim.** To evaluate the results of the voice disorders correction in unilateral abduction paralysis of larynx by the anastomosis “ansa cervicalis – recurrent laryngeal nerve” during primary and repeated thyroid surgery.

**Materials and methods.** Surgical non-selective laryngeal reinnervation (primary, delayed) by anastomosis “ansa cervicalis – recurrent laryngeal nerve” was performed in 49 patients with abduction paralysis of larynx, 45 of whom had ipsilateral and 4 contralateral anastomosis. In the pre- and postoperative periods, all patients underwent indirect laryngoscopy, video laryngoscopy using a Karl Storz fibrolaryngoscope with archiving in the original database, voice spectral analysis and survey using the VHI-30 questionnaire (a modified version). The follow-up period was from 1 to 3 years, an average of 12–18 months.

**Results.** Analysis of the videolaryngoscopic picture results in the postoperative period in the main group showed a significant improvement in spatial location of moving elements of the larynx both within the group ( $P < 0.01$ ) and in comparison with patients who underwent conservative treatment of laryngeal phonatory dysfunction. Voice spectral analysis and VHI-30 score also improved significantly ( $P < 0.01$ ) and did not statistically differ from patients with normal laryngeal phonatory function ( $P > 0.05$ ). With the successful non-selective laryngeal reinnervation, a medialization of paralyzed vocal cord was noted, which significantly improved the phonatory function of larynx, but did not restore its mobility.

**Conclusions.** The method of non-selective laryngeal reinnervation by the anastomosis “ansa cervicalis – recurrent laryngeal nerve” is an effective method for correcting phonatory disorders in unilateral abduction paralysis of the larynx during primary and repeated thyroid surgery and can improve the voice function of the larynx to almost normal state without negative changes in the external respiration function.

### Применение неселективной реиннервации гортани в тиреоидной хирургии

В. А. Паламарчук, А. А. Товкай, В. В. Войтенко, Н. В. Соломенникова

**Цель работы** – оценить результаты коррекции голосовых нарушений при одностороннем абдукционном параличе гортани анастомозом ansa cervicalis – возвратный гортанный нерв при первичных и повторных операциях в хирургии щитовидной железы.

**Матеріали і методи.** Хірургічна неселективна реіннервація гортани (первична, отсроченная) анастомозом *ansa cervicalis* – возвратный гортанный нерв проведена 49 больным с абдукционными параличами гортани: 45 – ипсилатеральным, 4 – контралатеральным анастомозом. Всем пациентам на пред- и послеоперационном этапах провели непрямую ларингоскопию, видеоларингоскопию с помощью фиброларингоскопа Karl Storz с архивированием показателей в оригинальной базе данных, спектральный анализ голоса и анкетирование с помощью опросника VHI-30 (модифицированная адаптированная версия). Период наблюдения составил от 1 до 3 лет, в среднем 12–18 месяцев.

**Результаты.** Анализ результатов видеоларингоскопической картины в послеоперационном периоде в основной группе показал значительное улучшение пространственного расположения подвижных элементов гортани как внутри группы ( $p < 0,01$ ), так и в сравнении с пациентами, которые получили консервативное лечение нарушений фонаторной функции гортани. Показатели спектрального анализа голоса и индекса самооценки больного также значительно улучшились ( $p < 0,01$ ) и статистически не отличались от таковых у пациентов с нормальной фонаторной функцией гортани ( $p > 0,05$ ). При удачном проведении неселективной реіннервації гортани отмечена медиализация парализованной голосовой складки, что значительно улучшает фонаторную функцию гортани, но при этом не восстанавливается ее подвижность.

**Выводы.** Метод неселективной реіннервації гортани анастомозом *ansa cervicalis* – возвратный гортанный нерв – эффективный метод коррекции фонаторных нарушений при односторонних абдукционных параличах гортани при первичных и повторных операциях на щитовидной железе и может улучшить до почти нормальных показателей голосовую функцию гортани, при этом показатели внешнего дыхания не подвержены отрицательным изменениям.

**Ключевые слова:**  
щитовидная железа,  
односторонний паралич гортани,  
возвратный гортанный нерв,  
голосовые складки,  
*ansa cervicalis*.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 664-669

Захворюваність щитоподібної залози (ЩЗ), що включає доброякісні та злоякісні ураження, – загальноклінічна проблема. За даними Американського онкологічного товариства, за останні 15 років захворюваність на рак ЩЗ збільшилася вдвічі [1]. Отже, захворювання та лікування щитоподібної залози залишаються одним із найцікавіших і дуже актуальних напрямів у медицині [2].

Ятрогенна травма, що виникає в хірургії щитоподібної залози, – найпоширеніша причина парезу або паралічу гортані, яка може призвести до глибоких фізичних, психосоціальних проблем [3].

Виразене порушення голосової функції гортані спостерігають у разі абдукційного паралічу, лікування якого може бути консервативним (фонопедія, стимулювальна терапія), хірургічним (імплантаційна хірургія, медиалізаційна ларингопластика), але найбільш фізіологічним методом хірургічного лікування є реіннервація гортані [4].

Для реіннервації гортані застосовують різні оперативні прийоми: декомпресія поворотного гортанного нерва (ПГН), імплантацію нерва в цільовий м'яз, імплантацію нервово-м'язової ніжки в цільовий м'яз та їхнє поєднання, але найпоширеніший метод реіннервації передбачає зіставлення нерва-донора та дистального залишку пошкодженого ПГН із накладанням шва (нейрорафія, від грец. *neurion* – нерв і *raphē* – шов) [5].

Анастомоз основної гілки *ansa cervicalis* із ПГН запропонований R. Crumley, а потім A. Miyauchi, D. Olson, F. Chou, M. Smith та інші дослідники продовжили вивчення можливостей методу [6–8].

Неселективна реіннервація внутрішніх м'язів гортані анастомозом основна гілка шийної петлі (*ansa cervicalis*) – ПГН є доволі ефективною за умови цілісності контралатерального ПГН і може майже повністю відновлювати соціальну складову голосу за відсутності дихальної недостатності [9].

## Мета роботи

Оцінити можливості, безпеку та результати неселективної реіннервації гортані як методу корекції голосових порушень при односторонніх абдукційних паралічах під час первинних і повторних операцій на щитоподібній залозі, які виконували для корекції порушення фонаторної функції гортані анастомозом основної гілки контралате-

ральної та іпсилатеральної *ansa cervicalis* із дистальним залишком ПГН.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Основну групу пацієнтів ( $n = 49$ ; вік – від 18 до 65 років) поділили на дві підгрупи. У першу підгрупу залучили 23 (46,9 %) пацієнтів з інвазивною формою раку ЩЗ, яким виконали первинну нейрорафію анастомозом *ansa cervicalis* – ПГН. З-поміж них у 19 (82,6 %) було вихідне порушення руху голосової складки (ГС) унаслідок інвазії пухлини у ПГН; 4 (17,4 %) пацієнтам без порушення руху ГС і з нормальними показниками голосоутворення здійснили планову резекцію ПГН через неможливість його виділення з пухлини, що муфтоподібно охоплювала нерв. У другу підгрупу включили 26 (53,1 %) пацієнтів із вихідним паралічем гортані та супутньою патологією ЩЗ, яким виконали відтерміновану нейрорафію анастомозом *ansa cervicalis* – ПГН.

Контрольна група – пацієнти ( $n = 14$ ) з абдукційним вихідним паралічем гортані тривалістю понад 1 рік, які отримували фонопедичну та консервативну терапію. Крім того, в дослідженні взяли участь 87 пацієнтів із нормальними показниками фонації та без патологічних змін гортані.

Інформовану згоду отримали від усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, після докладного пояснення всіх можливих наслідків операції. Пацієнтам обох груп виконали непрямую ларингоскопію, видеоларингоскопію за допомогою фіброларингоскопа Karl Storz 1100 UD1 з архівуванням даних в оригінальній базі даних, спектральний аналіз голосу за допомогою програмного забезпечення Praat та анкетування за допомогою опитувальника VHI-30 (Voice Handicap Index; модифікована адаптована версія). Період спостереження – від 1 до 3 років, у середньому 12–18 місяців.

Під час огляду гортані в перед- і післяопераційному періоді оцінювали просторове розташування нерухомої ГС у горизонтальній (медіанна, парамедіанна, інтермедіанна, латеральна позиції) і вертикальній площинах,

**Таблиця 1.** Показники фібрларингоскопії, спектрального аналізу голосу та анкетування за допомогою VHI-30 у пацієнтів з абдукційним паралічем гортані на передопераційному етапі

| Групи, підгрупи пацієнтів | Фібрларингоскопія            |                     |                      |        | Спектральний аналіз голосу |                     |                  |                   |                | VHI-30, бали    |                 |
|---------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|--------|----------------------------|---------------------|------------------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                           | Розташування ГС              | Змикання ГС         | Синкінезії, ст.      |        | МЧФ, с                     | F <sub>0</sub> , Гц | Jitter (loc.), % | Shimmer (loc.), % | СГШ, дБ        |                 |                 |
|                           |                              |                     | I-II                 | III-IV |                            |                     |                  |                   |                |                 |                 |
| 1 (n = 23)<br>46,9 %      | ОПГ (n = 19)<br>82,6 %       | 2 м<br>11 пм<br>6 л | 4 п<br>9 нп<br>6 пн  | -      | -                          | 9,40 ± 1,18**       | 199,60 ± 13,12** | 4,99 ± 0,93       | 7,98 ± 0,14*** | 12,60 ± 1,72**  | 42,00 ± 4,66**  |
|                           | ГС рухливі (n = 4)<br>17,4 % | 4 м                 | 4 п                  | -      | -                          | 21,80 ± 1,17#       | 232,1 ± 12,32*   | 0,88 ± 0,07***#   | 2,36 ± 0,49#   | 24,60 ± 1,63### | 7,60 ± 1,65***# |
| 2 (n = 26)<br>53,1 %      | ОПГ                          | 6 м<br>16 пм<br>4 л | 3 п<br>18 нп<br>5 пн | 2      | -                          | 10,60 ± 1,83**      | 200,8 ± 9,79***  | 2,84 ± 0,53***    | 7,41 ± 1,83*   | 13,40 ± 0,97**  | 49,70 ± 5,88**  |
| Контроль (n = 14)         |                              | 6 м<br>5 пм<br>3 л  | 2 п<br>7 нп<br>5 пн  | 4      | 1                          | 13,60 ± 2,92        | 205,40 ± 4,94**  | 1,46 ± 0,08**     | 4,88 ± 1,14    | 14,9 ± 2,75*    | 47,4 ± 2,77**   |
| Норма (n=87)              |                              |                     |                      |        |                            | 19,5 ± 1,33         | 249,60 ± 3,83    | 0,27 ± 0,09       | 2,82 ± 0,17    | 23,20 ± 1,95    | 4,03 ± 0,30     |

м, пм, л: медіанне, парамедіанне, латеральне розташування ГС; п, нп, пн: повне, неповне змикання ГС, повне незмикання ГС; \*: статистично значуща різниця порівняно з нормою (p < 0,05); \*\*: статистично значуща різниця порівняно з нормою (p < 0,01); #: статистично значуща різниця порівняно з контролем (p < 0,05); \*\*\*: статистично значуща різниця порівняно з контролем (p < 0,01).

**Таблиця 2.** Показники фібрларингоскопії, спектрального аналізу голосу та анкетування за допомогою VHI-30 у пацієнтів через 1 рік після реіннервації гортані анастомозом ansa cervicalis – ПГН

| Група             | Фібрларингоскопія  |                    |                     |        | Спектральний аналіз голосу |                     |                  |                   |             | VHI-30, бали |                  |
|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|----------------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------|--------------|------------------|
|                   | Розташування ГС    | Змикання ГС        | Синкінезії, ст.     |        | МЧФ, с                     | F <sub>0</sub> , Гц | Jitter (loc.), % | Shimmer (loc.), % | СГШ, дБ     |              |                  |
|                   |                    |                    | I-II                | III-IV |                            |                     |                  |                   |             |              |                  |
| 1 (n = 23)        | ОПГС (n = 19)      | 17 м<br>2 пм       | 16 п<br>3 нп        | -      | -                          | 17,10 ± 1,14        | 249,30 ± 9,14##  | 0,99 ± 0,09**     | 1,98 ± 0,26 | 22,60 ± 1,75 | 12,40 ± 1,86***# |
|                   | ГС рухливі (n = 4) | 4 м                | 3 п<br>1 нп         | -      | -                          | 16,90 ± 0,74        | 237,20 ± 14,56   | 1,08 ± 0,06**     | 2,26 ± 0,59 | 22,10 ± 1,23 | 15,40 ± 2,28***# |
| 2 (n = 26)        | ОПГС               | 22 м<br>4 пм       | 22 п<br>4 нп        | -      | -                          | 18,20 ± 1,32        | 239,40 ± 12,68   | 2,67 ± 0,38***#   | 2,41 ± 1,73 | 23,20 ± 4,09 | 16,60 ± 5,74**   |
| Контроль (n = 14) |                    | 6 м<br>6 пм<br>2 л | 4 п<br>7 нп<br>3 пн | 4      | -                          | 13,90 ± 2,92        | 215,40 ± 4,94**  | 1,29 ± 0,18**     | 4,28 ± 1,14 | 16,90 ± 2,75 | 37,40 ± 5,17**   |
| Норма (n = 87)    |                    |                    |                     |        |                            | 19,50 ± 1,33        | 249,60 ± 3,83    | 0,27 ± 0,09       | 2,82 ± 0,17 | 23,20 ± 1,95 | (4,03 ± 0,33)    |

м, пм, л: медіанне, парамедіанне, латеральне розташування ГС; п, нп, пн: повне, неповне змикання ГС, повне незмикання ГС; \*: статистично значуща різниця порівняно з нормою (p < 0,05); \*\*: статистично значуща різниця порівняно з нормою (p < 0,01); #: статистично значуща різниця порівняно з контролем (p < 0,05); \*\*\*: статистично значуща різниця порівняно з контролем (p < 0,01).

ступінь змикання ГС і форму голосової щілини під час дихання та фонації, стан ГС (наявність або відсутність витончення та скорочення, стан її крайової поверхні), участь у фонації вестибулярних складок, а також симетричність, розташування та рухливість черпакуватих хрящів. Спектральний аналіз голосу виконали також на перед- і післяопераційному етапах, застосувавши програмне забезпечення Praat (версія 5.1.12) з архівуванням даних в оригінальній базі. Оцінювали показники: частоту основного тону гортані (ЧОТ), максимальний час фонації (МЧФ), співвідношення «гармоніка/шум» (СГШ) як показник ламінарності повітряного потоку, показники голосової нестабільності за частотою (jitter) та амплітудою (shimmer). Вокальну функцію гортані оцінювали на перед- і післяопераційному етапах за допомогою опитувальника VHI-30 (модифікована адаптована версія) за B. Jacobson. Опитувальник VHI-30 містить 30 питань про стан голосової функції гортані та зміни психосоматичного й соціального стану, на які пацієнт відповідає за бальною системою від 0 (відсутність симптомів) до 4 (максимальна тяжкість) балів. Максимальна кількість балів дорівнює 120; чим більше балів, тим гірше пацієнт оцінює свій голос і пов'язану з цими симптомами якість життя.

## Результати

Показники фібрларингоскопії, спектрального аналізу голосу та анкетування за допомогою VHI-30 у пацієнтів з абдукційним паралічем гортані на передопераційному етапі наведені в таблиці 1.

Усім пацієнтам основної групи здійснили первинну (n = 23) або відтерміновану (n = 26) нейрорафію інсилатеральним (n = 45) або контралатеральним (n = 4) анастомозом ansa cervicalis – ПГН.

У ранньому післяопераційному періоді специфічне погіршення ларингоскопічної картини та показників спектрального аналізу голосу фіксували тільки в пацієнтів з інвазивною формою раку ЩЗ (n = 4), але без порушення руху ГС у передопераційному періоді, яким виконали планову резекцію ПГН і первинну нейрорафію.

У результаті нейрорафії інсилатеральним анастомозом ansa cervicalis – ПГН перші зміни геометрії гортані й об'єктивних показників голосу з'явилися через 4–6 місяців після операції. Строки початкових змін залежать від давності паралічу гортані та довжини дистальної культі ПГН. Поліпшення голосової функції спостерігали через 9–12 місяців після операції (табл. 2). У 81,7 % пацієнтів визначили поліпшення тону ГС (відсутність провисання та увігнутості вільного краю нерухомої ГС)



і медіалізацію нерухої ГС, при цьому повне закриття голосової щілини під час фонації зафіксували у 83,7 % пацієнтів. У 12,3 % пацієнтів виявили парамедіанне розташування нерухої ГС, у 18,3 % ГС змикалися не повністю. Координований рух паралізованої ГС не зафіксували в жодного пацієнта. У зв'язку з покращенням тону, медіалізацією ГС і звуженням голосової щілини відбувалися зміни основних параметрів голосотворення: збільшення МЧФ до  $17,1\text{--}18,2 \pm 1,32$  с, ЧОТ до  $239,4\text{--}249,3$  Гц, СГШ до  $23,2 \pm 4,09$  дБ. Індекс VNI-30 зменшився до  $16,6 \pm 5,74$  бала, що відповідає легкому порушенню якості життя. Після реіннервації в жодного пацієнта основної групи не спостерігали синкінетичні реакції гортані.

Приклади відеоларингоскопічної картини гортані до та після операції наведені на рис. 1, 2.

Зміни параметрів, які дослідили, у контрольній групі при консервативному лікуванні одностороннього паралічу гортані (ОПГ) були незначними. У цих пацієнтів також зберігався парадоксальний синкінетичний рух паралізованої ГС після терапевтичного лікування – у 28,7 % осіб.

Під час повторних операцій на ЩЗ і у разі проведення відтермінованої нейрорафії анастомозом ansa cervicalis – ПГН не завжди можна використовувати іпсилатеральну гілку ansa cervicalis у зв'язку з її відсутністю або функціональною неспроможністю після попередніх радикальних латеральних дисекцій шиї, перев'язування шиї або внаслідок її ураження пухлиною. У таких випадках використовують анастомоз між контралатеральною гілкою ansa cervicalis і ПГН.

В основній групі 4 пацієнтам з ОПГ здійснили реіннервацію гортані контралатеральним анастомозом ansa cervicalis – ПГН. Під час операції передусім видаляли залишки тканини ЩЗ і метастатично змінені лімфатичні вузли.

Дуже складними є пошук та ідентифікація дистального залишку ПГН у зв'язку з наявністю рубцевих змін і деформацій у зоні раніше виконаного оперативного втручання, що призводить до суттєвих змін анатомічних орієнтирів.

У ранньому післяопераційному періоді не спостерігали специфічне погіршення ларингоскопічної картини та показників спектрального аналізу голосу. Під час огляду через 12 місяців після операції відзначили зміни геометрії гортані та об'єктивних показників голосу. В жодного пацієнта не виявили синкінетичні реакції гортані після реіннервації. Появу координованого руху паралізованої ГС також не фіксували. В усіх пацієнтів спостерігали медіалізацію нерухої ГС, непрямі ознаки появи тону ГС (відсутність провисання та увігнутості вільного краю нерухої ГС), завдяки чому відбулося повне закриття голосової щілини під час фонації. У зв'язку з цим змінювалися всі показники спектрального аналізу голосу: МЧФ збільшився з 4,0 с до 14,9 с, ЧОТ – з 78,2 Гц до  $297,2 \pm 11,52$  Гц, СГШ – з 13,6 дБ до 29,1 дБ, зменшився індекс VNI-30.

Після реіннервації гортані шляхом медіалізації нерухої ГС відзначили звуження голосової щілини, що призводить до стенозу гортані. Дослідили функцію зовнішнього дихання (ФЗД) в 23 пацієнтів до та після медіалізації нерухої ГС. Не виявили вірогідні зміни

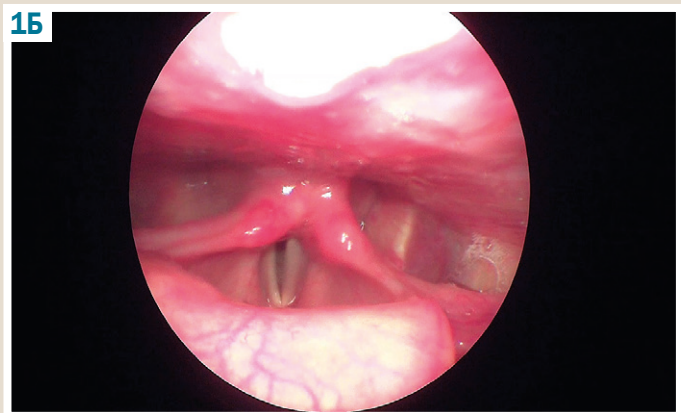
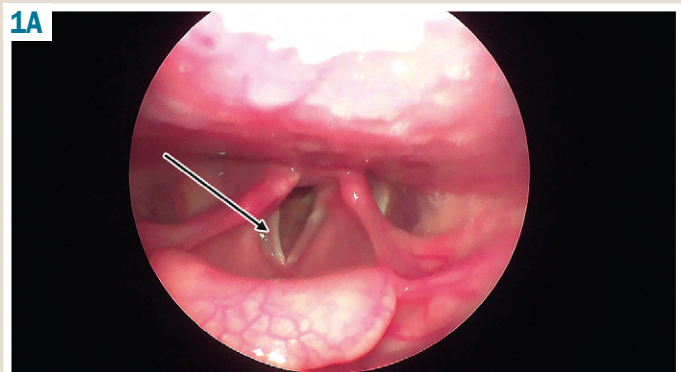


Рис. 1. Поопераційний параліч правої половини гортані: відеоларингоскопічна картина під час дихання (А) та фонації (Б). Нерухома ГС розташована в інтермедіанному положенні, її медіанний край серпоподібно вигнутий (позначено стрілкою).

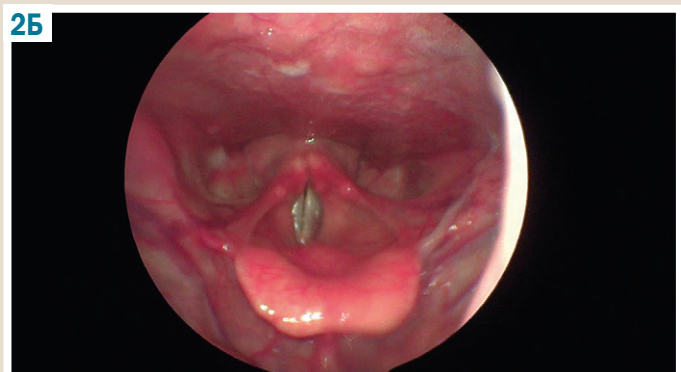
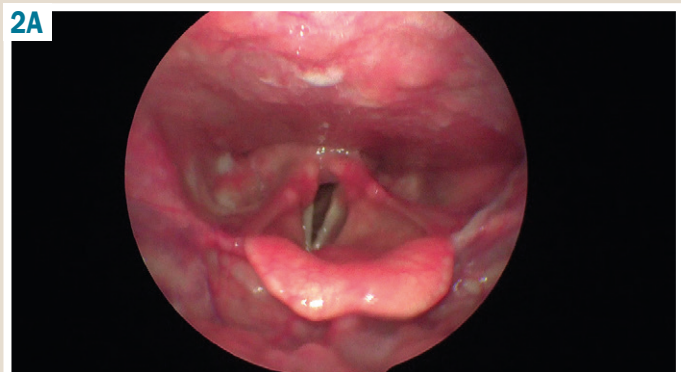


Рис. 2. Відеоларингоскопічна картина під час дихання (А) та фонації (Б) після відтермінованої іпсилатеральної нейрорафії ansa cervicalis – ПГН. Нерухома ГС медіалізувалася, з'явився тонус ГС.

**Таблиця 3.** Зміни показників ФЗД через 12 місяців після реіннервації гортані (% від належного, n = 23)

| Показник | Перед операцією | Через 12 міс після операції |
|----------|-----------------|-----------------------------|
| FVC      | 114,8 ± 3,5     | 113,9 ± 3,4                 |
| FEV1     | 111,3 ± 4,1     | 107,6 ± 3,0                 |
| FEV1/FVC | 77,4 ± 0,7      | 77,3 ± 0,8                  |
| MEF75    | 106,5 ± 4,8     | 104,1 ± 3,2                 |
| MEF50    | 93,5 ± 5,6      | 92,3 ± 5,2                  |
| MEF25    | 59,9 ± 6,6      | 50,4 ± 3,2                  |
| PEF      | 110,6 ± 5,0     | 109,1 ± 3,7                 |

**FVC:** форсована життєва ємність; **FEV1:** об'єм форсованого видиху за першу секунду; **MEF75:** максимальна об'ємна швидкість на рівні 75 % FVC; **MEF50:** максимальна об'ємна швидкість на рівні 50 % FVC; **MEF25:** максимальна об'ємна швидкість на рівні 25 % об'єму FVC; **PEF:** пікова об'ємна швидкість.

показників ФЗД через 12 місяців після реіннервації гортані порівняно з вихідними даними (табл. 3).

## Обговорення

У разі вдалої неселективної реіннервації гортані спостерігали медіалізацію паралізованої ГС, але не відзначали її рух у зв'язку з такими факторами:

- *ansa cervicalis* забезпечує генерацію збудження меншої амплітуди, ніж у високоамплітудних мотонейронів ПГН, може сприяти поліпшенню тонуусу ГС, але не відновлювати її координований рух [10–13];

- нервові волокна (аддукторних та абдукторних м'язів) розташовані у ПГН хаотично, тому при регенерації нервові волокна з *ansa cervicalis* уздовж ендоневральної трубки ПГН випадково іннервують абдукторні та аддукторні м'язи гортані. Оскільки групи різноспрямованих м'язів іннервуються синхронно імпульсом одного потенціалу, рух ГС не відбувається [14];

- ПГН містить майже 500–1000 нервових волокон абдукторних та аддукторних м'язів, до того ж, кількість аддукторних нервових волокон істотно більша (у 2,5–3,0 рази), ніж абдукторних; через це м'язи-аддуктори, котрі сприяють приведенню ГС, сильніші порівняно з м'язами, що сприяють відведенню ГС (абдукторами), внаслідок чого ГС після нейрорафії переходить в медіанну або парамедіанну позицію [10].

## Висновки

1. Метод неселективної реіннервації гортані анастомозом *ansa cervicalis* – ПГН – достатньо фізіологічний, має постійний ефект, сприяє відновленню голосової функції гортані при абдукційних паралічах. Ендокринний хірург може застосовувати цей метод одночасно з операцією на ЩЗ.

2. Нормальний або майже нормальний голос досягається і при первинній, і при відтермінованій реіннервації гортані.

3. Медіалізація нерухомої ГС після реіннервації гортані не призводить до погіршення показників зовнішнього дихання.

**Перспективи подальших досліджень.** Метод неселективної реіннервації гортані потребує на вивчення в багатоцентричних проспективних дослідженнях із вибіркою пацієнтів, що достатня для статистичного аналізу. Доцільним є оцінювання пацієнторієнтованих віддалених результатів хірургічного втручання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 09.06.2020

## Відомості про авторів:

Паламарчук В. О., канд. мед. наук, зав. відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9554-4817](https://orcid.org/0000-0001-9554-4817)

Товкай О. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, директор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1329-279X](https://orcid.org/0000-0002-1329-279X)

Войтенко В. В., канд. мед. наук, зав. хірургічного відділення, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4627-9364](https://orcid.org/0000-0002-4627-9364)

Соломеннікова Н. В., лікар-отоларинголог, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9920-8861](https://orcid.org/0000-0001-9920-8861)

## Information about authors:

Palamarchuk V. O., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv.

Tovkai O. A., MD, PhD, Director of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv.

Voitenko V. V., MD, PhD, Head of the Surgical Department, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv.

Solomennikova N. V., MD, Otolaryngologist, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv.

## Сведения об авторах:

Паламарчук В. А., д-р мед. наук, зав. отделом эндокринной хирургии, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев.

Товкай А. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, директор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев.

Войтенко В. В., канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев.

Соломенникова Н. В., врач-отоларинголог, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев.

## Список літератури

- [1] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017. Vol. 67. Issue 1. P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] Chapter 21 surgery of the thyroid / E. Kaplan et al. *Endotext [Internet]*. / Eds. K. R. Feingold et al. MDText.com, Inc, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285564/>
- [3] Distinct Disease and Functional Characteristics of Thyroid Surgery-Related Vocal Fold Palsy / W. C. Tseng et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. Issue 7. P. 943-950. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0004>

- [4] Паламарчук В. А. Влияние неселективной реиннервации гортани на основные характеристики голоса. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 1. С. 114-117.
- [5] Aynehchi B. B., McCoul E. D., Sundaram K. Systematic review of laryngeal reinnervation techniques. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2010. Vol. 143. Issue 6. P. 749-759. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.09.031>
- [6] Crumley R. L. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Journal of Voice*. 1994. Vol. 8. Issue 1. P. 79-83. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(05\)80323-6](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(05)80323-6)
- [7] Olson D. E., Goding G. S., Michael D. D. Acoustic and perceptual evaluation of laryngeal reinnervation by ansa cervicalis transfer. *Laryngoscope*. 1998. Vol. 108. Issue 12. P. 1767-1772. <https://doi.org/10.1097/00005537-199812000-00002>
- [8] Smith M. E., Roy N., Stoddard K. Ansa-RLN reinnervation for unilateral vocal fold paralysis in adolescents and young adults. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2008. Vol. 72. Issue 9. P. 1311-1316. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.05.004>
- [9] Ларин А. С., Паламарчук В. А., Войтенко В. В. Коррекция срединного ятрогенного стеноза гортани в раннем послеоперационном периоде в тиреоидной хирургии. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018. № 1. С. 35-43. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126910](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126910)
- [10] Laryngeal Reinnervation Using Ansa Cervicalis for Thyroid Surgery-Related Unilateral Vocal Fold Paralysis: A Long-Term Outcome Analysis of 237 Cases / W. Wang et al. *PLOS ONE*. 2011. Vol. 6. Issue 4. P. e19128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019128>
- [11] Non-selective laryngeal reinnervation in a child with unilateral left vocal fold palsy utilizing laryngeal electromyography / M. Faoury et al. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019. Vol. 2019. Issue 2. P. rjz039. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz039>
- [12] Chhetri D. K., Blumin J. H. Laryngeal reinnervation for unilateral vocal fold paralysis using ansa cervicalis nerve to recurrent laryngeal nerve anastomosis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012. Vol. 23. Issue 3. P. 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2012.06.003>
- [13] Innervation status in chronic vocal fold paralysis and implications for laryngeal reinnervation / R. J. Lin et al. *Laryngoscope*. 2018. Vol. 128. Issue 7. P. 1628-1633. <https://doi.org/10.1002/lary.27078>
- [14] Neurotrophin expression and laryngeal muscle pathophysiology following recurrent laryngeal nerve transection / B. Wang et al. *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 13. Issue 2. P. 1234-1242. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4684>

## References

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] Kaplan, E., Angelos, P., Applewhite, M., Mercier, F., & Grogan, R. H. (2015). Chapter 21 surgery of the thyroid. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D. L. Trencle, ... D. P. Wilson (Eds.). *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285564/>
- [3] Tseng, W. C., Pei, Y. C., Wong, A. M., Li, H. Y., & Fang, T. J. (2016). Distinct Disease and Functional Characteristics of Thyroid Surgery-Related Vocal Fold Palsy. *Thyroid*, 26(7), 943-950. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0004>
- [4] Palamarchuk, V. A. (2014). Vliyanie neselektivnoi reinnervatsii gortani na osnovnye kharakteristiki golosa [Impact of nonselective laryngeal reinnervation on main voice characteristics]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, (1), 114-117. [in Russian].
- [5] Aynehchi, B. B., McCoul, E. D., & Sundaram, K. (2010). Systematic review of laryngeal reinnervation techniques. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 143(6), 749-759. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.09.031>
- [6] Crumley, R. L. (1994). Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Journal of Voice*, 8(1), 79-83. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(05\)80323-6](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(05)80323-6)
- [7] Olson, D. E., Goding, G. S., & Michael, D. D. (1998). Acoustic and perceptual evaluation of laryngeal reinnervation by ansa cervicalis transfer. *Laryngoscope*, 108(12), 1767-1772. <https://doi.org/10.1097/00005537-199812000-00002>
- [8] Smith, M. E., Roy, N., & Stoddard, K. (2008). Ansa-RLN reinnervation for unilateral vocal fold paralysis in adolescents and young adults. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 72(9), 1311-1316. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.05.004>
- [9] Larin, O. S., Palamarchuk, V. O., & Voitenko, V. V. (2018). Korrektsiya sredinnogo yatrogennoho stenoza gortani v rannem posleoperatsionnom periode v tireoidnoi khirurgii [Correction of median iatrogenic laryngeal stenosis in early postoperative period of thyroid surgery].



## Актуальні питання діагностики та лікування папілярного раку щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту

С. М. Завгородній <sup>1</sup>, К. О. Зимня <sup>1,2</sup>, А. І. Рілов <sup>2</sup>,  
М. Б. Данилюк <sup>1</sup>, М. А. Кубрак <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, 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:

аутоімунний тиреоїдит, папілярний рак щитоподібної залози.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 670-675

\*E-mail: gkbesmp.zp@gmail.com

Сучасні дослідження показують, що при папілярному раку щитоподібної залози (ПРЩЗ), який асоційований з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ), визначають більше малігнізованих вузлів. Однак не досліджено, як саме АІТ впливає на розвиток і перебіг папілярного раку щитоподібної залози.

**Мета роботи** – визначити частоту аутоімунного тиреоїдиту при папілярному раку щитоподібної залози та дослідити частоту його метастазування.

**Матеріали та методи.** Здійснили ретроспективний аналіз 63 історій хвороби пацієнтів із діагнозом ПРЩЗ, які отримували лікування в хірургічному відділенні ТОВ «ВІЗУС» із січня 2018 до грудня 2019 року. Середній вік пацієнтів – 53,1 ± 10,4 року. Серед хворих було 56 (88,9 %) жінок і 7 (11,1 %) чоловіків. Усі пацієнти отримали хірургічне лікування. Критерій залучення в основну групу – виявлення під час патогістологічного дослідження ПРЩЗ та АІТ – 33 (52,4 %) пацієнти. У групу порівняння включили пацієнтів із ПРЩЗ без АІТ – 30 (47,6 %).

**Результати.** Гіпотиреоз виявили в 5 (15,2 %) осіб основної групи, в решті хворих – 28 (84,8 %) – діагностували еутиреоз. Усі пацієнти групи порівняння – 30 (100 %) – були у стані еутиреозу. Підвищення рівня антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) визначили в 14 (42,4 %) осіб основної групи, підвищення цього показника в пацієнтів групи порівняння не виявили. Зміни ультрасонографічних характеристик паренхіми щитоподібної залози, що властиві для АІТ, встановили в 13 (39,4 %) осіб основної групи та у 9 (30,0 %) осіб групи порівняння,  $p = 0,3714$ .

За результатами цитологічного дослідження пунктів вузлів щитоподібної залози, фолікулярну неоплазію виявили в 6 (18,2 %) пацієнтів з основної групи та у 2 (6,7 %) осіб групи порівняння,  $p = 0,0473$ . За результатами патогістологічного дослідження, поєднання ПРЩЗ з АІТ виявили у 33 (52,4 %) пацієнтів. Метастазування раку в регіональні лімфовузли спостерігали в 14 (42,4 %) пацієнтів з АІТ та у 10 (33,3 %) із групи порівняння,  $p < 0,0356$ .

**Висновки.** Результати ультразвукового дослідження, тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та визначення рівня тиреоїдних гормонів у крові недостатньо інформативні для встановлення діагнозу АІТ. Зміни паренхіми щитоподібної залози, що властиві для АІТ, ускладнюють діагностику злоякісних новоутворень. Частота метастазування ПРЩЗ, яка має перебіг на тлі АІТ, – вища, ніж без нього.

### Key words:

autoimmune thyroiditis, papillary thyroid carcinoma.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 670-675

## Current issues relating to diagnostics and treatment of papillary thyroid cancer with coexistent autoimmune thyroiditis

S. M. Zavhorodnyi, K. O. Zymnia, A. I. Rylov, M. B. Danyliuk, M. A. Kubrak

Recent studies have shown that papillary thyroid cancer (PTC) associated with autoimmune thyroiditis (AIT) has a higher percentage of malignant nodes. However, it has not been studied how AIT affects the development and course of PTC.

**The aim** was to determine the incidence of autoimmune thyroiditis in papillary thyroid cancer and study the frequency of its metastasis.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 63 case histories of patients diagnosed with PTC who received treatment in the Surgery Department of "VIZUS" LLC from January 2018 to December 2019 was performed. The mean age of the patients was 53.1 ± 10.4 years. There were 56 (88.9 %) women and 7 (11.1 %) men among the patients. All the patients underwent surgical treatment. An inclusion criterion for the main group was pathohistologically confirmed PTC and AIT – 33 patients (52.4 %). The comparison group included patients with PTC without AIT – 30 (47.6 %).

**Results.** Hypothyroidism was detected in 5 (15.2 %) persons of the main group, and the other patients were diagnosed with euthyroidism – 28 (84.8 %). All the comparison group patients – 30 (100 %) were in a state of euthyroidism. Elevation of antibodies to thyroperoxidase (AT-TPO) was found in 14 (42.4 %) persons in the main group, while no increase in this indicator was found among the comparison group patients. The specific to AIT changes in the ultrasonographic characteristics of the thyroid parenchyma were detected in 13 patients (39.4 %) of the main group and in 9 (30.0 %) patients of the comparison group,  $P = 0.3714$ .

Following the cytological examination results of thyroid nodule aspirates, follicular neoplasia was detected in 6 (18.2 %) patients of the main group and in 2 (6.7 %) of the comparison group,  $P = 0.0473$ . The pathohistological examination revealed a combination of PTC with AIT in 33 (52.4 %) patients. Cancer metastasis to the regional lymph nodes was observed in 14 (42.4 %) patients with AIT and 10 (33.3 %) patients of the comparison group,  $P < 0.0356$ .



**Conclusions.** The results of ultrasound, fine-needle aspiration biopsy and measurement of serum thyroid hormone levels are not sufficiently informative to diagnose AIT. The specific to AIT changes in the thyroid parenchyma impede the diagnosis of malignancies. The metastasis frequency in PTC with coexistent AIT is higher than without it.

## Актуальные вопросы диагностики и лечения папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита

С. Н. Завгородний, Е. А. Зимняя, А. И. Рылов, М. Б. Данилюк, М. А. Кубрак

Современные исследования показывают, что при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ), ассоциированном с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), определяют больше малигнизированных узлов. Однако не исследовано, как АИТ влияет на развитие и течение папиллярного рака щитовидной железы.

**Цель работы** – определить частоту аутоиммунного тиреоидита при папиллярном раке щитовидной железы и исследовать частоту его метастазирования.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 63 историй болезни пациентов с диагнозом ПРЩЖ, получавших лечение в хирургическом отделении ООО «ВИЗУС» за период с января 2018 года по декабрь 2019. Средний возраст пациентов –  $53,1 \pm 10,4$  лет. Среди больных было 56 (88,9 %) женщин и 7 (11,1 %) мужчин. Всем больным проведено хирургическое лечение. Критерий включения в основную группу – установление при патогистологическом исследовании ПРЩЖ и АИТ – 33 (52,4 %) пациента. В группу сравнения включены больные с ПРЩЖ без АИТ – 30 (47,6 %) человек.

**Результаты.** Гипотиреоз диагностирован у 5 (15,2 %) пациентов основной группы, у остальных больных – 28 (84,8 %) – эутиреоз. Все пациенты группы сравнения – 30 (100 %) – в состоянии эутиреоза. Повышение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) установлено у 14 (42,4 %) лиц основной группы, повышение этого показателя среди пациентов группы сравнения не обнаружено. Изменения ультрасонографических характеристик паренхимы щитовидной железы, присущих АИТ, установлены у 13 (39,4 %) пациентов основной группы, у 9 (30,0 %) больных из группы сравнения,  $p = 0,3714$ . По результатам цитологического исследования пунктатов узлов щитовидной железы, фолликулярная неоплазия диагностирована у 6 (18,2 %) пациентов основной группы, у 2 (6,7 %) лиц из группы сравнения,  $p = 0,0473$ . По результатам патогистологического исследования, сочетание ПРЩЖ с АИТ отмечены у 33 (52,4 %) пациентов. Метастазирование рака в региональные лимфоузлы наблюдали у 14 (42,4 %) пациентов с АИТ, у 10 (33,3 %) больных из группы сравнения,  $p < 0,0356$ .

**Выводы.** Результаты ультразвукового исследования, тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и определения уровня тиреоидных гормонов в крови недостаточно информативны для постановки диагноза АИТ. Изменения паренхимы щитовидной железы, характерные для АИТ, затрудняют диагностику злокачественных новообразований. Частота метастазирования ПРЩЖ, протекающего на фоне АИТ, – выше, чем без него.

**Ключевые слова:**  
аутоиммунный тиреоидит, рак щитовидной железы.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 670-675

Аутоімунний тиреоїдит посідає провідне місце у структурі захворювань щитоподібної залози та спричиняє розвиток гіпотиреоїдного стану у 2–15 % пацієнтів із тиреоїдною патологією [1,2]. За даними різних авторів, поширеність цього захворювання серед дорослого населення коливається від 2 % до 6 % [3,4]. За останні п'ять років захворюваність на АІТ у Запорізькій області зросла з 56,6 до 61,3 випадку на 100 тис. населення.

Зростає актуальність проблеми діагностики АІТ, оскільки залишаються невирішеними питання щодо етіології та патогенезу цієї патології [5,6]. Поряд з тим постає проблема гіпердіагностики цього захворювання, що пов'язано з верифікацією діагнозу тільки за окремими ознаками, як-от наявність у крові пацієнта підвищених титрів антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) та за змінами, що визначають під час ультрасонографії [7]. Але підвищення рівня АТ-ТПО виявляють у 10–15 % здорових осіб, які перебувають у стані еутиреозу [8]. Цей факт робить неможливим правильність діагнозу тільки за критерієм титрів антитіл.

Причина важливості своєчасної діагностики АІТ – не тільки розвиток гіпотиреоїдного стану, що притаманний для цього захворювання, але і його зв'язок із підвищеним ризиком малигнізації вузлових утворень щитоподібної залози. В останні роки активно обговорюють проблему АІТ як фонового захворювання для ПРЩЖ [9,10].

У разі розвитку АІТ відбувається не тільки інфільтрація тканини щитоподібної залози лімфоцитами, але і структурні зміни тиреоцитів, що ускладнює діагностику

малигнізації у вузлах щитоподібної залози [11]. Деякі роботи показують: при папілярному раку щитоподібної залози, що асоційований із хронічним тиреоїдитом, виявляють більше малигнізованих вузлів [12].

Незважаючи на сучасні дослідження з цього питання, ще не досліджено, як саме АІТ впливає на розвиток і перебіг ПРЩЖ.

### Мета роботи

Визначити частоту аутоімунного тиреоїдиту при папілярному раку щитоподібної залози та дослідити частоту його метастазування.

### Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 63 історій хвороби пацієнтів із діагнозом ПРЩЖ, які отримували лікування в хірургічному відділенні ТОВ «ВИЗУС» із січня 2018 до грудня 2019 року. Середній вік пацієнтів становив  $53,1 \pm 10,4$  року. Серед хворих було 56 (88,9 %) жінок і 7 (11,1 %) чоловіків. Усіх пацієнтів обстежили в обсязі клінічного огляду, ультразвукового дослідження, тонкоігольової аспіраційної пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози. Хворим зробили аналіз крові на визначення рівня гормонів: тиреотропного, АТ-ТПО, тиреоглобуліну, трийодтироніну, тироксину, кальцитоніну. Для оцінювання злоякісності вузла щитоподібної залози під час ультразвукового дослідження використовували

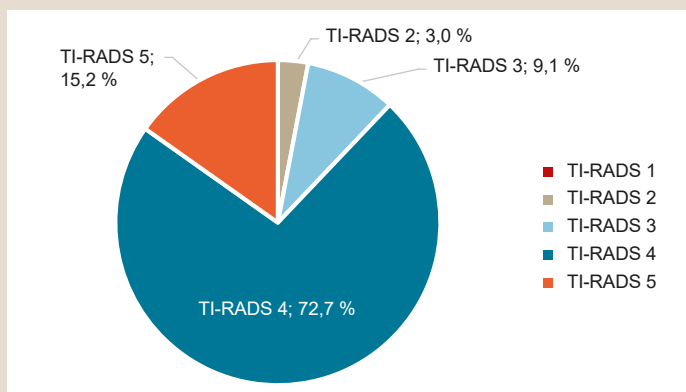


Рис. 1. Характеристика вузлових утворень згідно з системою TI-RADS у пацієнтів основної групи (n = 33).

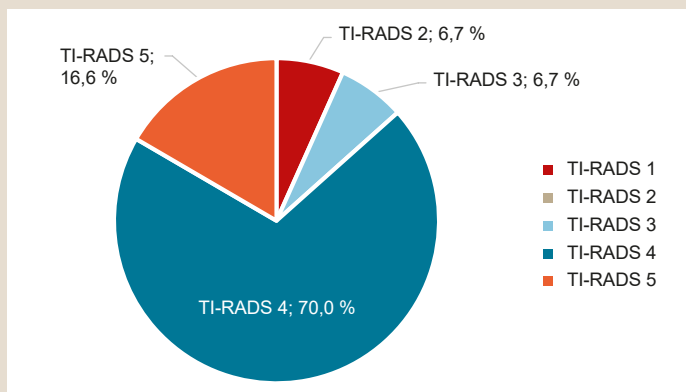


Рис. 2. Характеристика вузлових утворень згідно з системою TI-RADS у пацієнтів групи порівняння (n = 30).

критерії ACR TI-RADS 2017, а протягом цитологічного дослідження – шкалу Bethesda [13–15].

Операцію в обсязі тиреоїдектомії, центральної лімфодисекції виконали 29 (46,1 %) особам. Латеральну лімфодисекцію з боку ураження щитоподібної залози здійснили у 25 (39,7 %) пацієнтів із розміром пухлини більше ніж 2 см та у хворих, в яких інтраопераційно підтверджено експрес біопсією метастатичне ураження лімфовузлів шостої групи та/або югулярного лімфатичного колектору, третьої групи [16].

Тиреоїдектомію виконали 9 (14,2 %) прооперованим, яким діагноз ПРЩЗ встановили тільки після результатів патогістологічного дослідження.

Усіх пацієнтів, залежно від результатів патогістологічного дослідження, поділили на дві групи. Критерій залучення в основну групу – виявлення під час патогістологічного дослідження ПРЩЗ та АІТ – 33 (52,4 %) хворих. У групу порівняння ввійшли пацієнти з ПРЩЗ без АІТ – 30 (47,6 %) осіб.

Результати дослідження опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтні за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software inc. (ліцензійний № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404). Статистично значущими в нашому дослідженні вважали результати, якщо рівень  $p < 0,05$ .

## Результати

В основну групу залучені 32 (97,0 %) жінки, 1 (3,0 %) чоловік. Серед хворих групи порівняння – 24 (80,0 %) жінок і 6 (20,0 %) чоловіків. Середній вік осіб основної групи становив  $52,2 \pm 9,8$  року, у групі порівняння –  $54,2 \pm 11,1$  року,  $p = 0,7346$ .

В ендокринолога з приводу вузлового утворення щитоподібної залози перебували на спостереженні понад 1 рік 14 (42,4 %) пацієнтів основної групи та 18 (62,1 %) осіб групи порівняння. Препарати тироксину приймали по одному хворому з кожної групи, що становить 3,0 % для пацієнтів основної та 3,4 % для групи порівняння.

Еутиреоз в основній групі діагностували у 28 (84,8 %) пацієнтів, гіпотиреоз – у 5 (15,2 %). Усі госпіталізовані у групі порівняння – 30 (100 %) – були у стані еутиреозу. Підвищення рівня АТ-ТПО виявили в 14 (42,4 %) госпіталізованих основної групи; у групі порівняння – не виявили. Аналізуючи рівні тиреоглобуліну, виявили підвищення рівня цього показника у 1 (3,0 %) хворого основної групи. З-поміж пацієнтів групи порівняння підвищений рівень тиреоглобуліну виявили у 8 (26,7 %) пацієнтів, що підтверджує відомості фахової літератури про неінформативність рівня цього показника для діагностики ПРЩЗ [17].

За результатами ультразвуграфічного обстеження з використанням стратифікаційної системи оцінювання вузлових утворень TI-RADS, припущення про наявність злоякісного утворення зробили у 24 (72,7 %) пацієнтів основної групи та 21 (70,0 %) хворого групи порівняння,  $p = 0,4671$ .

Високий ризик злоякісності встановили в 5 (15,2 %) осіб основної групи та 5 (16,6 %) пацієнтів групи порівняння,  $p = 0,3984$ . У 4 (12,1 %) хворих основної групи та 4 (13,4 %) осіб групи порівняння вузлові утворення визначили як доброякісні,  $p = 0,7836$  (рис. 1, 2).

Зміни ультразвуграфічних характеристик паренхіми щитоподібної залози, що властиві для АІТ, встановили у 13 (39,4 %) осіб основної групи. У групі порівняння аналогічні ознаки виявили в 9 (30,0 %) хворих,  $p = 0,4462$ .

Під час цитологічного дослідження пунктату вузлів щитоподібної залози, згідно з системою стратифікації ризику Bethesda, фолікулярну неоплазію встановили в 6 (18,2 %) пацієнтів з основної групи та у 2 (6,7 %) осіб групи порівняння,  $p = 0,0414$ . Припущення про малігнізацію – у 16 (48,5 %) осіб основної групи, 19 (63,3 %) – групи порівняння,  $p = 0,3784$ . Рак під час дослідження виявили в 10 (30,3 %) хворих основної групи та в 6 (20,0 %) групи порівняння,  $p = 0,4761$  (рис. 3, 4).

За результатами патогістологічного дослідження, поєднання ПРЩЗ з АІТ виявили у 33 (52,4 %) пацієнтів.

У структурі форм АІТ в основній групі в 17 (51,5 %) виявили тиреоїдит Хашимото, у 9 (27,3 %) – лімфоцитарний тиреоїдит, у 4 (12,1 %) – лімфоматозний морфологічний тип, у 3 (9,1 %) – фокальний лімфоцитарний тиреоїдит.

Під час патогістологічного дослідження макропрепаратів виявили різні морфологічні типи папілярного раку щитоподібної залози. В основній групі класичний варіант раку виявили у 24 (73,0 %) пацієнтів, у групі порівняння – у 16 (53,3 %),  $p = 0,0357$ . Дифузно-склерозувальний та інкапсульований варіант у хворих

основної групи діагностували в 1 (3,0 %) і 4 (12,0 %) випадках відповідно. У групі порівняння – у 3 (10,0 %) та 9 (30,0 %) пацієнтів відповідно. В 1 (3,0 %) хворого основної групи та у 2 (6,7 %) групи порівняння виявили фолікулярний варіант ПРЩЗ. Висококлетинний варіант діагностували у 3 (9,0 %) прооперованих основної групи; у групі порівняння цей варіант не виявили.

Метастази в регіонарні лімфовузли виявили в 14 (42,4 %) пацієнтів основної групи та в 10 (33,3 %) хворих групи порівняння,  $p = 0,0487$  (табл. 1).

## Обговорення

Згідно з даними сучасних наукових досліджень, у пацієнтів із поєднанням папілярного раку щитоподібної залози та АІТ частіше спостерігають порушення гормонального тла [4,6]. За результатами нашого дослідження, у 5 (15,2 %) хворих основної групи виявили гіпотиреоз, а в пацієнтів групи порівняння порушення функції щитоподібної залози не виявили. Спостерігали підвищення рівня АТ-ТПО в основній групі в 14 (42,4 %) пацієнтів, у групі порівняння не визначили підвищення цього показника.

За даними фахової літератури, для встановлення діагнозу АІТ тільки результатів ультразвукографічного дослідження щитоподібної залози недостатньо [10]. Це підтверджується результатами, що отримали, – ультразвукографічні ознаки АІТ виявили у 13 осіб основної групи (39,4 %), у 9 (30,0 %) пацієнтів із групи порівняння,  $p = 0,3714$ .

Нині думки авторів щодо обсягу оперативного втручання, доцільності виконання центральної та латеральної лімфатичної дисекції різняться [15–17]. Результати дослідження схиляють до агресивнішої тактики та розширення обсягу оперативного втручання в пацієнтів із раком щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту. У пацієнтів із папілярним раком щитоподібної залози та АІТ під час тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії частіше спостерігали фолікулярну неоплазію – 18,2 %, у хворих другої групи – у 6,7 %,  $p < 0,0414$ .

Частота метастазування в центральну групу лімфовузлів однакова в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом і без нього – 24,2 % та 23,4 % відповідно,  $p = 0,7135$ .

Метастазування у 3 та 4 групах лімфовузлів частіше спостерігали в разі перебігу папілярного раку на тлі АІТ – 18,2 % порівняно з 10,0 % у пацієнтів із ПРЩЗ і без АІТ,  $p = 0,0416$ . Це зумовлює підвищення уваги під час виконання оперативного втручання та необхідність обов'язкової ревізії латерального лімфатичного колектора в цих пацієнтів.

## Висновки

1. Результати ультразвукового дослідження, тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії та рівні тиреоїдних гормонів у крові недостатньо інформативні для встановлення діагнозу аутоімунного тиреоїдиту. На це вказує результат доопераційного аналізу пацієнтів, коли у 28 (84,8 %) хворих цю патологію не діагностували.

2. Зміни паренхіми щитоподібної залози, що властиві для аутоімунного тиреоїдиту, ускладнюють діагностику злоякісних новоутворень: у 21,2 % пацієнтів цитологічна

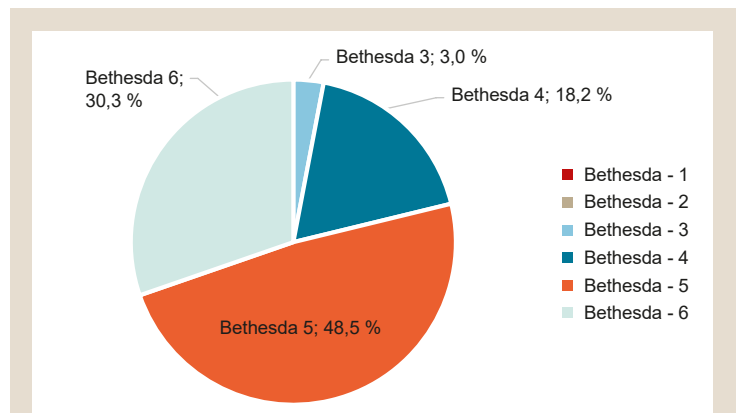


Рис. 3. Результати цитологічного дослідження пунктів вузлів у пацієнтів основної групи (n = 33).

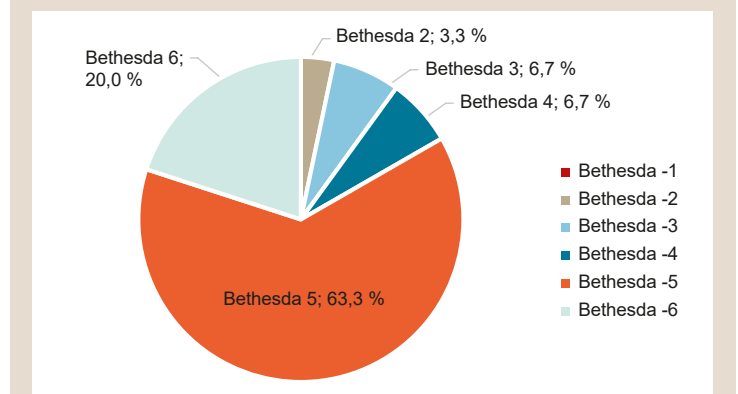


Рис. 4. Результати цитологічного дослідження пунктів вузлів у пацієнтів групи порівняння (n = 30).

Таблиця 1. Структура онкопатології у групах порівняння за класифікацією TNM (2018)

| n |        | Основна група (n = 33) |      | Група порівняння (n = 30) |      |
|---|--------|------------------------|------|---------------------------|------|
|   |        | %                      | n    | %                         | n    |
| T | 1a     | 8                      | 24,2 | 14                        | 46,6 |
|   | 1a (m) | 2                      | 6,1  | 2                         | 6,7  |
|   | 1b     | 13                     | 39,4 | 4                         | 13,3 |
|   | 1b (m) | 2                      | 6,1  | 1                         | 3,3  |
|   | 2      | 1                      | 3,0  | 2                         | 6,7  |
|   | 2 (m)  | 3                      | 9,1  | 0                         | 0    |
|   | 3a     | 1                      | 3,0  | 2                         | 6,7  |
|   | 3a (m) | 1                      | 3,0  | 2                         | 6,7  |
|   | 3b     | 1                      | 3,0  | 2                         | 6,7  |
|   | 3b (m) | 1                      | 3,0  | 1                         | 3,3  |
| N | 0      | 14                     | 42,4 | 16                        | 53,3 |
|   | 1a     | 8                      | 24,2 | 7                         | 23,4 |
|   | 1b     | 6                      | 18,2 | 3                         | 10,0 |
|   | x      | 5                      | 15,2 | 4                         | 13,3 |
| M | x      | 33                     | 100  | 30                        | 100  |

картина пунктату вузла щитоподібної залози відповідає критеріям Bethesda 3 та 4, а в пацієнтів без аутоімунного тиреоїдиту ці критерії виявили у 13,3 % випадків,  $p = 0,0461$ .

3. Частота метастазування папілярного раку щитоподібної залози, що перебігає на тлі аутоімунного тиреоїдиту, більша, ніж без нього та становить 42,4 % і 33,4 % відповідно,  $p = 0,0487$ .

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 22.06.2020

#### Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3082-3406](https://orcid.org/0000-0003-3082-3406)

Зимня К. О., старший лаборант каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1595-9666](https://orcid.org/0000-0002-1595-9666)

Рилов А. І., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [000-0003-0515-2495](https://orcid.org/000-0003-0515-2495)

Данилюк М. Б., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4515-7522](https://orcid.org/0000-0003-4515-7522)

Кубрак М. А., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4051-9336](https://orcid.org/0000-0003-4051-9336)

#### Information about authors:

Zavhorodnyi S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zymnia K. O., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Rylov A. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kubrak M. A., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Завгородний С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Зимняя Е. А., старший лаборант каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рылов А. И., канд. мед. наук, доцент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Данилюк М. Б., ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кубрак М. А., ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives / N. Bothra et al. *Clinical Endocrinology*. 2017. Vol. 87. Issue 2. P. 201-206. <https://doi.org/10.1111/cen.13323>
- [2] A multifunctional long-term release system for treatment of hypothyroidism / C. Kutlu Kaya, S. Gümrükcü, A. S. Saraç, F. N. Kök. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2020. Vol. 108A. Issue 3. P. 760-769. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36855>

- [3] Шеремет М. І. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу вузлового ендемічного зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту з урахуванням молекулярно-генетичних предикторів : дис. ... док. мед. наук : 14.01.03 / Тернопіль, 2019. 394 с.
- [4] Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / F. Ragusa et al. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 33. Issue 6. P. 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
- [5] Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence / F. Gabalec et al. *Endokrynologia Polska*. 2016. Vol. 67. Issue 1. P. 48-53. <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0022>
- [6] Поліморфізм генів APO-1/Fas, CTLA-4 та BCL-2 у пацієнтів, оперованих із приводу вузлової патології щитоподібної залози / М. І. Шеремет та ін. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017. № 2. С. 13-20. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.2.7949>
- [7] A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal / G. Grani et al. *Endocrine*. 2015. Vol. 49. Issue 2. P. 361-365. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0441-5>
- [8] Шеремет М. І., Шідловський В. О., Сидорчук Л. П. Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2014. Т. 19. № 3. С. 227-235.
- [9] Ткаченко В. І., Рімар Ю. Я. Сучасний погляд на фактори ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози: системний аналіз. *Сімейна медицина*. 2018. № 3. С. 57-66.
- [10] High Genetic Diversity and No Evidence of Clonal Relation in Synchronous Thyroid Carcinomas Associated with Hashimoto's Thyroiditis: A Next-Generation Sequencing Analysis / C. Molnár et al. *Diagnostics*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 48. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10010048>
- [11] The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer / N. Silva de Moraes et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2019. Vol. 3. Issue 4. P. 791-800. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00427>
- [12] Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocyctic changes availability in the tumor cells / T. Bogdanova et al. *Experimental Oncology*. 2019. Vol. 41. Issue 3. P. 235-241. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554>
- [13] ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / F. N. Tessler et al. *Journal of the American College of Radiology*. 2017. Vol. 14. Issue 5. P. 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- [14] Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature / S. Alshaiikh, Z. Harb, E. Aljufairi, S. A. Almahari. 2018. *CytoJournal*. Vol. 15. P. 4. [https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal\\_32\\_17](https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17)
- [15] The reliability of fine-needle aspiration biopsy in terms of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis / M. Kapan et al. *International Surgery*. 2015. Vol. 100. Issue 2. P. 249-253. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00209.1>
- [16] 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B. R. Haugen et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. Issue 1. P. 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [17] Shirley L. A., Jones N. B., Phay J. E. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2017. Vol. 7. P. 122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00122>

#### References

- [1] Bothra, N., Shah, N., Goroshi, M., Jadhav, S., Padalkar, S., Thakkar, H., Toteja, G. S., Shivane, V., Lila, A., & Bandgar, T. (2017). Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives. *Clinical Endocrinology*, 87(2), 201-206. <https://doi.org/10.1111/cen.13323>
- [2] Kutlu Kaya, C., Gümrükcü, S., Saraç, A. S., & Kök, F. N. (2020). A multifunctional long-term release system for treatment of hypothyroidism. *Journal of Biomedical Materials Research*, 108A(3), 760-769. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36855>
- [3] Sheremet, M. I. (2019). *Optimizatsiia diahnostryky, khirurgichnoho likuvannia ta prohnozuvannia perebihu vuzlovoho endemichnoho zoba na tli avtoimunnogo tyreoidytu z urakhuvanniam molekuliar-no-henetychnykh predyktoriv*. (Dis... dokt. med. nauk). [Optimization of diagnostics, surgical treatment and prognosis of the course of nodular endemic goiter on the background of autoimmune thyroiditis, taking into account molecular genetic predictors]. (Dr. med. sci. diss.). Ternopil. [in Ukrainian].
- [4] Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimoto's thy-



- roiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6), Article 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
- [5] Gabalec, F., Srbova, L., Nova, M., Hovorkova, E., Hornychova, H., Jakubikova, I., Ryska, A., & Cap, J. (2016). Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynologia Polska*, 67(1), 48-53. <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0022>
- [6] Sheremet, M. I., Sydorochuk, L. P., Shidlovskiy, V. O., Bedeniuk, A. D., Kurochkin, G. S., & Levitsky, A. V. (2017). Polimorfizm henuv APO-1/Fas, CTLA-4 ta BCL-2 u patsientiv, operovanykh iz pryvodu vuzlovoi patolohii shchytopodibnoi zalozy [APO-1/Fas, CTLA-4 and BCL-2 genes polymorphism in patients, operated on nodular thyroid pathology]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, (2), 13-20. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.2.7949> [in Ukrainian].
- [7] Grani, G., Carbotta, G., Nesca, A., D'Alessandri, M., Vitale, M., Del Sordo, M., & Fumarola, A. (2015). A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal. *Endocrine*, 49(2), 361-365. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0441-5>
- [8] Sheremet, M. I., Shidlovskiy, V. O., & Sidorchuk, L. P. (2014). Avtoimunnyi tyreoidyt. Suchasni pohliady na patohenez ta likuvannia (ohliad literatury) [Autoimmune thyroiditis. Modern views on the pathogenesis and treatment (literature review)]. *Endokrynolohiia*, 19(3), 227-235. [in Ukrainian].
- [9] Tkachenko, V. I., & Rimar, Ya. Yu. (2018). Suchasnyi pohliad na faktory ryzyku zloiakisnykh novoutvoren shchytopodibnoi zalozy: systemnyi analiz [Modern view on the risk factors for malignant tumors of the thyroid gland: a systematic review]. *Simeina medytsyna*, (3), 57-66. [in Ukrainian].
- [10] Molnár, C., Bádon, E. S., Mokánszki, A., Mónus, A., Beke, L., Györy, F., Nagy, E., & Méhes, G. (2020). High Genetic Diversity and No Evidence of Clonal Relation in Synchronous Thyroid Carcinomas Associated with Hashimoto's Thyroiditis: A Next-Generation Sequencing Analysis. *Diagnostics*, 10(1), Article 48. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10010048>
- [11] Silva de Morais, N., Stuart, J., Guan, H., Wang, Z., Cibas, E. S., Frates, M. C., Benson, C. B., Cho, N. L., Nehs, M. A., Alexander, C. A., Marqusee, E., Kim, M. I., Lorch, J. H., Barletta, J. A., Angell, T. E., & Alexander, E. K. (2019). The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer. *Journal of the Endocrine Society*, 3(4), 791-800. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00427>
- [12] Bogdanova, T., Zurnadzy, L., Masiuk, S., Burko, S., Degtyarova, T., Kovalenko, A., Bolgov, M., Chernyshov, S., Gulevatyi, S., Thomas, G., & Tronko, M. (2019). Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocyctic changes availability in the tumor cells. *Experimental Oncology*, 41(3), 235-241. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554>
- [13] Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 14(5), 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- [14] Alshaikh, S., Harb, Z., Aljufairi, E., & Almahari, S. A. (2018). Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *CytoJournal*, 15, Article 4. [https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal\\_32\\_17](https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17)
- [15] Kapan, M., Onder, A., Girgin, S., Ulger, B. V., Firat, U., Uslukaya, O., & Oguz, A. (2015). The reliability of fine-needle aspiration biopsy in terms of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis. *International Surgery*, 100(2), 249-253. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00209.1>
- [16] Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [17] Shirley, L. A., Jones, N. B., & Phay, J. E. (2017). The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*, 7, Article 122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00122>

# Модифицированное антирефлюксное моноанастомозное лапароскопическое шунтирование желудка в хирургии морбидного ожирения

А. В. Клименко<sup>\*A,F</sup>, В. Н. Клименко<sup>C,F</sup>, А. И. Белай<sup>B,C</sup>, М. В. Николаев<sup>B,C,D,E</sup>

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

А – концепция и дизайн исследования; В – сбор данных; С – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

## Ключевые слова:

морбидное ожирение, моноанастомозное шунтирование желудка, Ру-эн-уай шунтирование желудка, демпинг-синдром.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 676-681

\*E-mail: [klymenkoandrii@gmail.com](mailto:klymenkoandrii@gmail.com)

**Цель работы** – проанализировать результаты модифицированного моноанастомозного шунтирования желудка у пациентов с морбидным ожирением

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 30 пациентов с морбидным ожирением, перенёвших шунтирующие желудок операции. Пациенты разделены на две группы. Модифицированное в клинике лапароскопическое моноанастомозное шунтирование желудка выполнено 19 больным (основная группа). Контрольная группа включала 11 больных после стандартной методики лапароскопического шунтирования желудка по Ру-эн-уай. Критерии включения: лица обоих полов возрастом 18–60 лет с морбидным ожирением и индексом массы тела 40 кг/м<sup>2</sup> и более либо 35 кг/м<sup>2</sup> и более при наличии коморбидных состояний (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром сонного апноэ).

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

**Результаты.** Послеоперационный период составил 5 (4; 6) суток в основной группе и 7 (5; 8) суток в контрольной группе ( $p = 0,13$ ). В обеих группах снижение массы тела в течение 6 месяцев составило от 12 до 52 кг. В основной группе средняя потеря массы тела составила 29 кг через 6 месяцев, 38 кг – через 12 месяцев. ИМТ через 6 месяцев составил 31,28 кг/м<sup>2</sup>, через 12 месяцев – 27,70 кг/м<sup>2</sup>. В группе контроля этот показатель через 6 месяцев составил 27 кг, через 12 месяцев – 44 кг. Средний ИМТ через 6 месяцев – 31,64 кг/м<sup>2</sup>, через 12 месяцев – 26,03 кг/м<sup>2</sup>.

**Выводы.** Моноанастомозное шунтирование желудка в модификации клиники – эффективная и безопасная операция для лечения морбидного ожирения, позволяющая эффективно и планомерно снизить массу тела. Моноанастомозное шунтирование желудка в модификации клиники имеет такие же позитивные свойства, как и методика Ру-эн-уай, и при этом позволяет избежать рисков, связанных с межкишечным анастомозом и патологическим рефлюксом желчи в пищевод. Необходимы дальнейшие исследования для оценки результатов модифицированной методики моноанастомозного шунтирования желудка в отдаленном периоде.

## Ключові слова:

морбідне ожиріння, моноанастомозне шунтування шлунка, Roux-en-Y шунтування шлунка, демпінг-синдром.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 676-681

## Моноанастомозне шунтування шлунка в хірургії морбідного ожиріння як альтернатива сучасним хірургічним операціям

А. В. Клименко, В. М. Клименко, А. І. Білай, М. В. Ніколаєв

**Мета роботи** – аналіз результатів модифікованого моноанастомозного шунтування шлунка в пацієнтів із морбідним ожирінням.

**Матеріали та методи.** Вивчили результати лікування 30 пацієнтів із морбідним ожирінням, яким виконали шунтувальні операції. Хворих поділили на дві групи. Модифіковане у клініці лапароскопічне моноанастомозне шунтування шлунка виконали 19 особам (основна група). Контрольна група – 11 пацієнтів після стандартної методики лапароскопічного шунтування шлунка за Roux-en-Y. Критерії залучення: особи обох статей віком 18–60 років, які хворі на морбідне ожиріння з індексом маси тіла 40 кг/м<sup>2</sup> і більше, а також 35 кг/м<sup>2</sup> і більше за наявності коморбідних захворювань (цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, синдром сонного апноє).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою програмного пакета Statistica 13.0 із використанням параметричних і непараметричних методів.

**Результати.** Післяопераційний період становив 5 (4; 6) діб в основній групі й 7 (5; 8) діб у контрольній групі ( $p = 0,13$ ). В обох групах зниження маси тіла протягом 6 місяців становило від 12 до 52 кг. В основній групі середня втрата маси тіла дорівнювала 29 кг через 6 місяців, 38 кг – через 12 місяців. ІМТ через 6 місяців становив 31,28 кг/м<sup>2</sup>, через 12 місяців – 27,70 кг/м<sup>2</sup>. У групі контролю цей показник через 6 місяців становив 27 кг, через 12 місяців – 44 кг. Середній ІМТ через 6 місяців – 31,64 кг/м<sup>2</sup>, через 12 місяців – 26,03 кг/м<sup>2</sup>.

**Висновки.** Моноанастомозне шунтування шлунка в модифікації клініки – ефективна та безпечна операція для лікування морбідного ожиріння, що дає можливість ефективно та планомерно зменшити масу тіла. Моноанастомозне шунтування шлунка в модифікації клініки має такі самі позитивні властивості, як і методика Roux-en-Y, але при цьому дає змогу уникнути ризиків, що пов'язані з міжкишковим анастомозом і патологічним рефлюксом жовчі у стравохід. Необхідні дальші дослідження для оцінювання результатів модифікованого методу моноанастомозного шунтування шлунка у віддаленому періоді.

## Modified antireflux monoanastomotic laparoscopic gastric bypass in morbid obesity surgery

A. V. Klymenko, V. M. Klymenko, A. I. Bilai, M. V. Nikolaiev

**Aim:** to analyze the results of a modified monoanastomotic gastric bypass technique in patients with morbid obesity.

**Materials and methods.** The results of 30 morbidly obese patients who underwent gastric bypass surgery were studied. The patients were divided into two groups. Modified in our clinic laparoscopic monoanastomotic gastric bypass was performed in 19 patients (the main group). The control group included 11 patients after standard Roux-en-Y laparoscopic gastric bypass technique. Inclusion criteria were: patients of both sexes aged 18–60 years old with morbid obesity and body mass index (BMI) of 40 kg/m<sup>2</sup> or more, and 35 kg/m<sup>2</sup> or more in case of additional comorbidities (type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, sleep apnea syndrome).

Statistics were performed using the Statistica 13.0 software package by parametric and nonparametric statistical methods.

**Results.** The postoperative period was 5 (4; 6) days in the main group and 7 (5; 8) days in the control group ( $P = 0.13$ ). In both groups, the decrease in body weight ranged from 12 to 52 kg in 6 months. In the main group, the average weight loss was 29 kg in 6-month and 38 kg in 12-month period. BMI in 6 months was 31.28 kg/m<sup>2</sup>, in 12 months – 27.70 kg/m<sup>2</sup>. In the control group, this indicator was 27 kg/m<sup>2</sup> and 44 kg/m<sup>2</sup> in 6 months and 12 months, respectively. The average BMI in 6 months was 31.64 kg/m<sup>2</sup>, in 12 months – 26.03 kg/m<sup>2</sup>, respectively.

**Conclusions.** Monoanastomotic gastric bypass in the modification by the clinic is an effective and safe operation for morbid obesity patients that can effectively and systematically reduce body weight. Monoanastomotic gastric bypass in modification by the clinic has the same strengths as the Roux-en-Y technique but avoids the risks associated with the second anastomosis and pathological bile reflux into the esophagus. Further studies are needed to evaluate the long-term results after modified monoanastomotic gastric bypass technique.

### Key words:

morbid obesity, gastric bypass, Roux-en-Y gastric bypass, dumping syndrome.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 676-681

Моноанастомозное шунтирование желудка – группа операций при морбидном ожирении, объединённая идеей наложения одного анастомоза, а именно гастроэнтероанастомоза, для изменения метаболизма, планомерного снижения и удержания массы тела в пределах возрастной нормы [1–3]. Исторически методика шунтирования желудка (mini gastric bypass, МГБ) возникла как развитие классического шунтирования желудка под влиянием работ Роберта Рутледжа и других авторов [4,5]. Основным преимуществом МГБ по сравнению с классической методикой по Ру-эн-уай (Roux-en-Y gastric bypass, РГБ) предполагалось значительное упрощение ввиду отсутствия дополнительного анастомоза, а значит и всех осложнений, связанных с межкишечным анастомозом [6]. Среди этих осложнений наиболее значимыми считают несостоятельность, непроходимость, перекрут анастомоза [7–9].

Как и для всех операций по типу Бильрот-II с единственным гастроэнтероанастомозом, для методики МГБ в той или иной мере характерны проблемы, связанные с желчным рефлюксом в пищевод и последующим развитием щелочного рефлюкс-эзофагита, дисплазии и ассоциированного с ней рака пищевода [10,11]. Остаётся недостаточно изученным риск развития этих осложнений и возможная позитивная роль желчного рефлюкса в процессе перестройки пищеварения после МГБ [12,13].

Несмотря на уменьшение длительности операции за счёт отсутствия необходимости в наложении второго анастомоза, возрастают требования к наложению гастроэнтероанастомоза. Ввиду большого количества разновидностей формирования культи желудка и способов наложения анастомоза, особую роль приобретает поиск методик, которые обладают повышенной надёжностью и антирефлюксными свойствами, при этом сохраняя простоту и скорость наложения анастомоза [14,15].

Многие авторы отмечают, что возникновение несостоятельности при МГБ трудно поддаётся консер-

вативному лечению и требует повторной операции, что делает выбор и наложение такого анастомоза ещё более ответственным [16,17]. Немалую долю в совокупность проблем вносит и основное заболевание – морбидное ожирение, при котором возникающий перитонит гораздо сложнее поддается лечению, а наличие стеатогепатита не позволяет печени быстро и активно включиться в метаболизм и обеспечить организм альбумином для скорейшего заживления анастомоза [18]. Успех операции МГБ зависит от правильного формирования культи желудка и правильного выбора и наложения анастомоза.

Существуют две основные тенденции в формировании культи желудка и анастомоза: анастомоз по Рутледжу «демпинговый» и анастомоз «рестриктивный», соответствующий классическим принципам РГБ. При «демпинговом» типе культи желудка формируется длинной и широкой с наложением широкого гастроэнтероанастомоза, дающим возможность беспрепятственно проходить пищевому комку в тощую кишку. По методике автора, демпинговая реакция легкой степени будет «воспитывать» пациента и предотвращать переедание и употребление высококалорийной пищи. В этом случае и демпинг-синдром, и рефлюкс желчи в желудок рассматривают как абсолютно нормальные, прогнозируемые явления [19]. При «рестриктивном» типе культи желудка формируется объемом до 50 мл и призвана не дать пациенту переест, сокращая одноразовый прием пищи. Такая культи может быть как достаточно длинной, так и короткой, повторяя культи при классическом РГБ. Частота желчного рефлюкса в пищевод, теоретически, должна быть выше, что зависит от многих факторов (количества выделяемой и всасываемой желчи, наличия дискинезии или механических препятствий в отводящем колоне анастомоза и т. д.) [20,21].

Таким образом, остаются неизученными ряд важных вопросов, на которые планируется дать ответы в данной научной работе.

**Таблица 1.** Антропометрические и возрастные показатели, коморбидные патологии пациентов основной и контрольной групп ( $M \pm m$ ; Me (Q25; Q75))

| Показатели, единицы измерения | 1 группа (основная) (n = 19) | 2 группа (контрольная) (n = 11) | p-level |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| Вес, кг                       | 115 (99; 130)                | 117 (107; 132)                  | 0,56    |
| Рост, см                      | 167,15 $\pm$ 2,1             | 167,36 $\pm$ 1,8                | 0,95    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 41,50 (38,05; 44,19)         | 40,97 (39,78; 46,87)            | 0,73    |
| Возраст                       | 39,42 $\pm$ 2,58             | 37,36 $\pm$ 3,65                | 0,64    |
| Коморбидная патология         | 73,6 %                       | 72,7 %                          | 0,96    |
| Сочетание заболеваний         | 31,5 %                       | 27,2 %                          | 0,80    |

## Цель работы

Анализ результатов модифицированного моноанастомозного шунтирования желудка у пациентов с морбидным ожирением.

## Материалы и методы исследования

Изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения 30 пациентов с морбидным ожирением, перенесших шунтирующие операции. Пациентов разделили на две группы. Модифицированное в клинике лапароскопическое моноанастомозное шунтирование желудка (ЛМШЖ) выполнено 19 больным (основная группа). Во вторую группу включены 11 больных после стандартной методики лапароскопического шунтирования желудка по Roux-en-Y (контрольная группа). Больные прооперированы за период с 2011 по 2019 г. и были сравнимы по основным показателям (индекс массы тела, наличие коморбидной патологии, пол и возраст). В основной группе 18 (94,7 %) женщин, 1 (5,3 %) мужчина. В контрольной группе 10 (91,0 %) женщин, 1 (9,0 %) мужчина. Средний возраст составил 39,42  $\pm$  2,58 года в основной группе, 37,36  $\pm$  3,65 года в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Масса тела пациентов – от 90 до 173 кг. Коморбидная патология диагностирована у 73,6 % (у 31,5 % – сочетание коморбидных заболеваний) основной группы и 72,7 % (27,2 % – сочетание коморбидных заболеваний) контрольной группы. Все пациенты с ИМТ ниже 40 кг/м<sup>2</sup> имели коморбидные заболевания (дислипидемия, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение толерантности к глюкозе). Антропометрические и возрастные показатели пациентов основной и контрольной групп представлены в *таблице 1*.

Все пациенты до операции проинформированы о методе, особенностях и возможных осложнениях оперативного вмешательства. Пациенты дали согласие на проведение оперативных вмешательств этого типа. Оперированы были только те пациенты, которые не достигли снижения массы тела при помощи диетотерапии и активно выражали готовность следовать всем диетологическим и общим рекомендациям в послеоперационном периоде.

Критерии включения в исследование: лица обоих полов, возраст 18–60 лет, больные морбидным ожирением с индексом массы тела 40 кг/м<sup>2</sup> и более, а также 35 кг/м<sup>2</sup> и более при наличии коморбидных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром сонного апноэ).

Критерии исключения: наличие тяжелых декомпенсированных заболеваний, онкозаболеваний, про-

тивоказаний к лапароскопическому методу операции (общие, местные).

Всех больных обследовали до операции, а также в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции, далее – ежегодно. Проведены стандартные клинико-биохимические обследования, липидограмма, исследовали С-пептид, инсулин, индекс НОМА, лептин, а также выполнены рентгеноскопия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с контрастным веществом, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости.

Статистическую обработку проводили с помощью специализированного пакета Statistica 13, лицензия № JPZ8041382130ARCN10-J. Данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, распределенные по нормальному закону, представлены в форме среднее  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ), при отклонении закона распределения от нормального использована форма представления в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q25; Q75). Показатели групп исследования сравнивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном законе распределения, при отклонении закона распределения от нормального использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Летальных исходов, случаев несостоятельности анастомоза, конверсий и интраоперационных осложнений не было. У одной пациентки контрольной группы (9 %) развилась непроходимость межкишечного анастомоза на 5 сутки послеоперационного периода, что потребовало повторной операции с лапароскопическим наложением двух обходных анастомозов. Это осложнение развилось в результате наложения анастомоза недостаточного диаметра. Длительность пребывания в стационаре – 31 день. У пациентки сформировался демпинг-синдром средней степени тяжести, что значительно ухудшило качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде. Через 4 года после бариатрической операции она была оперирована по поводу желчекаменной болезни с холедохолитиазом и холангитом на фоне стеноза БСДПК. Выполнена холецистэктомия, холедохолитотомия с трансдуоденальной папиллосфинктеротомией из микродоступа, больная выписана с улучшением. Этот отрицательный опыт – в основе поиска нового метода шунтирующей операции.

Учли такие позитивные качества классического двуханастомозного метода операции Ру-эн-уай, как рестриктивный тип культи, шунтирование двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тонкой кишки (*рис. 1*).

В сочетании с ожидаемыми положительными качествами моноанастомозного шунтирования желудка (отсутствие проблем, связанных с межкишечным анастомозом), разработали модификацию моноанастомозного шунтирования, предусматривающую создание вертикальной культи желудка рестриктивного типа длиной 6–8 см как при классической Ру-эн-уай, но с наложением ручного инвагинационного антирефлюксного анастомоза и фиксацией приводящего колена анастомоза по шву культи желудка в виде антиреф-



люксной шпоры (заявка на патент № U201910916 от 05.11.2019) (рис. 2).

Длительность операции составляла от 120 до 290 минут. Значительно уменьшить время операции с опытом не представлялось возможным, так как во всех случаях необходима прецизионная техника операции, однако сам этап наложения ручного гастроэнтероанастомоза занимал не более 1 часа.

Кроме описанного случая раннего стеноза межкишечного анастомоза в контрольной группе, в основной группе одна больная (5,2 %) реоперирована лапароскопически на пятые сутки послеоперационного периода по поводу компрессионного сдавления отводящей петли в окне брыжейки толстой кишки. Выполнено изолированное расширение окна в брыжейке, больная выписана с выздоровлением через 4 суток. Таким образом, обе группы были сравнимы по количеству ранних послеоперационных осложнений.

Послеоперационный период составил 5 (4; 6) суток в основной и 7 (5; 8) суток в контрольной группе ( $p = 0,13$ ), то есть отмечена тенденция к уменьшению послеоперационного периода, однако она не достигла уровня статистической значимости.

Анализируя средний показатель снижения массы тела пациентов обеих групп, можно говорить о более быстром снижении массы в первые 6 месяцев с последующим постепенным снижением. В обеих группах снижение массы тела в течение 6 месяцев составило от 12 до 52 кг. В основной группе средняя потеря массы тела составила 29 кг через 6 месяцев, 38 кг – через 12 месяцев. ИМТ через 6 месяцев был равен  $31,28 \text{ кг/м}^2$ , через 12 месяцев –  $27,70 \text{ кг/м}^2$ . В группе контроля этот показатель через 6 месяцев составил 27 кг, через 12 месяцев – 44 кг. Средний ИМТ через 6 месяцев –  $31,64 \text{ кг/м}^2$ , через 12 месяцев –  $26,03 \text{ кг/м}^2$ . Антропометрические показатели пациентов 1 и 2 групп через 6 и 12 месяцев представлены в таблице 2.

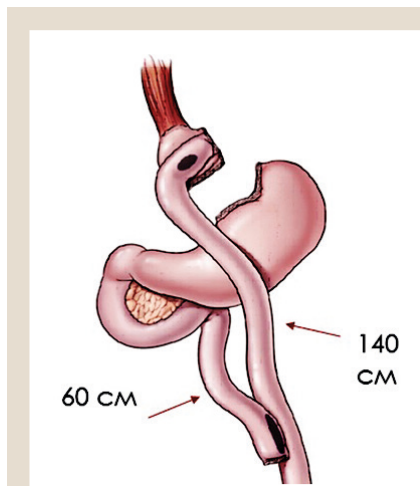
Особенность операции шунтирования желудка – значительное снижение массы тела (до 65–70 % от избыточной массы тела) в послеоперационном периоде.

Однако, как и ряд авторов, отметили изменение пищевого поведения принудительного характера после шунтирующих операций. Так, в контрольной группе демпинг-синдром легкой степени в первые 6–8 месяцев после операции отмечен у 6 (54,5 %) пациентов, что было скорректировано самими пациентами путём изменения пищевой нагрузки и не представляло проблемы в дальнейшем. У одной пациентки (реоперированной в раннем послеоперационном периоде по поводу стеноза межкишечного анастомоза) развился демпинг-синдром среднетяжелой степени, что даже через год после операции вынуждало ее принимать пищу в горизонтальном положении и только на третьем году послеоперационного периода ее состояние улучшилось за счет регулировки диеты. Работоспособность пациентки не пострадала. Эта пациентка достигла идеальной массы тела и отмечает улучшение качества жизни. Таким образом, ранний демпинг-синдром развился у 63,6 % пациентов.

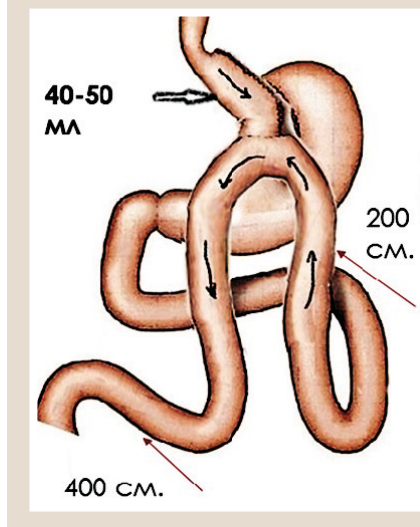
В основной группе отмечен ранний демпинг-синдром легкой степени в те же сроки, что и в контрольной, но только у 4 пациентов (21,0 %). Это различие можно связать с более дистальным наложением гастро-

**Таблица 2.** Антропометрические показатели пациентов 1 и 2 групп через 6 и 12 месяцев ( $M \pm m$ ;  $Me$  (Q25; Q75))

| Показатели, единицы измерения         | 1 группа (основная) (n = 19) | 2 группа (контрольная) (n = 11) | p-level |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| Вес через 6 месяцев, кг               | 86 (81; 98)                  | 90 (83; 93)                     | 0,636   |
| ИМТ через 6 месяцев, $\text{кг/м}^2$  | 31,28 (29,41; 33,79)         | 31,64 (29,37; 29,95)            | 0,846   |
| Вес через 12 месяцев, кг              | 77 (72; 82)                  | 73 (70; 79)                     | 0,143   |
| ИМТ через 12 месяцев, $\text{кг/м}^2$ | 27,70 (26,20; 29,27)         | 26,03 (25,22; 26,95)            | 0,016   |



**Рис. 1.** Стандартная методика лапароскопического шунтирования желудка по Ру-эн-уай.



**Рис. 2.** Моноанастомозное шунтирование желудка в модификации клиники.

энтероанастомоза (на 200 см от связки Трейца при моноанастомозном типе шунтирования желудка в сравнении с 120–150 см при классическом Ру-эн-уай). Таким образом, ранний демпинг-синдром у абсолютного большинства больных сыграл в послеоперационном периоде позитивную роль, дисциплинируя пищевое поведение пациентов.

## Обсуждение

Один из важнейших параметров послеоперационного периода – частота и степень обструктивных явлений в культуре желудка и в анастомозе, проявляющиеся диспепсией после приема пищи в ответ на избыточное количество пищи или высококалорийную пищу. И в контрольной, и в основной группе это явление отмечено у всех пациентов в

очень лёгкой степени и корригировалось самостоятельно возвратом к правильному режиму питания и диете. У одной пациентки основной группы диагностирована острая обструкция анастомоза инородным телом (апельсиновой косточкой) через 1,5 месяца после операции. Пациентка нарушила диетические рекомендации. Состояние разрешилось путем проведения эндоскопического удаления обтурирующего инородного тела.

Краеугольный камень моноанастомозного шунтирования желудка – проблема желчного рефлюкса в культю желудка и пищевод, которая со временем способна вызвать дисплазию и рак. Благодаря конструктивным особенностям Ру-эн-уай техники, а именно расстоянию между гастроэнтеро- и энтероэнтероанастомозами более 70 см желчный рефлюкс в культю желудка и пищевод маловероятен. При моноанастомозном типе шунтирования желудка, без учёта необходимости антирефлюксного анастомоза, патологический рефлюкс желчи в пищевод можно ожидать в большинстве случаев. В наших наблюдениях в контрольной группе больные не отмечали симптомы изжоги и рвоты желчью в раннем послеоперационном периоде. В отдаленном периоде подобные жалобы ликвидированы соблюдением назначенной диеты с исключением высококалорийной жирной и жареной пищи.

Таким образом, у подавляющего числа больных после шунтирования желудка качество жизни через год после операции значительно выше, чем до операции и соответствует качеству жизни здоровых людей. Анализ результатов соотносится с данными других исследователей, которые считают шунтирование желудка методом выбора у лиц с морбидным ожирением (K. D. Higa, R. Rutledge, M. A. Carbajo, A. C. Лаврик).

Благодаря конструктивным особенностям модифицированного моноанастомозного шунтирования желудка можно значительно сократить финансовые затраты на приобретение картриджей (3–4 при ЛМШЖ против 6–7 при Ру-эн-уай и 9–10 при МГБ по Рутледжу) и предупредить риски, связанные с наложением межкишечного анастомоза.

## Выводы

1. Моноанастомозное шунтирование желудка в модификации клиники – эффективная и безопасная операция для лечения морбидного ожирения, позволяющая эффективно и планомерно снизить массу тела.

2. Моноанастомозное шунтирование желудка в модификации клиники обладает такими же позитивными свойствами, как и методика Ру-эн-уай, и при этом позволяет избежать рисков, связанных с межкишечным анастомозом и патологическим рефлюксом желчи в пищевод.

3. Существенным преимуществом модифицированного антирефлюксного моноанастомозного лапароскопического шунтирования в хирургии морбидного ожирения является снижение послеоперационных осложнений, особенно демпинг-синдрома, желчного рефлюкса в культю желудка и пищевода, а также предупреждения риска, связанного с наложением межкишечного анастомоза. Это способствует значительному улучшению качества жизни пациентов с морбидным ожирением.

**Перспективы дальнейших исследований.** Необходимы дальнейшие исследования для оценки модифицированной методики моноанастомозного шунтирования желудка в отдаленном периоде.

## Финансирование

Исследование проведено в рамках НИР Запорожского государственного медицинского университета: «Хірургічні (відкриті, лапароскопічні втручання) та ендоскопічні методи лікування захворювань органів черевної порожнини, стравоходу з розробкою і впровадженням нових способів та використанням ендосонографічних, ендоваскулярних технологій з оцінкою якості життя» (№ держреєстрації 0117U006964).

**Конфликт интересов:** отсутствует

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

Надійшла до редакції / Received: 24.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 02.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 21.05.2020

## Сведения об авторах:

Клименко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Клименко В. Н., д-р мед. наук, профессор каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Белай А. И., канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Николаев М. В., аспирант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Білай А. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ніколаєв М. В., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Klymenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay A. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nikolaiev M. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список литературы

- Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery / M. Fried et al. *Obesity Facts*. 2013. Vol. 6. Issue 5. P. 449-468. <https://doi.org/10.1159/000355480>
- Bariatric procedures in adolescents are safe in accredited centers / M. S. Altieri et al. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018. Vol. 14. Issue 9. P. 1368-1372. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.04.004>
- Шлункове шунтування як ключова ланка в комплексному лікуванні коморбідних станів у хворих на морбідне ожиріння / О. Ю. Іоффе та ін. *Український терапевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 62-66.
- Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obesity Surgery*. 2001. Vol. 11. Issue 3. P. 276-280. <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>

- [5] Deitel M., Hargroder D., Peraglie C. Mini-Gastric Bypass for Bariatric Surgery Increasing Worldwide. *Austin Journal of Surgery*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 1092. <https://doi.org/10.26420/austinsurg.2016.1092>
- [6] Laparoscopic Roux-en-Y Vs. Mini-gastric Bypass for the Treatment of Morbid Obesity: a 10-Year Experience / W. J. Lee et al. *Obesity Surgery*. 2012. Vol. 22. Issue 12. P. 1827-1834. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0726-9>
- [7] Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients / M. A. Carbajo et al. *Obesity Surgery*. 2017. Vol. 27. Issue 5. P. 1153-1167. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
- [8] Kular K. S., Manchanda N., Rutledge R. A 6-year experience with 1,054 mini-gastric bypasses-first study from Indian subcontinent. *Obesity Surgery*. 2014. Vol. 24. Issue 9. P. 1430-1435. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1220-3>
- [9] Лаврик А. С., Згонник А. Ю., Лаврик О. А. Небезпеки й ускладнення малоінвазивного лікування ожиріння. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 2. С. 31-33.
- [10] Effects of omega-loop bypass on esophagogastric junction function / S. Tolone et al. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016. Vol. 12. Issue 1. P. 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.03.011>
- [11] High-resolution Impedance Manometry after Sleeve Gastrectomy: Increased Intra-gastric Pressure and Reflux are Frequent Events / F. Mion et al. *Obesity Surgery*. 2016. Vol. 26. Issue 10. P. 2449-2456. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2127-y>
- [12] Bruzzi M., Chevallier J. M., Czernichow S. One-Anastomosis Gastric Bypass: Why Biliary Reflux Remains Controversial? *Obesity Surgery*. 2017. Vol. 27. Issue 2. P. 545-547. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2480-x>
- [13] Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients / M. A. Carbajo et al. *Obesity Surgery*. 2017. Vol. 27. Issue 5. P. 1153-1167. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
- [14] One thousand single anastomosis (omega loop) gastric bypasses to treat morbid obesity in a 7-year period: outcomes show few complications and good efficacy / J. M. Chevallier et al. *Obesity Surgery*. 2015. Vol. 25. Issue 6. P. 951-958. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1552-z>
- [15] Laparoscopic Conversion of One Anastomosis Gastric Bypass to a Standard Roux-en-Y Gastric Bypass / I. B. Amor et al. *Obesity Surgery*. 2017. Vol. 27. Issue 5. P. 1398. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2646-1>
- [16] Aurora A. R., Khaitan L., Saber A. A. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surgical Endoscopy*. 2012. Vol. 26. Issue 6. P. 1509-1515. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2085-3>
- [17] Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up / M. Musella et al. 2017. *Obesity Surgery*. Vol. 27. Issue 11. P. 2956-2967. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2726-2>
- [18] Ralki, M., Cassiman, D., Van Dongen, J., Ferrante, M., & Van Overbeke, L. (2017). Liver failure after long-limb gastric bypass. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. Vol. 41. Issue 3. P. e32-e37. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.11.004>
- [19] Rutledge R., Walsh T. R. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obesity Surgery*. 2005. Vol. 15. Issue 9. P. 1304-1308. <https://doi.org/10.1381/096089205774512663>
- [20] Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease / A. Khan, A. Kim, C. Sanossian, F. Francois. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22. Issue 4. P. 1627-1638. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1627>
- [21] Bile Reflux Scintigraphy After Mini-Gastric Bypass / T. Saarinen et al. *Obesity Surgery*. 2017. Vol. 27. Issue 8. P. 2083-2089. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2608-7>
- [4] Rutledge, R. (2001). The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obesity Surgery*, 11(3), 276-280. <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>
- [5] Deitel, M., Hargroder, D., & Peraglie, C. (2016). Mini-Gastric Bypass for Bariatric Surgery Increasing Worldwide. *Austin Journal of Surgery*, 3(3), Article 1092. <https://doi.org/10.26420/austinsurg.2016.1092>
- [6] Lee, W. J., Ser, K. H., Lee, Y. C., Tsou, J. J., Chen, S. C., & Chen, J. C. (2012). Laparoscopic Roux-en-Y Vs. Mini-gastric Bypass for the Treatment of Morbid Obesity: a 10-Year Experience. *Obesity Surgery*, 22(12), 1827-1834. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0726-9>
- [7] Carbajo, M. A., Luque-de-León, E., Jiménez, J. M., Ortiz-de-Solórzano, J., Pérez-Miranda, M., & Castro-Alija, M. J. (2017). Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obesity Surgery*, 27(5), 1153-1167. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
- [8] Kular, K. S., Manchanda, N., & Rutledge, R. (2014). A 6-year experience with 1,054 mini-gastric bypasses-first study from Indian subcontinent. *Obesity Surgery*, 24(9), 1430-1435. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1220-3>
- [9] Lavryk, A. S., Zgonnyk, A. Yu., & Lavryk, O. A. (2015). Nebezpeky y uskladnennia maloinvazyvnoho likuvannia ozhyrinnia [Dangers and complications of mini-invasive obesity treatment]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (2), 31-33. [in Ukrainian].
- [10] Tolone, S., Cristiano, S., Savarino, E., Lucido, F. S., Fico, D. I., & Docimo, L. (2016). Effects of omega-loop bypass on esophagogastric junction function. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(1), 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.03.011>
- [11] Mion, F., Tolone, S., Garros, A., Savarino, E., Pelascini, E., Robert, M., Poncet, G., Valette, P.-J., Marjoux, S., Docimo, L., & Roman, S. (2016). High-resolution Impedance Manometry after Sleeve Gastrectomy: Increased Intra-gastric Pressure and Reflux are Frequent Events. *Obesity Surgery*, 26(10), 2449-2456. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2127-y>
- [12] Bruzzi, M., Chevallier, J. M., & Czernichow, S. (2017). One-Anastomosis Gastric Bypass: Why Biliary Reflux Remains Controversial? *Obesity Surgery*, 27(2), 545-547. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2480-x>
- [13] Carbajo, M. A., Luque-de-León, E., Jiménez, J. M., Ortiz-de-Solórzano, J., Pérez-Miranda, M., & Castro-Alija, M. J. (2017). Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obesity Surgery*, 27(5), 1153-1167. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
- [14] Chevallier, J. M., Arman, G. A., Guenzi, M., Rau, C., Bruzzi, M., Beapel, N., Zinzindhoué, F., & Berger, A. (2015). One thousand single anastomosis (omega loop) gastric bypasses to treat morbid obesity in a 7-year period: outcomes show few complications and good efficacy. *Obesity Surgery*, 25(6), 951-958. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1552-z>
- [15] Amor, I. B., Petrucciari, N., Kassir, R., Al Muniif, A., Piche, T., Debs, T., & Gugenheim, J. (2017). Laparoscopic Conversion of One Anastomosis Gastric Bypass to a Standard Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 27(5), 1398. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2646-1>
- [16] Aurora, A. R., Khaitan, L., & Saber, A. A. (2012). Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surgical Endoscopy*, 26(6), 1509-1515. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2085-3>
- [17] Musella, M., Susa, A., Manno, E., De Luca, M., Greco, F., Raffaelli, M., Cristiano, S., Milone, M., Bianco, P., Vilardi, A., Damiano, I., Segato, G., Pedretti, L., Giustacchini, P., Fico, D., Veroux, G., & Piazza, L. (2017). Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up. *Obesity Surgery*, 27(11), 2956-2967. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2726-2>
- [18] Ralki, M., Cassiman, D., Van Dongen, J., Ferrante, M., & Van Overbeke, L. (2017). Liver failure after long-limb gastric bypass. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 41(3), e32-e37. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.11.004>
- [19] Rutledge, R., & Walsh, T. R. (2005). Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obesity Surgery*, 15(9), 1304-1308. <https://doi.org/10.1381/096089205774512663>
- [20] Khan, A., Kim, A., Sanossian, C., & Francois, F. (2016). Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(4), 1627-1638. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1627>
- [21] Saarinen, T., Räsänen, J., Salo, J., Loimaala, A., Pitkonen, M., Leivonen, M., & Juuti, A. (2017). Bile Reflux Scintigraphy After Mini-Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 27(8), 2083-2089. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2608-7>

## References

- [1] Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J. M., Scopinaro, N., Torres, A. J., Weiner, R., Yashkov, Y., & Frühbeck, G. (2013). Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity Facts*, 6(5), 449-468. <https://doi.org/10.1159/000355480>
- [2] Altieri, M. S., Pryor, A., Bates, A., Docimo, S., Talamini, M., & Spaniolas, K. (2018). Bariatric procedures in adolescents are safe in accredited centers. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 14(9), 1368-1372. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.04.004>
- [3] Ioffe, O. Yu., Tsiura, Yu. P., Kryvopustov, M. S., Stetsenko, O. P., Tarasiuk, T. V., & Parahuz, O. Ya. (2015). Shlunkove shuntuvannia yak kluchova lanka v kompleksnomu likuvanni komorbidnykh staniv u khvorykh na morbidne ozhyrinnia [Gastric bypass as the key link in complex treatment of comorbid conditions in patients with morbid obesity]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (2), 62-66. [in Ukrainian].



## Гнійно-септичні ускладнення гострого некротичного панкреатиту: прогнозування розвитку та рання діагностика

О. В. Ротар<sup>1</sup><sup>\*1,A,D</sup>, І. В. Хомяк<sup>2</sup><sup>2,E</sup>, В. І. Ротар<sup>1</sup><sup>1,C</sup>, В. Д. Шафранюк<sup>1,B</sup>,  
О. В. Грама<sup>1,B</sup>, В. В. Кропива<sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>ВНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, <sup>2</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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:

гострий панкреатит,  
рання діагностика,  
пресепсин.

Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 682-687

\*E-mail:  
oleksandr.rotar@gmail.  
com

**Мета роботи** – визначити частоту й чинники гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту, розробити та впровадити у клінічну практику ефективні критерії прогнозування, ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ підшлункової залози.

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне когортне дослідження 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, які отримували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії протягом 2015–2019 рр. Використали клінічні, бактеріологічні й інструментальні методи дослідження. У плазмі крові визначали концентрацію sCD14-рецепторів, пресепсину.

**Результати.** Загальна летальність становила 18,8 % та була вдвічі більшою у хворих на гострий некротичний панкреатит із гнійно-септичними ускладненнями. Первинне інфікування некротичних тканин підшлункової залози діагностували у 21 (55,7 %) пацієнта. Вторинне інфікування патологічних вогнищ виявили у 22 (57,9 %) осіб, яких оперували в період до 4 тижня, в 6 (18,6 %) спостереженнях – у пізніші терміни від початку захворювання.

Встановили, що вміст sCD14 у плазмі крові понад 1670 нг/мл під час надходження – незалежний прогностичний критерій розвитку гнійно-септичних ускладнень (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %). У пацієнтів з інфекційними ускладненнями рівень пресепсину крові у 3–4 рази вищий, ніж в осіб зі стерильними некротичними скупченнями ( $p < 0,01$ ).

Визначили чітку залежність концентрації пресепсину від активності та тяжкості гнійно-септичних ускладнень: у пацієнтів із локальними гнійними процесами його рівень підвищувався до  $677 \pm 30$  пг/мл, при сепсисі – до  $988 \pm 47$  пг/мл, а при септичному шоку його вміст досягав  $2668 \pm 583$  пг/мл. AUC ROC пресепсину для діагностики інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту –  $0,956 \pm 0,007$  ( $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Високий рівень sCD14 під час надходження вірогідно асоціюється з розвитком інфікованого гострого некротичного панкреатиту. Пресепсин є раннім високоспецифічним маркером гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.

### Key words:

acute pancreatitis,  
early diagnosis,  
presepsin.

Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (5), 682-687

## Purulent-septic complications of acute necrotizing pancreatitis: prognosis of development and early diagnosis

O. V. Rotar, I. V. Khomiak, V. I. Rotar, V. D. Shafraniuk, O. V. Hrama, V. V. Kropyva

**Aim.** To determine frequency and causes of purulent-septic complications of acute necrotizing pancreatitis, to elaborate and introduce into clinical practice prognostic and early diagnostic criteria for infection of pathological foci in the pancreas.

**Material and methods.** Prospective cohort study of 70 patients with severe acute necrotizing pancreatitis was performed in one intensive care department during the years 2015–2019. Clinical, bacteriological and instrumental examinations were carried out. Serum concentration of sCD14 receptors and presepsin were determined.

**Results.** Overall mortality rate reached 18.8 %, but it was twice as high in patients with purulent-septic complications ( $P < 0.05$ ). Primary infection of pancreatic necrotic tissues was diagnosed in 21 (55.7 %) patients. Secondary infection of pathological foci was identified in 22 (57.9 %) patients who had been operated before the 4th week and in 6 (18.6 %) – at latter periods of the disease onset.

It was found that the serum content of sCD14 receptors above 1670 ng/ml at admission had been served as an independent prognostic criterion for the development of purulent-septic complications (sensitivity – 87 %, specificity – 81 %). The level of presepsin was three-four times higher in the patients with infectious complications than that in the individuals with sterile pancreatic necrosis ( $P < 0.01$ ).

The study showed strong correlation between presepsin concentration and infectious complications: presepsin level increased to  $677 \pm 30$  pg/ml in patients with local purulent processes, to  $988 \pm 47$  pg/ml – with sepsis, and to  $2668 \pm 583$  pg/ml – with septic shock. Presepsin was the biomarker with high performance for all types of infected complications in acute necrotizing pancreatitis (ROC AUC  $0.956 \pm 0.007$  ( $P < 0.0001$ )).

**Conclusions.** High level of sCD14 at admission is associated with the development of infected acute necrotizing pancreatitis. Presepsin concentration is early and highly sensitive and specific marker of purulent-septic complications in acute pancreatitis.



## Гнойно-септические осложнения острого некротического панкреатита: прогноз развития и ранняя диагностика

А. В. Ротарь, И. В. Хомяк, В. И. Ротарь, В. Д. Шафранюк, А. В. Грама, В. В. Кропива

**Цель работы** – определить частоту и факторы гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита, разработать и внедрить в клиническую практику эффективные критерии прогнозирования и ранней диагностики инфицирования патологических очагов поджелудочной железы.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование 70 больных острым некротическим панкреатитом, которые лечились в одном отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 2015–2019 гг. Использовали клинические, бактериологические и инструментальные методы исследования. В плазме крови определяли концентрацию sCD14-рецепторов, пресепсина.

**Результаты.** Общая летальность составила 18,8 % и была вдвое выше у больных острым некротическим панкреатитом с гнойно-септическими осложнениями. Первичное инфицирование некротических тканей поджелудочной железы диагностировали у 21 (55,7 %) пациента. Вторичное инфицирование патологических очагов установлено у 22 (57,9 %) больных, которые прооперированы в период до 4 недель, и в 6 (18,6 %) наблюдениях – в более поздние сроки от начала заболевания. Отмечено, что содержание sCD14 в плазме крови выше 1670 нг/мл при поступлении – независимый прогностический критерий развития гнойно-септических осложнений (чувствительность – 87 %, специфичность – 81 %). У пациентов с инфекционными осложнениями уровень пресепсина крови в 3–4 раза выше, чем у лиц со стерильными некротическими скоплениями ( $p < 0,01$ ). Отмечена четкая зависимость концентрации пресепсина от активности и тяжести гнойно-септических осложнений: у пациентов с локальными гнойными процессами его уровень повышался до  $677 \pm 30$  пг/мл, при сепсисе – до  $988 \pm 47$  пг / мл, а при септическом шоке его содержание достигало  $2668 \pm 583$  пг/мл. AUC ROC пресепсина для диагностики инфекционных осложнений острого некротического панкреатита –  $0,956 \pm 0,007$  ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Высокий уровень sCD14 при поступлении достоверно ассоциируется с развитием инфицированного острого некротического панкреатита. Пресепсин – ранний высокоспецифический маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита.

**Ключевые слова:**  
острый панкреатит,  
ранняя  
диагностика,  
пресепсин.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 682-687

Гострий панкреатит – одне з найпоширеніших і найтяжчих захворювань шлунково-кишкового тракту, що має постійну тенденцію до зростання захворюваності, яка становить 85–120 випадків на 100 000 осіб щороку у світі [1–3]. Хоча загальна летальність при гострому панкреатиті не перевищує 5 %, але при розвитку некротичної форми та гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) досягає 20,0–85,4 % і залишається незмінною протягом останніх 30 років [4–5]. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дослідження, механізми розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту (ГНП) вивчено недостатньо, а їхня профілактика, рання діагностика й лікування потребують удосконалення [6–7].

### Мета роботи

Визначити частоту та чинники гнійно-септичних ускладнень ГНП, розробити, впровадити у клінічну практику критерії прогнозування та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ підшлункової залози.

### Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне когортне дослідження 70 хворих на ГНП, які перебували на лікуванні в ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2015–2018 рр. Критерії залучення в дослідження: наявність ГНП тяжкого ступеня або середнього ступеня тяжкості; відсутність епізодів ГНП у минулому; вік 18–80 років. Критерії виключення з дослідження: гострий набряковий панкреатит, тяжкість стану за шкалою APACHE II менше ніж 5 балів, наявність тяжкої супутньої патології (хронічна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, хронічна легенева недостатність, онкологічні захворювання, системні запальні захворювання тощо).

Дотримання етичних аспектів (ethical approval) роботи забезпечено інформаційною згодою хворих на участь у науковому дослідженні. Пацієнтам у доступній формі роз'яснили мету дослідження, методи, можливі ускладнення, потенційні користь і ризик, можливі очікувані результати й переваги, що пов'язані з участю в дослідженні. Особиста інформація про пацієнта, дані, що отримали під час дослідження, заховані. Інформацію опрацювали в електронному вигляді або вручну, а результати дослідження проаналізували. Пацієнти мали право дізнатися в лікаря, які саме дані зібрали про них і для чого вони потрібні, а також ознайомитися з інформацією, додати її чи виправити. Участь у цьому дослідженні безоплатна. Пацієнтам також роз'яснили, що рішення про їхню участь або неучасть у дослідженні на будь-якому етапі його виконання не позначиться на лікуванні. Після письмової інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнта включали в групу дослідження.

Вік пацієнтів становив від 18 до 78 років ( $46,0 \pm 3,4$  року), з-поміж обстежених переважали чоловіки (70,2 %). За рекомендаціями робочої групи з перегляду класифікації гострого панкреатиту (Атланта, 2012) [8], стан 51 хворого оцінили як середньої тяжкості за наявності транзиторної органної недостатності (ОН) і місцевих ускладнень, 19 пацієнтів із постійною ОН і місцевими ускладненнями – тяжкого ступеня (табл. 1).

Діагноз ГНП встановлювали в разі виявлення не менше ніж 3 ознак (характерний абдомінальний біль, підвищення рівня сироваткової амілази у понад тричі до верхньої межі норми, виявлення характерних ознак панкреатиту за даними УЗД і контрастного підсилення КТ і МРТ). Поширеність некротичного ураження підшлункової залози (ПЗ) оцінили за індексом Balthazar; ОН дихальної, серцево-судинної та ниркової систем

Таблиця 1. Характеристика хворих на гострий некротичний панкреатит

| Показник, одиниці вимірювання         | Кількість пацієнтів, n (%) |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>   | 27,2 ± 2,1                 |
| Тяжкість під час надходження, n (%):  |                            |
| – середньої тяжкості                  | 51 (72,5)                  |
| – тяжкий                              | 19 (27,5)                  |
| APACHE II, бали                       | 12,1 ± 0,47                |
| Поширеність панкреонекрозу, n (%):    |                            |
| – до 30 %                             | 30 (42,8)                  |
| – 30–50 %                             | 30 (42,8)                  |
| – понад 50 %                          | 10 (14,4)                  |
| Місцеві ускладнення, n (%):           |                            |
| – гострі некротичні скупчення         | 45 (65,0)                  |
| – відмежовані некрози                 | 25 (35,0)                  |
| Інфікування некротичних вогнищ, n (%) | 49 (70)                    |

встановлювали за модифікованою шкалою Маршалла; неврологічну недостатність – за шкалою ком Glasgow; тяжкість стану пацієнтів – за шкалою APACHE II [9].

За сучасними консенсусними рекомендаціями, інтервенційне лікування виконували тільки в пацієнтів із клінічною картиною інфікування патологічних вогнищ ГНП на тлі погіршення їхнього загального стану в разі неефективності антибактеріальної терапії. До інших показань належали обструкція жовчних шляхів та шлунково-кишкового тракту як результат їхнього стиснення патологічними вогнищами, постійний біль, внутрішньочеревна гіпертензія. Перший крок інвазивного лікування – діапевтичні пункції з аспірацією вмісту та кількаразовою санацією вогнища антисептиками або дренивання за наявності густого вмісту. Якщо неможливо ефективно контролювати вогнище інфекції, переходили до другого кроку – мініінвазивної інструментальної некрсеквестректомії. Тільки за неефективності цих етапів або якщо вони неможливі, виконували лапаротомну некрсеквестректомію. За результатами бактеріологічного дослідження вмісту патологічних вогнищ, посівів периферичної крові та клінічної картини всіх хворих на ГНП поділили на групи: 1 – пацієнти з клінікою синдрому системної запальної відповіді без інфікування, 2 – з місцевими гнійно-септичними ускладненнями, 3 – з сепсисом, 4 – з септичним шоком. Додатково в 10 практично здорових осіб у плазмі крові визначали вміст біологічних маркерів запалення.

Взяття матеріалу для бактеріологічного дослідження, культивування та ідентифікацію виділених мікроорганізмів виконали за чинними нормативними наказами.

Для оцінювання стану бар'єрної функції кишечника, патогенезу синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) і прогнозування ГСУ у сироватці крові 70 осіб, які хворі на ГНП, під час надходження та через 72 години визначали розчинну форму sCD14. Ліпополісахарид (ЛПС) потрапляє у кров, взаємодіє з ЛПС-зв'язувальним білком і реалізує свої ефекти через мембранні CD14-рецептори моноцитів/макрофагів (mCD14) [10]. Проведення активаційного сигналу через TOLL-подібний корецептор – поштовх для початку експресії моноцитами/макрофагами генів цитокінів, NO-синтази та генів інших медіаторів, ферментів і регуляторних молекул запалення, надлишкове утворення яких супроводжується розвитком ССЗВ та ОН [11]. Після трансляції сигналу mCD14-рецептор відділяється від макрофага

та перетворюється в розчинну форму sCD14. Розчинні sCD<sub>14</sub> рецептори викликають індукцію запалення у клітинах, що не мають мембранних CD14-рецепторів і не реагують на ЛПС, передусім ендотелію судин, епітелію слизових оболонок, зокрема кишечника [12], що супроводжується екстравазацією рідини, гіповолемією та артеріальною гіпотонією, розвитком органної недостатності [13]. Розчинні мембранні CD14-рецептори (sCD<sub>14</sub>), що циркулюють у плазмі крові, визначали за допомогою тест-системи Soluble CD14 (Human) ELISA Kit, Aviscera (США) на імуоферментному аналізаторі «Stat-Fax 303 Plus» у науковій лабораторії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

У всіх пацієнтів безпосередньо перед інтервенційним лікуванням досліджували вміст преселсину (ПСП) у плазмі крові. ПСП утворюється при розщепленні протеазами (катепсином) sCD<sub>14</sub>, що циркулюють, під час фагоцитозу бактерій [11,12]. ПСП визначали методом магнітної хемілюмінесценції на аналізаторі PATHFAST-Presepsin, Mitsubisi Chemical Medicine Corporation (Японія) в лабораторії ДУ «Міська клінічна лікарня № 5», м. Мінськ, Республіка Білорусь.

У роботі розраховували дискриптивну статистику для змінних: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95 % довірчі межі, інтервал значень. Оцінювали відповідність числових змінних щодо правильного розподілу Гауса. Середні значення змінних порівнювали, використовуючи t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні залежно від характеру змінних. Для визначення специфічності та чутливості медіаторів запалення щодо прогнозування розвитку та діагностики інфекційних ускладнень використовували ROC-аналіз із розрахунком площі, яка обмежена ROC-кривою (AUC).

## Результати

У терміни до 4 тижня від початку ГНП прооперували 38 пацієнтів із гострими некротичними скупченнями (ГНС). Позитивний бактеріальний ріст отримали у 21 (55,7 %) особи. Кількість пацієнтів з ОН після операції збільшилася вдвічі ( $p < 0,05$ ), у 12 (37,5 %) хворих після операції виявили нові випадки ОН, у 6 (18 %) осіб розвинулася мультиорганна недостатність (МОН). Вторинне інфікування патологічних вогнищ визначили у 22 (57,9 %) оперованих, у 10 (9,72 %) випадках – з ознаками генералізації та розвитку сепсису. Після 4 тижня від початку захворювання прооперували 32 (45,7 %) пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу (ВВПН). У більшості спостережень (75 %) після операційний період мав сприятливий перебіг: вторинне інфікування патологічних вогнищ фіксували тільки в 6 (18,6 %) хворих, нові випадки ОН у – 5 (15,6 %), розвиток МОН – у 3 (9,37 %) пацієнтів. Отже, за результатами бактеріологічного дослідження, інфікування некротичних тканин діагностували у 49 (70 %) із 70 хворих на ГНП із ССЗВ: локальні гнійні ускладнення – в 15 осіб, сепсис – у 18, септичний шок – у 16 пацієнтів. У 21 хворого на ГНП із ССЗВ інфекції не виявили (табл. 3). Рівень sCD<sub>14</sub> у плазмі крові підвищувався в усіх пацієнтів (табл. 2). У хворих із ССЗВ без інфекції показники sCD<sub>14</sub> невірогідно відрізнялися від показників практично здорових осіб, не

змінювалися протягом перших 3 діб; транзиторну ОН компенсували шляхом консервативного лікування. У пацієнтів із сепсисом і септичним шоком рівень sCD<sub>14</sub> під час надходження всемоє перевищував ( $p < 0,05$ ) відповідні показники контрольної групи (табл.2).

Надалі протягом 3 діб, незважаючи на інтенсивну терапію, рівень sCD<sub>14</sub> у плазмі крові хворих із ГСУ збільшився ще майже вдвічі ( $p < 0,05$ ). За результатами ROC-аналізу, рівень sCD<sub>14</sub> понад 1670 нг/мл під час госпіталізації, що зберігався впродовж перших 3 діб лікування, – незалежний фактор розвитку гнійно-септичних ускладнень ГНП (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %,  $p < 0,01$ ).

У пацієнтів зі стерильним панкреонекрозом (табл. 3), порівнюючи зі здоровими особами, встановили підвищення ПСП у 1,8 раза ( $p > 0,05$ ). Наявність ГСУ у 49 хворих супроводжувалися вірогідним ( $p < 0,01$ ) підвищенням рівня ПСП у середньому до  $1244 \pm 168$  пг/мл ( $496\text{--}5004$  пг/мл), що у 3–4 рази більше, ніж показники пацієнтів без інфекції. За допомогою ROC-аналізу виявили чітку залежність концентрації маркерів запалення у крові від наявності та тяжкості ГСУ у хворих на ГНП: AUC ROC для ПСП становила  $0,956 \pm 0,007$ ,  $p < 0,0001$  (табл. 3).

## Обговорення

За результатами дослідження, ГСУ виявили в 49 (70 %) із 70 хворих на ГНП, що відповідає сучасним даним [14,15]. У ранній термін захворювання (до 4 тижнів) порушувалася бар'єрна функція кишечника, що проявлялося транслокацією бактерій із нього у внутрішнє середовище. Так, із некротичних тканин ПЗ, вмісту чепцевої сумки оперованих хворих виділяли типові представники грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів: їхні морфологічні, тинкторіальні та культуральні властивості майже ідентичні мікрофлорі травного тракту. Водночас у плазмі крові підвищувався рівень sCD<sub>14</sub>, посилювалися ССЗВ і тяжкість стану пацієнтів: у 7 (38,8 %) із 18 хворих на сепсис і 11 (68,75 %) із 16 пацієнтів із септичним шоком визначили постійну ОН, з-поміж них у 4 пацієнтів – мультиоргану.

Під час ROC-аналізу виявили статистично вірогідну залежність між рівнем sCD<sub>14</sub> і тяжкістю стану хворих через 48 годин після надходження, що розрахована за бальною шкалою APACHE II ( $r = 0,769$ ;  $p < 0,05$ ). Високий рівень sCD<sub>14</sub> під час госпіталізації хворих на ГНП (понад 1670 нг/мл), що зберігався протягом перших трьох діб лікування, – незалежний прогностичний критерій розвитку гнійно-септичних ускладнень (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %). Статистично вірогідними чинниками розвитку вторинного інфікування патологічних вогнищ ГНП були також некротичне ураження понад 30 % ПЗ ( $\chi^2 = 3,82$ ;  $p < 0,048$ ), наявність ОН під час надходження ( $\chi^2 = 4,02$ ;  $p < 0,045$ ) і тяжкість стану за шкалою APACHE-II понад 12 балів (AUC  $0,882 \pm 0,086$ ,  $p < 0,013$ ).

В останні роки здійснили дослідження рівня sCD<sub>14</sub> та пресепсину у плазмі крові для ранньої діагностики та прогнозування перебігу сепсису [10], пневмонії [11,14], урологічних інфекцій [15], неспроможності міжкишкових анастомозів [16]. Для лабораторної діагностики гнійно-септичних ускладнень у хворих на ГНП

**Таблиця 2.** Рівень sCD<sub>14</sub> рецепторів у крові хворих на гострий некротичний панкреатит (M  $\pm$  m)

| Групи хворих                          | sCD <sub>14</sub> нг/мл |                 | ТОН/ПОН | APACHEII, бали |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|---------|----------------|
|                                       | 1 доба                  | 3 доба          |         |                |
| Практично здорові особи, n = 10       | 307 $\pm$ 37            |                 | –       | –              |
| Пацієнти із ССЗВ без інфекції, n = 21 | 896 $\pm$ 160           | 1091 $\pm$ 226  | 13/0    | <10            |
| Локальні гнійні ускладнення, n = 15   | 1822 $\pm$ 235*         | 3451 $\pm$ 397* | 9/0     | 10–14          |
| Сепсис, n = 18                        | 2076 $\pm$ 335*         | 4719 $\pm$ 363* | 11/7    | 15–20          |
| Септичний шок, n = 16                 | 2051 $\pm$ 380*         | 4569 $\pm$ 453* | 16/11   | > 20           |

**ТОН:** транзиторна органна недостатність; **ПОН:** постійна органна недостатність; \*:  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*:  $p < 0,05$  порівняно з першим днем обстеження.

**Таблиця 3.** Рівень пресепсину у крові хворих на гострий некротичний панкреатит (M  $\pm$  m)

| Групи хворих                          | Пресепсин, пг/мл |
|---------------------------------------|------------------|
| Практично здорові особи, n = 10       | 184 $\pm$ 16     |
| Пацієнти із ССЗВ без інфекції, n = 21 | 332 $\pm$ 38     |
| Локальні гнійні ускладнення, n = 15   | 677 $\pm$ 30*    |
| Сепсис, n = 18                        | 988 $\pm$ 47*    |
| Септичний шок, n = 16                 | 2668 $\pm$ 583*  |

**ССЗВ:** синдром системної запальної відповіді; \*:  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

найчастіше визначають вміст прокальцитоніну, рідше – С-реактивний протеїн або інтерлейкін-6 [17]. Рівень прокальцитоніну підвищується не тільки у разі розвитку інфекційних процесів, але й при тепловому шоку, в деяких гематологічних пацієнтів «за несептичним шляхом», при масивних некрозах (наприклад, панкреонекрозі) [10]. На відміну від прокальцитоніну, рівень пресепсину підвищується тільки за наявності мікроорганізмів та їх фагоцитозу [11,15–16].

За результатами нашого дослідження, рівень ПСП у хворих на гострий некротичний панкреатит із локальними ГСУ був удвічі вищим, ніж в осіб зі стерильними некротичними скупченнями ( $p < 0,02$ ). З високою ймовірністю ( $p < 0,0001$ ) це дає можливість підтвердити інфікування некротичних тканин ще до клінічних проявів сепсису. У хворих на сепсис рівень пресепсину підвищується втричі, а септичного шоку – вп'ятеро. Величина AUC ROC для ПСП ( $0,956 \pm 0,007$ , CI  $0,883\text{--}0,972$ ;  $p < 0,0001$ ) дає можливість із високою ймовірністю діагностувати інфекційні ускладнення при ГНП. Оптимальний граничний рівень ПСП для виявлення інфікування тканин становив 632 пг/мл (чутливість – 92,11 %, специфічність – 96,86 %).

## Висновки

1. Високий рівень sCD<sub>14</sub> хворих на гострий некротичний панкреатит (понад 1670 нг/мл), що зберігається протягом перших трьох діб лікування, є раннім і незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %;  $p < 0,01$ ).

2. Вміст пресепсину у плазмі крові дає можливість із високою чутливістю (92,11 %) і клінічною специфічністю (96,86 %) виявити наявність і локальної, і системної інфекції в ранній термін розвитку ускладнень гострого некротичного панкреатиту: AUC ROC для пресепсину становила  $0,956 \pm 0,007$  ( $p < 0,0001$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження прогностичного та діагностичного значен-

ня в розвитку ГСУ ГНП інших медіаторів запалення та порівняння їхньої ефективності.

#### Фінансування

Дослідження здійснили в межах НДР ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (№ держреєстрації 0117U002356) та договору про співпрацю між ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та ДУ «Міська клінічна лікарня №5», м. Мінськ, Республіка Білорусь.

#### Подяка

Автори висловлюють вдячність директору приватного підприємства «Аргомеда», м. Мінськ (Республіка Білорусь) Я. І. Латушку за допомогу в дослідженні.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 24.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

#### Відомості про авторів:

Ротар О. В., д-р мед. наук, доцент каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

ORCID ID: [0000-0002-9434-0377](https://orcid.org/0000-0002-9434-0377)

Хомяк І. В., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3299-7840](https://orcid.org/0000-0002-3299-7840)

Ротар В. І., доцент каф. анестезіології та реаніматології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

ORCID ID: [0000-0002-3467-0024](https://orcid.org/0000-0002-3467-0024)

Шафранюк В. Д., дисертант каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Грама О. В., дисертант каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Кропива В. В., дисертант каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

#### Information about authors:

Rotar O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khomiak I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Pancreas Surgery and Bile Ducts Reconstructive Surgery, A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv, Ukraine.

Rotar V. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Shafraniuk V. D., MD, PhD student of the Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Hrama O. V., MD, PhD student of the Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Kropyva V. V., MD, PhD student of the Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

#### Сведения об авторах:

Ротарь А. В., д-р мед. наук, доцент каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Хомяк И. В., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии поджелудочной железы, лапароскопической хирургии желчевыводящих протоков, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Ротарь В. И., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Шафранюк В. Д., дисертант каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Грама А. В., дисертант каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Кропива В. В., дисертант каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

#### Список літератури

- [1] The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis / S. G. Krishna et al. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. Issue 4. P. 482-488. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000783>
- [2] Hamada S., Masamune A., Shimosegawa T. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22. Issue 28. P. 6335-6344. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6335>
- [3] Результати хірургічного лікування парадуоденального (groove) панкреатиту / О. Ю. Усенко та ін. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 11. С. 5-8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.11.05>
- [4] Хірургічне лікування хворих з гострим білярним панкреатитом та жовчною гіпертензією / О. І. Дронов та ін. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 4. С. 5-8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.05>
- [5] Evolving treatment of necrotizing pancreatitis / A. M. Roch et al. *The American Journal of Surgery*. 2018. Vol. 215. Issue 3. P. 526-529. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.11.020>
- [6] Managing Infected Pancreatic Necrosis / J.-E. Thomson et al. *Chirurgia*. 2018. Vol. 113. Issue 3. P. 291-299. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.3.291>
- [7] Rosenberg A., Steensma E. A., Napolitano L. M. Necrotizing Pancreatitis: New Definitions and a New Era in Surgical Management. *Surgical Infections*. 2015. Vol. 16. Issue 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.123>
- [8] Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks et al. *Gut*. 2013. Vol. 62. Issue 1. P. 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- [9] Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review / S. S. Vege et al. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. Issue 4. P. 1103-1139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.031>
- [10] Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis / M. Holub et al. *Mediators of Inflammation*. 2018. Vol. 2018. P. 7028267. <https://doi.org/10.1155/2018/7028267>
- [11] Ham J. Y., Song K. E. A Prospective Study of Prosepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison with Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores. *Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 50. Issue 4. P. 364-369. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz005>
- [12] LPS stimulation of purified human platelets is partly dependent on plasma soluble CD14 to secrete their main secreted product, soluble-CD40-Ligand / P. Damien et al. *BMC Immunology*. 2015. Vol. 16. Issue 1. P. 3. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0067-2>
- [13] Protease inhibitor monotherapy is associated with a higher level of monocyte activation, bacterial translocation and inflammation / B. Torres et al. *Journal of the International AIDS Society*. 2014. Vol. 17. Issue 1. P. 19246. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.19246>
- [14] Plasma sCD14 as a biomarker to predict pulmonary exacerbations in cystic fibrosis / B. S. Quon et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9. Issue 2. P. e89341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089341>
- [15] Prosepsin is a potent biomarker for diagnosing skin wound infection in hemodialysis patients compared to white blood cell count, high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and soluble CD14 / J. Shiota, H. Tagawa, N. Ohura, H. Kasahara. *Renal Replacement Therapy*. 2017. Vol. 3. Issue 1. P. 31. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0113-z>
- [16] The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study / M. Cikot et al. *The Journal of Surgical Research*. 2018. Vol. 228. P. 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.059>



- [17] Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review / C. J. Yang et al. *Digestive and Liver Disease*. 2014. Vol. 46. Issue 5. P. 446-451. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.158>

## References

- [1] Krishna, S. G., Kamboj, A. K., Hart, P. A., Hinton, A., & Conwell, D. L. (2017). The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 46(4), 482-488. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000783>
- [2] Hamada, S., Masamune, A., & Shimosegawa, T. (2016). Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. *World Journal of Gastroenterology*, 22(28), 6335-6344. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6335>
- [3] Usenko, O. Yu., Kopchak, V. M., Khomiak, I. V., Khomiak, A. I., & Malik, A. V. (2018). Rezultaty khirurhichnoho likuvannia paraduodenalnoho (groove) pankreatytu [Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis]. *Klinichna khirurgiia*, 85(11), 5-8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.11.05> [in Ukrainian].
- [4] Dronov, O. I., Nastashenko, I. L., Susak, Ya. M., Tsybalyuk, R. S., & Tyulyukin, I. O. (2018). Khirurhichne likuvannia khvorykh z hostrym biliarnym pankreatyom ta zhovchnoiu hipertenziieiu [Surgical treatment of patients, suffering an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension]. *Klinichna khirurgiia*, 85(4), 5-8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.05> [in Ukrainian].
- [5] Roch, A. M., Maatman, T., Carr, R. A., Easler, J. J., Schmidt, C. M., House, M. G., Nakeeb, A., Ceppa, E. P., & Zyromski, N. J. (2018). Evolving treatment of necrotizing pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 215(3), 526-529. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.11.020>
- [6] Thomson, J. -E., Van Dijk, S. M., Brand, M., Van Santvoort, H. C., & Besselink, M. G. (2018). Managing Infected Pancreatic Necrosis. *Chirurgia*, 113(3), 291-299. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.3.291>
- [7] Rosenberg, A., Steensma, E. A., & Napolitano, L. M. (2015). Necrotizing Pancreatitis: New Definitions and a New Era in Surgical Management. *Surgical Infections*, 16(1), 1-13. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.123>
- [8] Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., & Acute Pancreatitis Classification Working Group. (2013). Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- [9] Vege, S. S., DiMagno, M. J., Forsmark, C. E., Martel, M., & Barkun, A. N. (2018). Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology*, 154(4), 1103-1139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.031>
- [10] Holub, M., Džupová, O., Růžková, M., Stráníková, A., Bartáková, E., Máca, J., Beneš, J., Herwald, H., & Beran, O. (2018). Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediators of Inflammation*, 2018, Article 7028267. <https://doi.org/10.1155/2018/7028267>
- [11] Ham, J. Y., & Song, K. E. (2019). A Prospective Study of Presepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison with Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores. *Laboratory Medicine*, 50(4), 364-369. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz005>
- [12] Damien, P., Cognasse, F., Eyraud, M. A., Arthaud, C. A., Pozzetto, B., Garraud, O., & Hamzeh-Cognasse, H. (2015). LPS stimulation of purified human platelets is partly dependent on plasma soluble CD14 to secrete their main secreted product, soluble-CD40-Ligand. *BMC Immunology*, 16(1), Article 3. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0067-2>
- [13] Torres, B., Guardo, A. C., Leal, L., Leon, A., Lucero, C., Alvarez-Martinez, M. J., Martinez, M. J., Vila, J., Martinez-Rebollar, M., González-Cordón, A., Gatell, J. M., Plana, M., & García, F. (2014). Protease inhibitor monotherapy is associated with a higher level of monocyte activation, bacterial translocation and inflammation. *Journal of the International AIDS Society*, 17(1), Article 19246. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.19246>
- [14] Quon, B. S., Ngan, D. A., Wilcox, P. G., Man, S. F., & Sin, D. D. (2014). Plasma sCD14 as a biomarker to predict pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *PLOS ONE*, 9(2), Article e89341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089341>
- [15] Shiota, J., Tagawa, H., Ohura, N., & Kasahara, H. (2017). Presepsin is a potent biomarker for diagnosing skin wound infection in hemodialysis patients compared to white blood cell count, high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and soluble CD14. *Renal Replacement Therapy*, 3(1), Article 31. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0113-z>
- [16] Cikot, M., Kasapoglu, P., Isiksacan, N., Binboga, S., Kones, O., Gemici, E., Kartal, B., & Alis, H. (2018). The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study. *The Journal of Surgical Research*, 228, 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.059>
- [17] Yang, C. J., Chen, J., Phillips, A. R., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive and Liver Disease*, 46(5), 446-451. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.158>

## Рятівна радикальна цистектомія після органозберігального лікування хворих на недиференційований рак сечового міхура: місце в лікувальному алгоритмі та результати виживаності

П. Г. Яковлев\*<sup>1,A,B,D,E,F</sup>, Д. А. Ключин<sup>2,C,F</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, 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:**  
недиференційований рак сечового міхура, резекція сечового міхура, рятівна цистектомія, рецидив, виживаність, променева терапія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 688-693

\*E-mail:  
[pavel\\_3@hotmail.com](mailto:pavel_3@hotmail.com)

Недиференційований рак сечового міхура (G4 PCM) – агресивна хвороба з високим потенціалом до метастазування та рецидивування. На момент діагностики такі хворі мають м'язово-інвазивну форму, що зумовлює необхідність радикальної цистектомії (РЦЕ).

**Мета роботи** – вивчити методи спеціального лікування G4 PCM, показники загальної та безрецидивної виживаності, місце рятівної РЦЕ після органозберігального лікування.

**Матеріали та методи.** У 1998–2016 рр. пролікували 63 особи із G4 PCM – 1,8 % від усіх пацієнтів із PCM. Проаналізували клінічні дані, методи лікування, показники виживаності. Метод Каплана–Майєра застосували для порівняльного аналізу виживаності хворих із рецидивом після резекції з наступним лікуванням і тих, у кого рецидив не виник.

**Результати.** Усі хворі мали стадію  $\geq pT2$ . Лікування з радикальними намірами виконали 78 % хворих: резекція сечового міхура – 49 %, РЦЕ – 29 %. П'ятирічна виживаність – 11 %. Рецидив після резекції – у 35 % хворих. Рятівна РЦЕ виконана 6 хворим із середнім терміном дожиття 7 місяців проти 47 місяців після РЦЕ. Середня виживаність при комбінованому лікуванні: резекція з ад'ювантною променевою терапією – 44 місяці, РЦЕ з ад'ювантною поліхіміотерапією – 12 років. Виживаність хворих на G4 PCM із рецидивом і наступним його лікуванням була вищою, ніж виживаність хворих без рецидиву ( $p = 0,005$ ).

**Висновки.** У лікуванні хворих на G4 PCM радикальна цистектомія має суттєву перевагу щодо виживаності над рятівною цистектомією. Органозберігальне лікування в комбінації з променевою терапією демонструє показники виживаності, ідентичні таким після радикальної цистектомії у хворих, яких залучили в дослідження.

**Key words:**  
undifferentiated bladder cancer, partial cystectomy, recurrence, salvage cystectomy, survival, radiotherapy.

Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (5), 688-693

## Salvage radical cystectomy after organ preservation therapy in patients with undifferentiated bladder cancer: its place in the treatment algorithm and survival results

P. H. Yakovlev, D. A. Kliushyn

Undifferentiated bladder cancer (G4 UBC) is aggressive disease with high potential for metastasis and local recurrence. All patients have muscle invasive disease at a presentation, which requires radical cystectomy (RCE).

**Aim:** to study current treatment modalities applied to G4 UBC patients, survival outcomes, the place of salvage cystectomy after organ-preserving treatment.

**Materials and methods.** During 1998–2016, we treated 63 patients with G4 UBC, or 1.8 % of all UBC patients. We analyzed clinical data, treatment methods, and survival data. Kaplan-Meier method was used for comparative survival analysis between G4 UBC patients who developed recurrence after organ-preserving treatment and those who did not.

**Results.** All patients had  $\geq pT2$  stage disease. Treatment with curative intent was delivered to 78 % patients – resection of the bladder (49 %), RCE (29%). Survival at 5 years was 11 %. Recurrence after resection was diagnosed in 35 % of patients. Salvage cystectomy was performed in 6 patients with median survival of 7 months vs. 47 months after RCE. Patients also demonstrated high median survival after combined treatment: after resection with adjuvant radiotherapy to the bladder (44 months), and RCE with adjuvant chemotherapy (12 years). Survival of patients with recurrence and further special treatment turned out to be better than in patients without recurrence ( $P = 0.005$ ).

**Conclusions.** Radical cystectomy demonstrates better survival results in managing G4 PCM patients than salvage cystectomy. Organ-preserving treatment combined with radiotherapy demonstrates survival outcomes comparable to those after radical cystectomy.

## Спасительная радикальная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных недифференцированным раком мочевого пузыря: место в лечебном алгоритме и результаты выживаемости

П. Г. Яковлев, Д. А. Ключин

Недифференцированный рак мочевого пузыря (G4 РМП) – агрессивное заболевание с высоким потенциалом к метастазированию и рецидивированию. На момент диагностики такие больные имеют мышечно-инвазивную форму, что требует радикальной цистэктомии (РЦЭ).

**Цель работы** – изучить методы специального лечения G4 РМП, показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также место спасительной РЦЭ после органосохраняющего лечения.

**Материалы и методы.** В 1998–2016 гг. пролечены 63 больных с G4 РМП, что составило 1,8 % пациентов с РМП. Проанализированы клинические данные, методы лечения, показатели выживаемости. Метод Каплана–Майера использован для сравнительного анализа выживаемости больных с рецидивом после резекции с дальнейшим лечением и без рецидива.

**Результаты.** Все больные имели стадию РМП  $\geq T2$ . Лечение по радикальной программе проведено 78 % больным: резекция мочевого пузыря – 49 %, РЦЭ – 29 %. Пятилетняя выживаемость – 11 %. Рецидив после резекции возник у 35 % больных. Спасительная РЦЭ проведена 6 больным со средним сроком дожития 7 месяцев против 47 месяцев после РЦЭ. Средняя выживаемость при комбинированном лечении: резекция с адьювантной лучевой терапией – 44 месяца, РЦЭ с адьювантной полихимиотерапией – 12 лет. Выживаемость больных с G4 РМП, рецидивом, дальнейшим его лечением оказалась выше, чем выживаемость больных без рецидива ( $p = 0,005$ ).

**Выводы.** В лечении больных с G4 РМП радикальная цистэктомия дает значительные преимущества выживаемости перед спасительной цистэктомией. Органосохраняющее лечение в комбинации с лучевой терапией демонстрирует показатели выживаемости, идентичные таким после радикальной цистэктомии у отобранных пациентов.

**Ключевые слова:** недифференцированный рак мочевого пузыря, резекция мочевого пузыря, спасительная цистэктомия, рецидив, выживаемость, лучевая терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 688-693

Недиференційовані (G4) форми раку будь-якої локалізації – завжди найгірші у прогностичному плані злоякісні пухлини, зважаючи на їхній високий метастатичний потенціал, здатність до місцевих рецидивів і прогресії, високу метаболічну активність. Лікування хворих на недиференційований рак сечового міхура – складне завдання в онкоурології, потребує максимальної концентрації зусиль мультидисциплінарної команди в аспекті діагностики та лікування.

Під час первинного виявлення недиференційований рак сечового міхура частіше представлений м'язово-інвазивними формами хвороби, нерідко з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли чи віддалені органи. Радикальна цистектомія (РЦЕ) з періопераційною поліхіміотерапією у хворих на м'язово-інвазивний рак сечового міхура є стандартом лікування, що має забезпечувати оптимальний результат виживаності [1–5]. Але й органозберігальний підхід до лікування G4 РСМ може мати місце в алгоритмі лікування пацієнтів, які відповідають критеріям для здійснення резекції, мають хірургічні чи анестезіологічні протипоказання до РЦЕ або відкидають можливість виконання РЦЕ [6–9]. У разі виявлення прогресування РСМ після органозберігального лікування, а саме місцевого рецидиву, рекомендована «рятівна» РЦЕ для покращення результату онкологічної виживаності, якщо соматичний стан хворого задовільний [10].

## Мета роботи

Вивчити поширеність і клінічні характеристики G4 РСМ у хворих онкоурологічного стаціонара, методи спеціального лікування недиференційованого РСМ, показники загальної та безрецидивної виживаності, а також місце рятівної РЦЕ в лікуванні хворих на G4 РСМ після органозберігального лікування.

## Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із діагнозом недиференційований рак сечового міхура, яким надана спеціалізована хірургічна допомога в 1998–2016 рр. у відділенні урології Київського міського клінічного онкологічного центру. Для аналізу обрали хворих, які мали повні дані анамнезу хвороби і результат виживаності яких точно відомий. Характеристику поширеності злоякісного процесу виконали за клінічною класифікацією TNM 7th ed. (2010).

Застосували методи описової статистики. За допомогою методу Каплана–Майера виконали порівняльний аналіз виживаності хворих на G4 РСМ, в яких виник рецидив раку після первинного органозберігального лікування та яким виконана рятівна РЦЕ, а також хворих, у котрих не було місцевого рецидиву недиференційованого РСМ після радикального лікування, зокрема первинної РЦЕ. Перевірку гіпотези про рівність показників виживаності хворих обох груп виконали за допомогою трьох статистичних критеріїв: Log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware – при рівні значущості 0,05. Результати відмінностей між кривими виживаності вважали значущими, якщо значення  $p$  було менше за 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Результати

За період дослідження пролікували 3584 хворих на рак сечового міхура. 3-поміж них 63 (1,8 %) особи мали G4 РСМ, у всіх були повні клінічні дані та відомий результат виживаності. Клінічна характеристика хворих на недиференційований РСМ і методів лікування наведені в таблиці 1.

На момент здійснення цього дослідження 7 з 63 (11 %) осіб живі без ознак прогресії хвороби, середній термін спостереження за ними –  $143 \pm 42$  місяці. Серед цих хворих двом (стадії II та III) виконали первинну РЦЕ; чотирьом (стадія II) – резекцію сечового міхура. Одна хвора пролікувана в обсязі рятівної РЦЕ після декількох ТУР сечового міхура (стадія II).

Хірургічне лікування недиференційованого РСМ для радикального лікування отримали 49 (77,8 %) осіб. Методи радикального хірургічного лікування: радикальна цистектомія (18 хворих), резекція сечового міхура (17 хворих), ТУР (14 хворих). Отже, органозберігальне лікування отримав 31 (63 %) хворий.

Видалення сечового міхура виконали 24 (38 %) хворим: первинну РЦЕ – 18, рятівну РЦЕ – 6 (3 – після резекції, 3 – після ТУР). Середній вік хворих, яким виконана РЦЕ, становив  $63 \pm 6$  років, а середній вік хворих, яким РЦЕ не виконували, –  $68 \pm 8$  років. Тобто для молодших хворих імовірність отримати радикальне лікування в обсязі РЦЕ була вищою.

Термін дожиття після рятівної РЦЕ становив  $7,1 \pm 3,8$  місяця для 5 осіб, які померли. Одна особа жива дотепер із терміном спостереження після РЦЕ 12,4 року. Термін дожиття після первинної радикальної РЦЕ для всіх хворих, які померли, становив  $18,4 \pm 17,0$  місяця, термін спостереження за живими –  $143 \pm 42$  місяці.

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика хворих на недиференційований рак сечового міхура та методів лікування

| Характеристика хворих  | Кількість пацієнтів | %    |
|--|---------------------|------|
| Чоловіки   | 56                  | 88,9 |
| Жінки  | 7                   | 11,1 |
| Вік, роки  | 64 ± 11             |      |
| Клінічна стадія G4 РСМ:  |                     |      |
| Стадія I   | 0                   | 0    |
| Стадія II  | 23                  | 36,5 |
| Стадія III   | 22                  | 34,9 |
| Стадія IV  | 18                  | 28,6 |
| N+   | 11                  | 17,5 |
| Метастази у віддалені лімфатичні вузли та органи   |                     |      |
| Гістологічна форма G4 РСМ:   |                     |      |
| Уротеліальна карцинома   | 57                  | 90,5 |
| Плоскоклітинна карцинома   | 4                   | 6,3  |
| Залозисто-клітинна карцинома   | 2                   | 3,2  |
| Первинні операції за радикальною програмою   |                     |      |
| – Резекція міхура  | 17                  | 27   |
| – ТУР міхура   | 14                  | 22,2 |
| – Радикальна цистектомія   | 18                  | 28,6 |
| Варіанти відведення сечі після РЦЕ:  |                     |      |
| – Ортотопічна тонкокишкова пластика сечового міхура  | 3                   |      |
| – Уретеросигмоанастомоз  | 3                   |      |
| – Уретерокутанеостомія   | 12                  |      |
| Рецидив у сечовому міхурі після органозберігального лікування виник у хворих                                       | 11                  | 35   |
| Методи лікування рецидиву:   |                     |      |
| – Рятівна цистектомія  | 6                   |      |
| – Повторна ТУР   | 5                   |      |
| Паліативне лікування (ревізія органів малого тазу, біопсія пухлини та гемостаз, цистостомія, уретерокутанеостомія) | 14                  | 22,2 |
| Періопераційна терапія:  |                     |      |
| – Тільки дистанційна променева терапія (ДПТ)   | 14                  | 22,2 |
| – Тільки поліхіміотерапія (ПХТ)  | 7                   | 11,1 |
| – ДПТ і ПХТ  | 6                   | 9,5  |

Тонкокишкову ортотопічну пластику сечового міхура виконали 3 хворим після первинної РЦЕ, які не мали рецидиву раку сечового міхура, з терміном дожиття після РЦЕ 45 ± 14 місяців, ще трьом особам виконали уретеросигмостомію з терміном дожиття 50 ± 18 місяців, іншим 18 – уретерокутанеостомію.

Резекція сечового міхура виконана 17 хворим. У 3 пацієнтів, які отримали комбіновану терапію (резекція з післяопераційною ДПТ у сумарній осередковій дозі на ділянку оперованого сечового міхура 70 Гр), термін виживання становив 44 ± 23 місяці з максимальним терміном 72,5 місяця. Стадії РСМ у цих хворих – II та III. Іншим 14 хворим резекцію виконали з паліативною метою, термін виживаності – 7,3 ± 5,4 місяця, незважаючи на призначення деяким хворим ад'ювантної ДПТ і ПХТ. Стадії в цих хворих – II, III та IV. Трьом хворим після резекції виконали рятівну РЦЕ з причин рецидиву через 73, 40 і 26 місяців після резекції. Термін їхнього дожиття після рятівної РЦЕ – 2, 4 та 9 місяців відповідно.

ТУР сечового міхура виконали 14 хворим, з-поміж них рецидиви виникли в 6, трьом із них виконали повторний ТУР через 2, 10 і 12 місяців, а іншим трьом – РЦЕ через 13, 14 і 23 місяці з середнім терміном дожиття 7,1 місяця після РЦЕ. У інших хворих термін дожиття – 8,1 ± 5,7 місяця.

Рецидив у сечовому міхурі після органозберігального лікування виник в 11 (35 %) хворих: у 4 – після резекції (в середньому через 37 ± 32,2 місяця), у 7 хворих – після ТУР (в середньому через 8,3 ± 4,4 місяця). Отже, після резекції G4 РСМ безрецидивний період становив майже 3 роки, а в одного хворого – 6 років, а після ТУР – 8 місяців. Для лікування рецидиву здійснена рятівна радикальна цистектомія 6 хворим, повторна ТУР – 5 хворим. Рятівна РЦЕ виконана після всіх резекцій із рецидивами; у хворих із рецидивом після ТУР виконана повторна ТУР (3 пацієнтів) і рятівна РЦЕ (3 особи). Виживаність після операцій із приводу рецидиву: після рятівної РЦЕ після резекції – 9,8 ± 8,5 місяця, після рятівної РЦЕ після ТУР – 7,0 ± 2,0 місяця, після повторної ТУР – 10,2 ± 3,2 місяця. Термін спостереження за єдиною хворою, яка жива після рятівної РЦЕ з початковою стадією хвороби pT2aN0M0 і котра після двох ТУР мала місцеву прогресію (рецидив у сечовому міхурі та метастази в регіонарні лімфатичні вузли) до моменту рятівної РЦЕ з 6 циклами ад'ювантної ПХТ, становив 12,4 року.

Якщо поділити хворих за терміном виживаності після первинного лікування на таких, хто прожив рік після операції, та тих, хто не пережив цей термін, тобто отримав паліативне лікування, то лікування за радикальною програмою (операція, операція + ДПТ, операція + ДПТ + ПХТ) із терміном дожиття більше ніж рік від початку лікування отримав 31 (49 %) хворий, з-поміж них 7 пацієнтів живі на момент цього дослідження з терміном спостереження 143 ± 42 місяці. Середній термін дожиття 24 хворих, які померли, становив 38 ± 32 місяці. 32 особи (51 %) отримали паліативне лікування, що включало біопсію пухлини, резекцію або ТУР для гемостазу, двобічну уретерокутанеостомію, епіцистостомію, променеву терапію на сечовий міхур або на віддалені метастази. Паліативне лікування визначали як таке, що не призводило до тривалого (понад рік) виживання хворих. Середній термін дожиття цих хворих – 6 ± 3 місяці.

Періопераційну терапію отримали 28 (44,4 %) хворих. З-поміж них комбінацію ДПТ і ПХТ отримали 6 пацієнтів, але в різні терміни після хірургічного лікування. Тільки один хворий (у стадії III G4 РСМ) отримав триmodalьну органозберігальну терапію в повному обсязі (резекція, променева терапія на міхур у СОД = 50 Гр, курс ПХТ за схемою гемцитабін і цисплатин). Але термін його виживаності становив тільки 9 місяців.

Ад'ювантна променева терапія виконана 14 хворим: трьом – у монорежимі без хірургічного лікування з паліативною метою, середній термін виживаності – 9 місяців; ще трьом – у комбінації з резекцією сечового міхура в сумарній осередковій дозі від 20 Гр до 70 Гр (в середньому 45 Гр), середній термін спостереження за хворими – 38 місяців (від 12 до 70 місяців), ці пацієнти не мали рецидиву. Решта хворих (8 із 14) померли від хвороби менше ніж за рік після ДПТ.

Ад'ювантна поліхіміотерапія виконана 7 хворим після хірургічного лікування, шестеро із них отримали її з паліативною метою, середній термін виживаності після початку ПХТ – 5,4 ± 3,3 місяця.

Отже, дані про рецидивування недиференційованого (G4) раку сечового міхура після хірургічного



лікування та показники виживаності вказують, що органозберігальне хірургічне лікування здійснили 31 (63 %) хворому, рецидиви в сечовому міхурі виникли в 11 пацієнтів після органозберігального лікування, тобто у 35 %. Виживаність цих хворих була вищою, ніж у хворих без рецидиву G4 РСМ. Рецидиви зумовлювали необхідність виконання РЦЕ у більшості хворих (6 з 11), іншим виконали паліативну ТУР. Утім, більшість органозберігальних операцій виконані з паліативними цілями, а термін виживаності цих хворих не перевищував року від моменту операції, крім хворих, яким після резекції сечового міхура призначена ДПТ за радикальною схемою (сумарна осередкова доза на оперований сечовий міхур і регіонарні лімфатичні вузли – 70 Гр), середній термін виживаності – 44 місяці після комбінованого лікування. Хворі, яким виконали первинну РЦЕ, мали найкращі показники виживаності. Серед хворих, яким здійснили первинну РЦЕ, найвищі показники виживаності мали ті, яким виконали уретеросигмопластику сечового резервуара (середній термін дожиття – 50 місяців) та ортотопічну тонкокишкову пластику (середній термін дожиття – 45 місяців). У хворих, яким виконана уретерокутанеостомія після РЦЕ, середній термін дожиття дорівнював 18,4 місяця. Отже, складніші реконструктивні операції виконували соматично здоровішим пацієнтам і з меншою стадією G4 раку сечового міхура. Серед 6 хворих, яким виконали паліативну РЦЕ, тільки один мав термін спостереження понад рік (12,4 року). Тривалість життя хворих із N+, яких було 11 у групі хворих на G4 РСМ становила  $6,5 \pm 4,0$  місяця після першої операції.

Виживаність хворих на G4 РСМ стадії IV становила  $6 \pm 3$  місяці після встановлення діагнозу.

Результати аналізу виживаності хворих на G4 РСМ за Капланом–Майером залежно від розвитку рецидиву та його лікування наведені в таблицях 2, 3 та на рис. 1.

Між кривими виживаності залежно від наявності рецидивів, що потребували додаткового лікування, та відсутності рецидивів у процесі лікування хворих на G4 РСМ виявлені статистично значущі відмінності на рівні 0,05 за всіма статистичними критеріями. Хворі з рецидивами недиференційованого раку, які отримали радикальне хірургічне лікування, незважаючи на розвиток місцевого рецидиву в сечовому міхурі, мають тривалість життя більшу, ніж ті, в яких не було рецидиву G4 раку сечового міхура за термін післяопераційного спостереження.

## Обговорення

Хірургічне лікування агресивного раку сечового міхура, до якого належить низько- і недиференційовані форми раку за ступенем клітинної атипії, а також м'язово-інвазивні й місцевопоширені форми раку, – складний виклик через високий ризик місцевого прогресування і після органозберігального лікування, і після цистектомії. Рецидив після органозберігального лікування зумовлює необхідність термінової рятівної цистектомії.

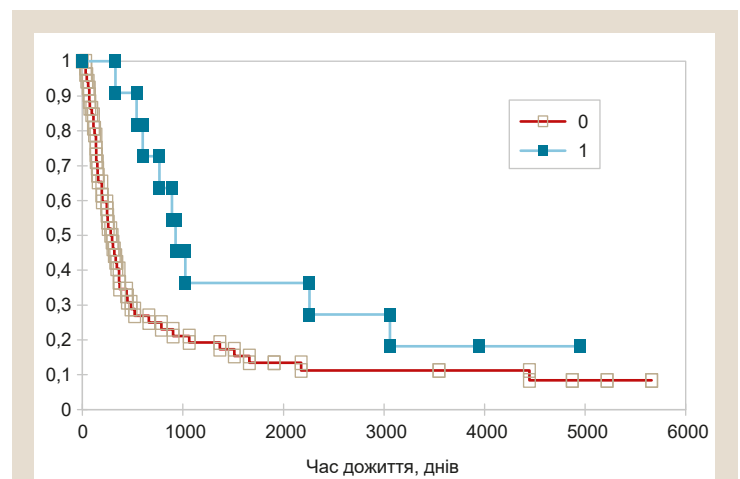
Рятівна радикальна цистектомія в первинному визначенні – метод лікування місцевої прогресії раку сечового міхура після променевої терапії на сечовий міхур, що виконана для збереження сечового міхура [11]. Прогнози виживаності хворих за таких умов були песимістичними.

**Таблиця 2.** Аналіз виживаності хворих на недиференційований РСМ залежно від наявності рецидивів і факту їхнього лікування

| Рецидив (1 – так, 0 – ні) | Загалом | Померли | Цензуровано |
|---------------------------|---------|---------|-------------|
| 0                         | 52      | 47      | 5           |
| 1                         | 11      | 9       | 2           |

**Таблиця 3.** Значення статистичних критеріїв, що використовували для перевірки гіпотези про рівність показників виживаності хворих на G4 РСМ із/без рецидиву після спеціального лікування

| Критерій    | Встановлені значення | Критичне значення | p-значення | Рівень значущості альфа |
|-------------|----------------------|-------------------|------------|-------------------------|
| Log-rank    | 4,439                | 3,841             | 0,035      | 0,050                   |
| Wilcoxon    | 7,778                | 3,841             | 0,005      | 0,050                   |
| Tarone-Ware | 6,584                | 3,841             | 0,010      | 0,050                   |



**Рис. 1.** Криві Каплана–Майєра хворих на недиференційований рак сечового міхура, які після первинного лікування мали рецидив у сечовому міхурі (1) або не мали (0).

У плумаченні Н. Bruins рятівна цистектомія – метод лікування прогресії раку сечового міхура після попередньої резекції сечового міхура. На прикладі вибірки із 73 хворих, яким здійснили рятівну РЦЕ після резекції, автор вказує на сприятливі результати виживаності хворих, які мали органолокалізований рецидив у сечовому міхурі, з терміном спостереження за пацієнтами після рятівної цистектомії 10,9 року. Якщо до моменту рятівної РЦЕ хворий мав місцевопоширений процес, то тільки 15 % осіб демонстрували тривалу виживаність [12]. За даними J. Eswaren, рятівна цистектомія, що виконана після тримодального органозберігального лікування (ТУР сечового міхура разом із хіміопроменевим лікуванням) має не гірші показники виживаності, ніж первинна радикальна цистектомія, середній термін спостереження за пролікованими – 12 років [10]. Відзначимо, всі названі роботи не стратифікували хворих за ступенем клітинної атипії.

У нашому дослідженні виживаності хворих на недиференційований РСМ рятівна РЦЕ проведена 6 хворим, більшість із них (5 із 6) мали середній термін виживаності після РЦЕ 7,1 місяця, одна пацієнтка – 12,4 року. Найтривалішу виживаність мали хворі на органолокалізований рак при первинній РЦЕ і комбінованому органозберігальному лікуванню (резекція з післяопераційною променевою терапією).

## Висновки

1. Поширеність недиференційованого раку сечового міхура у практиці онкоурологічного відділення становить 1,8 %, усі хворі мали м'язово-інвазивну форму раку (стадія  $\geq$ T2). П'ятирічна виживаність – 11 %.

2. Радикальне лікування виконали 77,8 % хворих: ТУР сечового міхура, резекцію сечового міхура, радикальну цистектомію.

3. Радикальну цистектомію здійснили 36 % хворих, середній термін виживаності – 47 місяців. Рятівну радикальну цистектомію виконали 6 хворим із середнім терміном дожиття 7 місяців.

4. Оптимальні результати виживаності хворих отримали у разі призначення комбінованого лікування: резекції з ад'ювантною променевою терапією (середній термін виживаності – 44 місяці) та радикальної цистектомії з ад'ювантною поліхіміотерапією (середній термін виживаності – 12 років).

5. Рецидив після органозберігального лікування виник у 35 % хворих.

6. Виживаність хворих на G4 PCM із рецидивом і наступним лікуванням виявилася вищою, ніж виживаність хворих без рецидиву.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

## Відомості про авторів:

Яковлев П. Г., канд. мед. наук, онкохірург вищої категорії, уролог вищої категорії, керівник центру урології та онкоурології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

Клюшин Д. А., д-р фіз.-мат. наук, професор каф. обчислювальної математики, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

## Information about authors:

Yakovlev P. H., MD, PhD, Oncosurgeon of the highest category, Urologist of the highest category, Head of the Center of Urology and Oncurology, Clinical Hospital "Feofania", Kyiv, Ukraine. Kliushyn D. A., PhD, DSc, Professor of the Department of Computational Mathematics, Faculty of Cybernetics, Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Яковлев П. Г., канд. мед. наук, онкохирург высшей категории, уролог высшей категории, руководитель центра урологии и онкоурологии, Клиническая больница «Феофаня» Государственного управления делами, г. Киев, Украина. Клюшин Д. А., д-р физ.-мат. наук, профессор каф. вычислительной математики, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина.

## Список літератури

- [1] Comparison between neoadjuvant and adjuvant gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / N. Matsubara et al. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 9. Issue 4. P. 310-317. <https://doi.org/10.1111/ajco.12017>
- [2] NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016 / P. E. Clark et al. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016. Vol. 14. Issue 10. P. 1213-1224. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0131>

- [3] Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study / C. M. Booth et al. 2014. *Cancer*. Vol. 120. Issue 11. P. 1630-1638. <https://doi.org/10.1002/ncr.28510>
- [4] Propensity-matched analysis of stage-specific efficacy of adjuvant chemotherapy for bladder cancer / F. V. Chen et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019. Vol. 37. Issue 12. P. 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.022>
- [5] Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides / Z. D. Reardon et al. *European Urology*. 2015. Vol. 67. Issue 1. P. 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.009>
- [6] Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data / F. Audenet et al. *The Journal of Urology*. 2018. Vol. 200. Issue 5. P. 996-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.001>
- [7] Balar A., Bajorin D. F., Milowsky M. I. Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy. *Therapeutic Advances in Urology*. 2011. Vol. 3. Issue 3. P. 107-117. <https://doi.org/10.1177/1756287211407543>
- [8] A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement / Y. Chiang et al. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017. Vol. 116. Issue 9. P. 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.014>
- [9] Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer / R. C. Chen, W. U. Shipley, J. A. Efsthathiou, A. L. Zietman. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013. Vol. 11. Issue 8. P. 952-960. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0116>
- [10] Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer / J. R. Eswara et al. *The Journal of Urology*. 2012. Vol. 187. Issue 2. P. 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
- [11] Salvage cystectomy for bladder carcinoma / D. A. Swanson, A. C. von Eschenbach, R. B. Bracken, D. E. Johnson. *Cancer*. 1981. Vol. 47. Issue 9. P. 2275-2279. [https://doi.org/10.1016/0142-0142\(19810501\)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1016/0142-0142(19810501)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R)
- [12] Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy / H. M. Bruins et al. *BJU International*. 2013. Vol. 111. Issue 3b. P. E37-E42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x>

## References

- [1] Matsubara, N., Mukai, H., Naito, Y., Nezu, M., & Itoh, K. (2013). Comparison between neoadjuvant and adjuvant gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 9(4), 310-317. <https://doi.org/10.1111/ajco.12017>
- [2] Clark, P. E., Spiess, P. E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S. A., Buyyounouski, M. K., Efsthathiou, J. A., Flaig, T. W., Friedlander, T., Greenberg, R. E., Guru, K. A., Hahn, N., Herr, H. W., Hoimes, C., Inman, B. A., Kader, A. K., Kibel, A. S., Kuzel, T. M., Lele, S. M., Meeks, J. J., ... Smith, C. (2016). NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(10), 1213-1224. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0131>
- [3] Booth, C. M., Siemens, D. R., Li, G., Peng, Y., Tannock, I. F., Kong, W., Berman, D. M., & Mackillop, W. J. (2014). Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study. *Cancer*, 120(11), 1630-1638. <https://doi.org/10.1002/ncr.28510>
- [4] Chen, F. V., Koru-Sengul, T., Miao, F., Jue, J. S., Alameddine, M., Dave, D. J., Punnen, S., Parekh, D. J., Ritch, C. R., & Gonzalgo, M. L. (2019). Propensity-matched analysis of stage-specific efficacy of adjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 37(12), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.022>
- [5] Reardon, Z. D., Patel, S. G., Zaid, H. B., Stimson, C. J., Resnick, M. J., Keegan, K. A., Barocas, D. A., Chang, S. S., & Cookson, M. S. (2015). Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *European Urology*, 67(1), 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.009>
- [6] Audenet, F., Waingankar, N., Ferket, B. S., Niglio, S. A., Marqueen, K. E., Sfakianos, J. P., & Galsky, M. D. (2018). Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *The Journal of Urology*, 200(5), 996-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.001>
- [7] Balar, A., Bajorin, D. F., & Milowsky, M. I. (2011). Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy. *Therapeutic Advances in Urology*, 3(3), 107-117. <https://doi.org/10.1177/1756287211407543>

- [8] Chiang, Y., Cheng, J. C., Huang, C. Y., Tsai, Y. C., Lin, C. C., Hsu, C. H., Cheng, A. L., & Pu, Y. S. (2017). A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(9), 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.10.014>
- [9] Chen, R. C., Shipley, W. U., Efstathiou, J. A., & Zietman, A. L. (2013). Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(8), 952-960. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0116>
- [10] Eswara, J. R., Efstathiou, J. A., Heney, N. M., Paly, J., Kaufman, D. S., McDougal, W. S., McGovern, F., & Shipley, W. U. (2012). Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*, 187(2), 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
- [11] Swanson, D. A., von Eschenbach, A. C., Bracken, R. B., & Johnson, D. E. (1981). Salvage cystectomy for bladder carcinoma. *Cancer*, 47(9), 2275-2279. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810501\)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810501)47:9<2275::AID-CNCR2820470929>3.0.CO;2-R)
- [12] Bruins, H. M., Wopat, R., Mitra, A. P., Cai, J., Miranda, G., Skinner, E. C., & Daneshmand, S. (2013). Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU International*, 111(3b), E37-E42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x>

## Эпителиально-мезенхимальный переход в прогрессии колоректальной аденокарциномы

М. А. Шишкин<sup>\*А,С-Е</sup>, С. В. Фень<sup>В,С</sup>

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключевые слова:

колоректальный рак, Е-кадгерин, СК20, альфа-SMA, виментин, эпителиально-мезенхимальный переход.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 694-700

### \*E-mail:

Shishkin.stomat@gmail.com

**Цель работы** – проанализировать показатели иммуногистохимической экспрессии маркеров эпителиального и мезенхимального фенотипов в колоректальной аденокарциноме на I–IV стадиях (pTNM) ее развития.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное патогистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала 30 пациентов, прооперированных по поводу колоректальной аденокарциномы I–IV стадий.

**Результаты.** Колоректальная аденокарцинома характеризуется низким уровнем экспрессии Е-кадгерина – 45,94 (32,04; 58,26) УЕОП. Установлено достоверное снижение уровня экспрессии маркера в последовательности от I к IV стадии. Карцинома характеризуется средним уровнем экспрессии СК-20 – 54,28 (41,55; 70,27) УЕОП. Также отмечено достоверное снижение уровня экспрессии СК-20 в изученной последовательности. Экспрессия СК-20 установлена не только в группах раковых клеток, но и в свободно лежащих в строме опухолы клетках. Колоректальная аденокарцинома характеризуется средним уровнем экспрессии виментина в строме – 95,23 (80,22; 110,21) УЕОП. Отмечено достоверное возрастание уровня экспрессии маркера в последовательности от I к IV стадии опухоли. Обнаружена тенденция к скоплению виментин-иммунопозитивных клеток вокруг групп раковых клеток. Карцинома характеризуется средним уровнем экспрессии  $\alpha$ -SMA – 75,71 (60,22; 90,34) УЕОП. Отмечено достоверное возрастание уровня экспрессии маркера в последовательности от I к IV стадии опухоли, тенденция к скоплению  $\alpha$ -SMA-иммунопозитивных клеток вблизи групп раковых клеток. Корреляционный анализ показал прямые связи между уровнями экспрессии Е-кадгерина и СК-20 ( $r = 0,74, p < 0,05$ ), виментина и  $\alpha$ -SMA ( $r = 0,53, p < 0,05$ ). Установлены обратные связи между уровнями экспрессии Е-кадгерина и виментина ( $r = -0,43, p < 0,05$ ), Е-кадгерина и  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,53, p < 0,05$ ), СК-20 и виментина ( $r = -0,65, p < 0,05$ ), СК-20 и  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,69, p < 0,05$ ).

**Выводы.** При прогрессии колоректальной аденокарциномы от I к IV стадии (pTNM) происходит параллельная утрата раковыми клетками эпителиального фенотипа и возрастание числа клеток с мезенхимальным фенотипом.

### Ключові слова:

колоректальний рак, Е-кадгерин, СК20, альфа-SMA, виментин, епітеліально-мезенхімальний перехід.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 694-700

## Епітеліально-мезенхімальний перехід у прогресії колоректальної аденокарциноми

М. А. Шишкін, С. В. Фень

**Мета роботи** – проаналізувати показники імуногістохімічної експресії маркерів епітеліального та мезенхімального фенотипів у колоректальній аденокарциномі на I–IV стадіях (pTNM).

**Матеріали та методи.** Здійснили комплексне патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 30 пацієнтів, яких прооперували з приводу колоректальної аденокарциноми I–IV стадій.

**Результати.** Колоректальна аденокарцинома характеризується низьким рівнем експресії Е-кадгерину – 45,94 (32,04; 58,26) УООЩ. Виявили вірогідне зниження рівня експресії маркера в послідовності від I до IV стадії. Карцинома характеризується середнім рівнем експресії СК-20 – 54,28 (41,55; 70,27) УООЩ. Також встановили вірогідне зниження рівня експресії СК-20 у цій послідовності. Експресія СК-20 виявлена не тільки у групах ракових клітин, але і в окремо розташованих у пухлинній стромі клітинах. Колоректальна аденокарцинома характеризується середнім рівнем експресії виментину у стромі – 95,23 (80,22; 110,21) УООЩ. Визначили вірогідне зростання рівня експресії маркера в послідовності від I до IV стадії пухлини. Встановили тенденцію до скупчення виментин-імунопозитивних клітин навколо груп ракових клітин. Карцинома характеризується середнім рівнем експресії  $\alpha$ -SMA – 75,71 (60,22; 90,34) УООЩ. Виявили вірогідне зростання рівня експресії маркера в послідовності від I до IV стадії пухлини, тенденцію до скупчення  $\alpha$ -SMA-імунопозитивних клітин поблизу груп ракових клітин. Кореляційний аналіз показав прямі зв'язки між рівнями експресії Е-кадгерину і СК-20 ( $r = 0,74, p < 0,05$ ), виментину і  $\alpha$ -SMA ( $r = 0,53, p < 0,05$ ). Визначили зворотні зв'язки між рівнями експресії Е-кадгерину і виментину ( $r = -0,43, p < 0,05$ ), Е-кадгерину і  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,53, p < 0,05$ ), СК-20 і виментину ( $r = -0,65, p < 0,05$ ), СК-20 і  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,69, p < 0,05$ ).

**Висновки.** Під час прогресії колоректальної аденокарциноми від I до IV стадії (pTNM) відбувається паралельна втрата раковими клітинами епітеліального фенотипу та зростання кількості клітин із мезенхімальним фенотипом.

## Epithelial-mesenchymal transition in colorectal adenocarcinoma progression

M. A. Shyshkin, S. V. Fen

**Aim** – to analyze immunohistochemical expression levels of epithelial and mesenchymal phenotype markers in colorectal adenocarcinoma on I–IV stages (pTNM).



**Materials and methods.** Pathohistological and immunohistochemical studies of surgical material from 30 patients that had undergone surgical treatment of colorectal adenocarcinoma (I–IV stages) were carried out.

**Results.** Colorectal adenocarcinoma is characterized by the low E-cadherin expression level is 45.94 (32.04; 58.26) CUOD. A statistically significant decrease in the marker expression level in sequence from stages I to IV was revealed. Carcinoma is characterized by the medium CK-20 expression level is 54.28 (41.55; 70.27) CUOD. A statistically significant decrease in the marker expression level in the studied sequence was revealed as well. Furthermore, CK-20 expression is revealed not only in cancer cells clusters, but also in cells which are located separately in tumor stroma. Colorectal adenocarcinoma is characterized by the medium vimentin expression level in the stroma is 95.23 (80.22; 110.21) CUOD. A statistically significant increase in the marker expression level in sequence from stages I to IV was revealed. Besides, there is a tendency to vimentin-immunopositive cells accumulation near cancer cells clusters. Carcinoma is characterized by the medium  $\alpha$ -SMA expression level: the median of its expression is 75.71 (60.22; 90.34) CUOD. There is also a tendency to  $\alpha$ -SMA-immunopositive cells accumulation near cancer cells clusters. Correlation analysis revealed direct connections between E-cadherin and CK-20 expression levels ( $r = 0.74$ ,  $P < 0.05$ ), vimentin and  $\alpha$ -SMA expression levels ( $r = 0.53$ ,  $P < 0.05$ ). Moreover, reverse connections between E-cadherin and vimentin expression levels ( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ), E-cadherin and  $\alpha$ -SMA expression levels ( $r = -0.53$ ,  $P < 0.05$ ), CK-20 and vimentin expression levels ( $r = -0.65$ ,  $P < 0.05$ ), CK-20 and  $\alpha$ -SMA expression levels ( $r = -0.69$ ,  $P < 0.05$ ) were revealed.

**Conclusions.** Parallel loss of epithelial phenotype and an increase of mesenchymal phenotype cells number occur during colorectal adenocarcinoma progression from stages I to IV (pTNM).

**Key words:**

colorectal cancer, E-cadherin, cytokeratin 20, alpha-SMA protein, vimentin, epithelial-mesenchymal transition.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 694-700

Большинство случаев колоректального рака (КРР) относят к спорадическим [1]. Спорадические карциномы развиваются, как правило, на фоне предшествующих предраковых изменений слизистой в результате накопления генетических и эпигенетических аномалий, что приводит к дисбалансу пролиферации и апоптоза, а также обеспечивает реализацию инвазивно-метастатических свойств раковых клеток [2]. Четкое понимание механизмов реализации данных свойств необходимо для разработки новых, более эффективных методов лечения КРР.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процесс, в ходе которого эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных [3–5]. ЭМП считают основным механизмом реализации инвазивных и метастатических свойств раковых клеток. В результате ЭМП тесно связанные друг с другом эпителиоциты разобщаются, утрачивают полярность, обретают мезенхимальный фенотип, свойство подвижности, а также способность к синтезу и деградации компонентов внеклеточного матрикса [3].

ЭМП описан для ряда карцином, включая КРР, но точные механизмы его реализации все еще изучаются. Для изучения этого процесса в серийных срезах используют маркеры эпителиального (E-кадгерин, цитокератины, десмоплакин) и мезенхимального (виментин,  $\alpha$ -SMA, десмин) фенотипов [4,5].

E-кадгерин – трансмембранный гликопротеин, играющий ключевую роль в обеспечении межклеточной адгезии. Молекулы E-кадгерина, локализованные преимущественно на базолатеральных поверхностях эпителиоцитов, формируют экстрацеллюлярные, трансмембранный и цитоплазматический доменами. Цитоплазматический домен E-кадгерина может связываться с рядом молекул, включая молекулы  $\beta$ -катенина, вовлекая его в функционирование Wnt/ $\beta$ -катенинового сигнального пути. Последний, в свою очередь, относится к сигнальным каскадам, способным запускать ЭМП [6].

Цитокератины (СК) – семейство белков, формирующих промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток. На основании молекулярной массы выделяют 54 вида молекул данного семейства. Каждая молекула состоит из центрального  $\alpha$ -спирального

домена, а также головного и хвостового доменов. Посттрансляционные модификации последних регулируют функцию цитокератинов, которые, помимо формирования каркаса клеточки, участвуют в процессе дифференцировки эпителиоцитов и обеспечении реализации их фенотипических свойств. Каждый из представителей данного семейства обладает тканеспецифичностью [7]. СК-20 – кератин зрелых энтероцитов и бокаловидных клеток – традиционно применяют в онкоморфологии для дифференциальной диагностики [8].

Виментин – белок промежуточных филаментов клеток мезодермального происхождения. Молекула-номер виментина имеет строение, типичное для белков промежуточных филаментов: центральный  $\alpha$ -спиральный домен, головной и хвостовой домены. Особенность заключается в том, что мономеры виментина закручиваются друг вокруг друга, образуя спиральные димеры. Формирование димеров виментина играет ключевую роль в поддержании целостности каркаса мезенхимальных клеток. Динамическая природа виментина обеспечивает способность клеток к изменению формы, а его взаимодействие с другими компонентами цитоскелета обеспечивает свойство подвижности мезенхимальных клеток. Соответствующий маркер широко применяется в качестве онкомаркера сарком. В современной научной литературе все чаще встречаются сообщения о возрастающей экспрессии виментина в ряде карцином, среди возможных причин данного феномена – ЭМП [9,10].

$\alpha$ -SMA – одна из изоформ актина, основного компонента клеточных микрофиламентов. Молекула  $\alpha$ -SMA – глобулярный белок, в результате полимеризации которого формируются актиновые спиральные филаменты. В норме  $\alpha$ -SMA обнаруживают в миофибробластах, гладкомышечных клетках; помимо каркасной функции, обеспечивает их способность к сокращению. Экспрессию  $\alpha$ -SMA определяют в заживающих ранах, очагах фиброза, в стромальном компоненте карцином [11]. В современных исследованиях  $\alpha$ -SMA и виментин широко применяют для выявления активных опухолеассоциированных фибробластов, что позволяет изучать вопросы, связанные с взаимодействием раковых клеток и их микроокружения, включая вопросы инициации и прогрессии ЭМП [5,10,11].

## Цель работы

Проанализировать показатели иммуногистохимической экспрессии маркеров эпителиального и мезенхимально-го фенотипов в колоректальной аденокарциноме на I–IV стадиях (pTNM) ее развития.

## Материалы и методы исследования

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование операционного материала колоректальной аденокарциномы (КРА) 30 пациентов. На основании результатов патоморфологического исследования, учитывая действующую классификацию pTNM [16], сформировали 4 группы наблюдения: I стадия ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ), II стадия ( $T_{3-4} N_0 M_0$ ), III стадия ( $T_{1-4} N_{1-3} M_0$ ), IV стадия ( $T_{1-4} N_{1-3} M_1$ ). В качестве группы контроля использован секционный материал – 10 фрагментов стенки толстого кишечника (дистальные отделы) обычной гистологической структуры.

Операционный и секционный материал фиксировали в 10 % забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследованных образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование проводили по стандартной методике, предусмотренной производителем антител. Использовали моноклональные антитела к Е-кадгерину (Clone NCH-38, DAKO, USA), цитokerатину-20 (Clone Ab-1, ThermoScientific, USA), виментину (Clone Ab-2, ThermoScientific, USA), гладкомышечному актину (Actin, Smooth Muscle, Clone Ab-1, ThermoScientific, USA). Результаты ИГХ-исследования оценивали в микроскопе Axioplan-2 (Carl Zeiss, Germany) при увеличении  $\times 200$ . В каждом случае оценивали 5 полей зрения. Уровни экспрессии ИГХ-маркеров оценивали методом фотоцифровой морфометрии, результаты выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП): 0–20 УЕОП – негативная реакция, 21–50 УЕОП – низкий уровень экспрессии, 51–100 УЕОП – умеренный уровень экспрессии, более 100 УЕОП – высокий уровень экспрессии.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., лицензия № JPZ8041382130ARCN10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна–Уитни, между тремя и более группами наблюдений – при помощи критерия Краскела–Уоллиса; корреляционный анализ проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В результате патогистологического исследования операционного материала КРА установлено, что I стадия заболевания ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ) диагностирована в 16,7 % случаев, II стадия ( $T_{3-4} N_0 M_0$ ) – в 26,7 %, III стадия ( $T_{1-4} N_{1-2} M_0$ ) – в 33,3 %, IV стадия заболевания ( $T_{1-4} N_{1-2} M_1$ ) – в 23,3 %. Случаи высокодифференцированной ( $G_1$ ) КРА составили 16,7 % от общего числа, умеренно

дифференцированной ( $G_2$ ) КРА – 16,7 %, низко дифференцированной ( $G_3$ ) КРА – 66,6 %.

В результате ИГХ-исследования получены следующие данные. В 100 % изученных КРА отмечена мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина в раковых клетках, формирующих железистые структуры (в  $G_1$  и  $G_2$  карциномах) и пласты (в  $G_3$  карциномах). КРА характеризуется низким уровнем экспрессии Е-кадгерина – 45,94 (32,04; 58,26) УЕОП (рис. 1). Также отмечено достоверное снижение уровня экспрессии маркера в последовательности от I к IV стадии КРА: на I стадии – 90,05 (81,19; 112,04) УЕОП, на II стадии – 55,29 (47,22; 64,24) УЕОП, на III стадии – 34,39 (30,46; 50,08) УЕОП, на IV стадии – 25,30 (21,98; 40,81) УЕОП ( $p < 0,05$ ).

Мембранно-цитоплазматическая экспрессия СК-20 обнаружена в 76,6 % КРА в раковых клетках, формирующих группы, а также в 40 % КРА в свободно лежащих в строме опухоли раковых клетках разных форм и размеров (рис. 2). КРА характеризуется средним уровнем экспрессии СК-20 – 54,28 (41,55; 70,27) УЕОП. Установлено достоверное снижение уровня экспрессии СК-20 в изученной последовательности: на I стадии КРА – 84,17 (73,17; 92,63) УЕОП, на II стадии – 62,15 (54,14; 70,27) УЕОП, на III стадии – 46,82 (41,24; 53,48) УЕОП, на IV стадии – 33,72 (24,14; 41,59) УЕОП ( $p < 0,05$ ).

Мембранно-цитоплазматическая экспрессия виментина обнаружена в клетках стромы опухоли в 100 % изученных карцином, установлена тенденция к скоплению виментин-иммунопозитивных клеток вокруг структур, сформированных раковыми клетками (рис. 3). КРА характеризуется средним уровнем экспрессии виментина – 95,23 (80,22; 110,21) УЕОП. Отмечено достоверное возрастание уровня экспрессии маркера в последовательности от I к IV стадии КРА: на I стадии – 70,22 (61,15; 78,65) УЕОП, на II стадии – 86,65 (80,22; 97,55) УЕОП, на III стадии – 103,88 (90,31; 115,24) УЕОП, на IV стадии – 108,45 (96,33; 119,15) УЕОП ( $p < 0,05$ ).

Мембранно-цитоплазматическая экспрессия  $\alpha$ -SMA установлена в 100 % изученных карцином в отдельных преимущественно веретенообразных клетках стромы опухоли, отмечена тенденция к скоплению  $\alpha$ -SMA-иммунопозитивных клеток вблизи структур, сформированных раковыми клетками (рис. 4). КРА характеризуется средним уровнем экспрессии  $\alpha$ -SMA – 75,71 (60,22; 90,34) УЕОП. Установлено достоверное возрастание уровня экспрессии  $\alpha$ -SMA в изученной последовательности: на I стадии – 41,15 (31,17; 48,98) УЕОП, на II стадии – 70,21 (55,47; 80,22) УЕОП, на III стадии – 88,74 (75,54; 95,14) УЕОП, на IV стадии – 90,84 (80,34; 96,35) УЕОП ( $p < 0,05$ ).

С применением корреляционного анализа установлены взаимосвязи между уровнями экспрессии изученных маркеров в КРА: прямая сильная корреляция между экспрессией маркеров эпителиального фенотипа Е-кадгерина и СК-20 ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ), прямая средней силы корреляция между экспрессией маркеров мезенхимального фенотипа виментина и  $\alpha$ -SMA ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечены обратные слабые и средней силы корреляции между экспрессией маркеров эпителиального и мезенхимального фенотипов клетками КРА: между Е-кадгерином и виментином ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ), Е-кадгерином и  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ), СК-20 и виментином ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ), СК-20 и  $\alpha$ -SMA ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ).



## Обсуждение

Согласно полученным данным, КРА характеризуется низким уровнем экспрессии Е-кадгерина раковыми клетками, который снижается в последовательности от I к IV стадии опухоли по рТНМ. По данным научной литературы, снижение экспрессии Е-кадгерина в ходе кишечного канцерогенеза может быть обусловлено мутациями кодирующего гена *CDH1*, эпигенетическими аномалиями (гиперметилирование), а также активацией генов, подавляющих экспрессию *CDH1* [6]. К последним относят *SNAI1* и *SNAI2* – гены, кодирующие факторы транскрипции Snail и Slug, инициаторы ЭМП [10]. Снижение экспрессии Е-кадгерина также является одним из звеньев активации ЭМП: снижение количества молекул Е-кадгерина приводит к возрастанию количества свободных молекул  $\beta$ -катенина в цитоплазме, что при условии дезактивации комплекса деструкции влечет за собой транслокацию  $\beta$ -катенина в ядро, формирование ядерного комплекса  $\beta$ -катенин/TCF и активацию Wnt/ $\beta$ -катенинового сигнального пути. Этот процесс в КРА чаще всего связан с мутациями гена *APC*, но может быть обусловлен и другими молекулярно-генетическими аномалиями. Среди таргетных генов Wnt/ $\beta$ -катенинового сигнального пути – инициаторы ЭМП *SNAI1* и *SNAI2* [12], о которых сказано выше. Таким образом, снижение экспрессии Е-кадгерина в КРА может быть как одним из звеньев инициации ЭМП, так и одним из эффектов реализации ЭМП. В контексте реализации ЭМП именно утрата молекул Е-кадгерина приводит к разобщению адгезивных межклеточных контактов атипичных эпителиоцитов, что формирует основу их дальнейшей фенотипической трансформации [6].

Получены данные, согласно которым КРА характеризуется средним уровнем экспрессии СК-20, который также снижается в последовательности от I к IV стадии прогрессии опухоли. СК-20 широко применяют для дифференциальной диагностики КРА с раком молочной железы, печени, легких и рядом других злокачественных опухолей [8]. При этом в специализированной литературе все чаще встречаются упоминания о СК-20-негативных вариантах КРА, которые составляют 10–25 % от общего числа опухолей [8, 13, 14]. В проведенном исследовании СК-20-негативные варианты КРА составили 23,4 %, что отвечает данным современной научной литературы. По данным Jaudah Al-Maghrabi et al. (2018), СК-20-негативные карциномы составляют преимущественно опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H-фенотип) [8].

Установленная в работе прямая сильная корреляция между уровнями экспрессии Е-кадгерина и СК-20, которые снижаются в изученной последовательности, отражает утрату свойств эпителиального фенотипа раковыми клетками КРА при прогрессии опухоли. В отличие от Е-кадгерина, экспрессию которого отмечают исключительно в раковых клетках, формирующих железистые структуры (в  $G_1$  и  $G_2$  карциномах) и пласты (в  $G_3$  карциномах), экспрессию СК-20 отмечают также в свободно лежащих в строме опухоли клетках разных форм и размеров. Последние, вероятно, являются раковыми клетками, утратившими адгезивные свойства (на основании отсутствия экспрессии Е-кадгерина), но все еще сохраняющими отдельные признаки эпителиального

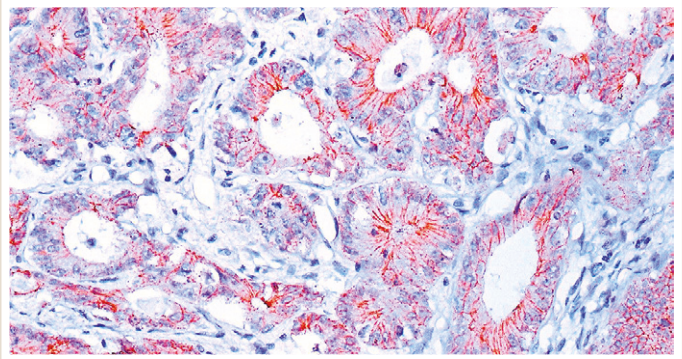


Рис. 1. Экспрессия Е-кадгерина в колоректальной аденокарциноме. Мо а-Hu E-cadherin, Clone NCH-38 (DAKO, USA). Ув.  $\times 400$ .

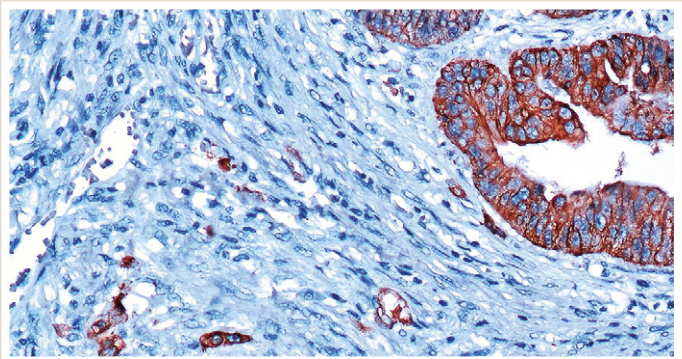


Рис. 2. Экспрессия СК-20 в колоректальной аденокарциноме. Мо а-Hu CK-20 (Clone Ab-1, ThermoScientific, USA). Ув.  $\times 400$ .

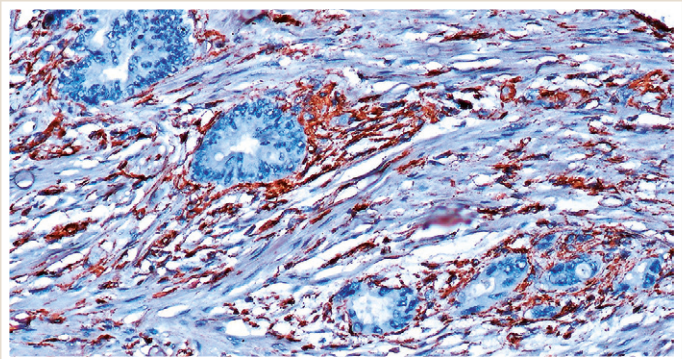


Рис. 3. Экспрессия виментина в колоректальной аденокарциноме. Мо а-Hu Vimentin (Clone Ab-2, ThermoScientific, USA). Ув.  $\times 400$ .

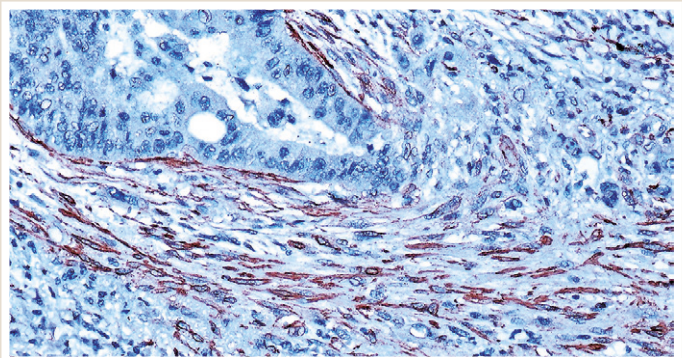


Рис. 4. Экспрессия  $\alpha$ -SMA в колоректальной аденокарциноме. Мо а-Hu Actin, Smooth Muscle (Clone Ab-1, ThermoScientific, USA). Ув.  $\times 400$ .

фенотипа (на основании экспрессии СК-20). Именно такие клетки с высокой вероятностью подвергаются дальнейшему эпителиально-мезенхимальному переходу [10].

Отмечено также, что КРА характеризуется средним уровнем экспрессии виментина, возрастающим в последовательности от I к IV стадии развития опухоли. По данным научной литературы, экспрессия виментина характеризует стромальный компонент опухоли, ее отмечают в фибробластах (включая популяцию активных тумор-ассоциированных фибробластов), эндотелиоцитах, а также в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах [15]. Установлена также экспрессия маркера в стромальном компоненте опухоли, с отчетливой тенденцией к скоплению виментин-иммунопозитивных клеток вокруг структур, сформированных раковыми клетками. Известно, что названные виментин-иммунопозитивные клетки вырабатывают цитокины, оказывающие регуляторное влияние на различные аспекты прогрессии раковых клеток их выживаемость, фенотипические свойства, ангиогенез [15]. Тенденция к скоплению виментин-позитивных клеток вокруг раковых клеток отражает задействование паракринных механизмов регуляции. С одной стороны, возрастающее число виментин-позитивных иммунцитов может обеспечивать противоопухолевый иммунный ответ, что означает подавление опухолевого роста и рассматривается в качестве прогностически благоприятного фактора [16]. С другой стороны, в ряде работ показана ассоциация между возрастающей экспрессией виментин-позитивных клеток в опухолевой строме и продвинутыми стадиями КРА, наличием отдаленных метастазов, ухудшением прогностических показателей [17, 18]. В работе Y. Toiyama et al. (2013) показана достоверная прямая корреляция между возрастанием экспрессии виментина и фактора транскрипции Slug, активация которого является одним из ключевых звеньев инициации ЭМП в КРА [17]. Точный механизм взаимодействия виментина и Slug в КРА до сих пор остается неизученным.

Получены данные, согласно которым КРА характеризуется средним уровнем экспрессии  $\alpha$ -SMA, возрастающим в последовательности от I к IV стадии прогрессии опухоли. По данным научной литературы, экспрессия  $\alpha$ -SMA характеризует клетки стромального компонента опухоли – миофибробласты (которые относятся к активным тумор-ассоциированным фибробластам) и гладкомышечные клетки (входят в состав стенок сосудов) [11]. Установлена также экспрессия  $\alpha$ -SMA в веретенообразных клетках стромы опухоли, с отчетливой тенденцией к скоплению иммунопозитивных клеток вблизи структур, сформированных раковыми клетками. В работе G. M. Son et al. (2019) [19] раскрыт новый аспект значимости уплотнения опухолевой стромы как результат возрастания числа тумор-ассоциированных фибробластов. Традиционно считалось, что рыхлая (менее плотная) строма является благоприятной средой для инфильтративного роста и миграции раковых клеток. В работе [19] показано, что уплотнение опухолевой стромы приводит к возрастанию давления на кластеры раковых клеток, что, помимо механизмов ЭМП, способствует разобщению раковых клеток и их дальнейшей инвазии. В работе C. J. Hanley et al. (2016) [20] показано, что фиброзные компоненты раковой стромы форми-

руют так называемые «треки», определяя тем самым направление миграции обособившихся раковых клеток.

Отмеченная в ходе работы прямая средней силы корреляция между уровнями экспрессии виментина и  $\alpha$ -SMA, которые возрастают в последовательности от I к IV стадии прогрессии опухоли, отражает возрастание числа клеток с мезенхимальным фенотипом, в первую очередь, активных форм тумор-ассоциированных фибробластов [5, 10, 11]. Отмечена также тенденция к скоплению виментин- и  $\alpha$ -SMA-иммунопозитивных клеток вблизи структур, сформированных раковыми клетками, что отражает задействование паракринных механизмов регуляции. Ранее показано, что виментин-экспрессирующие клетки вырабатывают цитокины, оказывающие регуляторное влияние на различные аспекты прогрессии раковых клеток, их выживаемость, фенотипические свойства, ангиогенез [15]. Известно, что активные тумор-ассоциированные фибробласты задействованы в данных регуляторных воздействиях, при этом существует ряд до конца не изученных вопросов, включая их происхождение, роль в формировании химорезистентности карцином, а также роль в ЭМП [21]. Происхождение этих клеток вызывает вопросы, поскольку, с одной стороны, согласно современным данным, неактивные формы тумор-ассоциированных фибробластов обладают свойствами стволовых клеток взрослых [21]. С другой стороны, существует теория, что их возрастающее число в карциномах – результат ЭМП раковых клеток [10]. В научной литературе найдены данные, что активные формы тумор-ассоциированных фибробластов секретируют цитокины, опосредующие активацию ЭМП [11].

Установлены обратные слабые и средней силы корреляции между экспрессией маркеров эпителиального и мезенхимального фенотипов клетками КРА, что отражает параллельную утрату раковыми клетками свойств эпителиального фенотипа и возрастание числа клеток с мезенхимальным фенотипом при прогрессии КРА. Это согласуется с данными, полученными для каждого из изученных маркеров, а также находит обоснование в современной научной литературе [5, 6, 9, 10, 18]. Однако остается ряд до конца неизученных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований.

### Выводы

1. Колоректальная аденокарцинома характеризуется низким уровнем экспрессии E-кадгерина и средним уровнем экспрессии СК-20, которые снижаются в последовательности от I к IV стадиям (pTNM).

2. Колоректальную аденокарциному характеризуют средние уровни экспрессии виментина и  $\alpha$ -SMA, которые возрастают в последовательности от I к IV стадиям (pTNM).

3. При прогрессии колоректальной аденокарциномы от I к IV стадии (pTNM) происходит параллельная утрата раковыми клеткам эпителиального фенотипа и возрастание числа клеток с мезенхимальным фенотипом.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется изучение роли раковых стволовых клеток в прогрессии колоректальной аденокарциномы, включая их вовлеченность в процесс эпителиально-мезенхимального перехода.



**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2020

#### Сведения об авторах:

Шишкин М. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Фень С. В., канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Відомості про авторів:

Шишкин М. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Фень С. В., канд. мед. наук, асистент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Shyshkin M. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fen S. V., MD, PhD, Assistant, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список литературы

- [1] Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019. Vol. 14. Issue 2. P. 89-103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- [2] Church J. Molecular genetics of colorectal cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2016. Vol. 27. Issue 4. P. 172-175. <https://doi.org/10.1053/j.scrcs.2016.04.013>
- [3] Epithelial Mesenchymal Transition in Cancer Progression: Prevalent Phytochemicals / S. P. Illam et al. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. 234-246. <https://doi.org/10.2174/1574892812666170424150407>
- [4] Vu T., Datta P. K. Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers*. 2017. Vol. 9. Issue 12. P. 171. <https://doi.org/10.3390/cancers9120171>
- [5] Epithelial-mesenchymal Transition and Its Role in the Pathogenesis of Colorectal Cancer / Q. C. Zhu, R. Y. Gao, W. Wu, H. L. Qin. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013. Vol. 14. Issue 5. P. 2689-2698. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.5.2689>
- [6] E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications / S. Wong et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018. Vol. 121. P. 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
- [7] Multifaceted role of keratins in epithelial cell differentiation and transformation / C. Dmello et al. *Journal of Biosciences*. 2019. Vol. 44. Issue 2. P. 33. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9864-8>
- [8] Al-Maghrabi J., Emam E., Gomaa W. Immunohistochemical staining of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 in colorectal carcinomas: Four different immunostaining profiles. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 2. P. 129-134. [https://doi.org/10.4103/sjg.SJG\\_465\\_17](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_465_17)
- [9] Vimentin on the move: new developments in cell migration / R. A. Battaglia, S. Delic, H. Herrmann, N. T. Snider. *F1000Research*. 2018. Vol. 7. Issue F1000 Faculty Rev. P. 1796. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15967.1>
- [10] Ribatti D., Tamma R., Annessi T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational Oncology*. 2020. Vol. 13. Issue 6. P. 100773. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>
- [11] Kuzet S. E., Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell and Tissue Research*. 2016. Vol. 365. Issue 3. P. 607-619. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x>
- [12] Schatoff E. M., Leach B. I., Dow L. E. Wnt Signaling and Colorectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2017. Vol. 13. Issue 2. P. 101-110. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0354-9>
- [13] CK7 expression associates with the location, differentiation, lymph node metastasis, and the Dukes' stage of primary colorectal cancers /

- F. Fei et al. *Journal of Cancer*. 2019. Vol. 10. Issue 11. P. 2510-2519. <https://doi.org/10.7150/jca.29397>
- [14] Diagnostic value of SATB2, CK7 and CK20 in colorectal cancer / J. Lyn et al. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 44. Issue 8. P. 578-581.
- [15] Vimentin Diversity in Health and Disease / F. Danielsson et al. *Cells*. 2018. Vol. 7. Issue 10. P. 147. <https://doi.org/10.3390/cells7100147>
- [16] The vimentin intermediate filament network restrains regulatory T cell suppression of graft-versus-host disease / C. McDonald-Hyman et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128. Issue 10. P. 4604-4621. <https://doi.org/10.1172/JCI95713>
- [17] Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer / Y. Toyama et al. *Carcinogenesis*. 2013. Vol. 34. Issue 11. P. 2548-2557. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt282>
- [18] Co-expression of cytokeratin and vimentin in colorectal cancer highlights a subset of tumor buds and an atypical cancer-associated stroma / S. N. Meyer et al. *Human Pathology*. 2019. Vol. 87. P. 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.02.002>
- [19] Comparisons of cancer-associated fibroblasts in the intratumoral stroma and invasive front in colorectal cancer / G. M. Son et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 18. P. e15164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015164>
- [20] A subset of myofibroblastic cancer-associated fibroblasts regulate collagen fiber elongation, which is prognostic in multiple cancers / C. J. Hanley et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. Issue 5. P. 6159-6174. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6740>
- [21] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16. Issue 9. P. 582-598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>

#### References

- [1] Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), 89-103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- [2] Church, J. (2016). Molecular genetics of colorectal cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 27(4), 172-175. <https://doi.org/10.1053/j.scrcs.2016.04.013>
- [3] Illam, S. P., Narayanankutty, A., Mathew, S. E., Valsalakumari, R., Jacob, R. M., & Raghavamenon, A. C. (2017). Epithelial Mesenchymal Transition in Cancer Progression: Prevalent Phytochemicals. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 12(3), 234-246. <https://doi.org/10.2174/1574892812666170424150407>
- [4] Vu, T., & Datta, P. K. (2017). Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers*, 9(12), Article 171. <https://doi.org/10.3390/cancers9120171>
- [5] Zhu, Q. C., Gao, R. Y., Wu, W., & Qin, H. L. (2013). Epithelial-mesenchymal Transition and Its Role in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(5), 2689-2698. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.5.2689>
- [6] Wong, S., Fang, C. M., Chuah, L. H., Leong, C. O., & Ngai, S. C. (2018). E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 121, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
- [7] Dmello, C., Srivastava, S. S., Tiwari, R., Chaudhari, P. R., Sawant, S., & Vaidya, M. M. (2019). Multifaceted role of keratins in epithelial cell differentiation and transformation. *Journal of Biosciences*, 44(2), Article 33. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9864-8>
- [8] Al-Maghrabi, J., Emam, E., & Gomaa, W. (2018). Immunohistochemical staining of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 in colorectal carcinomas: Four different immunostaining profiles. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 24(2), 129-134. [https://doi.org/10.4103/sjg.SJG\\_465\\_17](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_465_17)
- [9] Battaglia, R. A., Delic, S., Herrmann, H., & Snider, N. T. (2018). Vimentin on the move: new developments in cell migration. *F1000Research*, 7(F1000 Faculty Rev), Article 1796. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15967.1>
- [10] Ribatti, D., Tamma, R., & Annessi, T. (2020). Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational Oncology*, 13(6), Article 100773. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>
- [11] Kuzet, S. E., & Gaggioli, C. (2016). Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell and Tissue Research*, 365(3), 607-619. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x>
- [12] Schatoff, E. M., Leach, B. I., & Dow, L. E. (2017). Wnt Signaling and Colorectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*, 13(2), 101-110. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0354-9>
- [13] Fei, F., Li, C., Cao, Y., Liu, K., Du, J., Gu, Y., Wang, X., Li, Y., & Zhang, S. (2019). CK7 expression associates with the location, differentiation, lymph node metastasis, and the Dukes' stage of primary colorectal cancers. *Journal of Cancer*, 10(11), 2510-2519. <https://doi.org/10.7150/jca.29397>
- [14] Lyn, J., Wang, Y., Wang, F., Shen, M., & Zhou, X. (2015). Diagnostic value of SATB2, CK7 and CK20 in colorectal cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 44(8), 578-581.

- [15] Danielsson, F., Peterson, M. K., Caldeira Araújo, H., Lautenschläger, F., & Gad, A. (2018). Vimentin Diversity in Health and Disease. *Cells*, 7(10), Article 147. <https://doi.org/10.3390/cells7100147>
- [16] McDonald-Hyman, C., Muller, J. T., Loschi, M., Thangavelu, G., Saha, A., Kumari, S., Reichenbach, D. K., Smith, M. J., Zhang, G., Koehn, B. H., Lin, J., Mitchell, J. S., Fife, B. T., Panoskaltis-Mortari, A., Feser, C. J., Kirchmeier, A. K., Osborn, M. J., Hippen, K. L., Kelekar, A., Serody, J. S., ... Blazar, B. R. (2018). The vimentin intermediate filament network restrains regulatory T cell suppression of graft-versus-host disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(10), 4604-4621. <https://doi.org/10.1172/JCI95713>
- [17] Toiyama, Y., Yasuda, H., Saigusa, S., Tanaka, K., Inoue, Y., Goel, A., & Kusunoki, M. (2013). Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 34(11), 2548-2557. <https://doi.org/10.1093/carcin/bqt282>
- [18] Meyer, S. N., Galván, J. A., Zahnd, S., Sokol, L., Dawson, H., Lugli, A., & Zlobec, I. (2019). Co-expression of cytokeratin and vimentin in colorectal cancer highlights a subset of tumor buds and an atypical cancer-associated stroma. *Human Pathology*, 87, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.02.002>
- [19] Son, G. M., Kwon, M. S., Shin, D. H., Shin, N., Ryu, D., & Kang, C. D. (2019). Comparisons of cancer-associated fibroblasts in the intratumoral stroma and invasive front in colorectal cancer. *Medicine*, 98(18), Article e15164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015164>
- [20] Hanley, C. J., Noble, F., Ward, M., Bullock, M., Drifka, C., Mellone, M., Manousopoulou, A., Johnston, H. E., Hayden, A., Thirdborough, S., Liu, Y., Smith, D. M., Mellows, T., Kao, W. J., Garbis, S. D., Mirzazami, A., Underwood, T. J., Eliceiri, K. W., & Thomas, G. J. (2016). A subset of myofibroblastic cancer-associated fibroblasts regulate collagen fiber elongation, which is prognostic in multiple cancers. *Oncotarget*, 7(5), 6159-6174. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6740>
- [21] Kalluri, R. (2016). The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 16(9), 582-598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>

# Клініко-психологічні аспекти вагітності та особливості перебігу пологів у жінок із різним типом психологічного компонента гестаційної домінанти

В. М. Астахов \*<sup>1,A,E,F</sup>, О. В. Бацилєва <sup>2,A-D</sup>, І. В. Пузь <sup>2,B,D,C</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна, <sup>2</sup>Донецький національний університет імені Василя Стуса, м. Вінниця, Україна

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

**Мета роботи** – дослідити та проаналізувати клініко-психологічні аспекти вагітності й особливості перебігу пологів у жінок із різними типами психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 126 вагітних. На першому етапі дослідження (термін вагітності 27–28 тижнів) здійснили клініко-психологічне дослідження з використанням спеціально дібраних психодіагностичних методів і методик. На другому етапі (після пологів) виконали ретроспективний аналіз відповідної медичної документації.

**Результати.** Встановили, що більшість вагітних з оптимальним, ейфорійним і змішаним типами ПКГД порівняно з вагітними з тривожним, депресивним і гіпогестогнозичним типами ПКГД мають помірний рівень тривожності, низький рівень психо-емоційного напруження на тлі гарного самопочуття, підвищення активності та настрою ( $p < 0,01$ ). У жінок із тривожним, депресивним і гіпогестогнозичним типом ПКГД переважають деструктивні мотиви щодо збереження вагітності та ситуації майбутнього материнства; це може бути серйозною перешкодою у процесі формування адекватної материнської домінанти.

Аналіз клінічного перебігу пологів показав, що найсприятливішим він був у жінок з оптимальним і змішаним типами ПКГД. Найбільшу кількість ускладнень виявили в жінок із гіпогестогнозичним, депресивним і тривожним типами ПКГД, і це можна вважати зниженням функціональних можливостей відповідних систем та організму загалом на тлі нестабільного психо-емоційного стану. Аналогічну кореляцію встановили, оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар: найвищі показники та найкращу динаміку визначили в новонароджених, у матерів яких під час вагітності діагностовано оптимальний і змішаний типи ПКГД.

**Висновки.** Результати свідчать про необхідність організації комплексного медико-психологічного супроводу вагітних, під час якого має відбуватися обов'язкова діагностика психо-емоційного стану жінок з виявленням типу ПКГД. Саме такий підхід дасть змогу не тільки запобігти низці клініко-психологічних проблем, що можуть виникати в жінок під час вагітності, але і створити умови для гармонійного розвитку внутрішньоутробного плода, ефективної адаптації жінки до ситуації майбутнього материнства та народження здорової дитини.

**Ключові слова:**  
вагітність,  
психоемоційний  
стан.

Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 701-708

\*E-mail:  
[astvlad7@gmail.com](mailto:astvlad7@gmail.com)

## Clinical and psychological aspects of pregnancy and features of the course of labor in women with different types of psychological component of gestational dominant

V. M. Astakhov, O. V. Batsylieva, I. V. Puz

**The aim** of the work is to study and analyze the clinical and psychological aspects of pregnancy and features of the course of labor in women with different types of psychological component of gestational dominant (PCGD).

**Materials and methods.** The study involved 126 pregnant women. At the first stage of the study (27–28 weeks' gestation), a clinical and psychological study was conducted using specially selected psychodiagnostic methods and techniques. At the second stage (postpartum period), a retrospective analysis of the relevant medical documentation was carried out.

**Results.** It was found that the vast majority of pregnant women with optimal, euphoric and mixed types of PCGD had a moderate level of anxiety, low level of psycho-emotional stress with well-being, increased activity and positive mood ( $P < 0.01$ ) in comparison to pregnant women with anxious, depressive and hypogestognostic types of PCGD. Women with anxiety, depressive and hypogestognostic types of PCGD were dominated by destructive motivations towards pregnancy maintenance and the situation of impending motherhood, which can be a major impediment to the process of further formation of adequate maternal dominance. An analysis of the clinical course of labor showed the most favorable conditions for its course in women with optimal and mixed types PCGD; the greatest number of complications was identified in women with hypogestognostic, depressive and anxious types PCGD that can be regarded as a decrease in the functional capacity of relevant systems and an organism as a whole amid unstable psycho-emotional state. A similar correlation was found when assessing the condition of newborns on the Apgar scale since the highest indicators and the best dynamics occurred in newborns whose mothers were diagnosed with optimal and mixed types of PCGD during pregnancy.

**Conclusions.** The results obtained indicate the need to organize a comprehensive medical and psychological support for pregnant women, during which a diagnosis of the psycho-emotional state in pregnant women with the detection of PCGD type is binding. This approach would not only help to prevent a number of clinical and psychological problems that may occur in women during pregnancy, but also to allow for the harmonious growth of an intrauterine fetus, effective women's adaptation to the situation of impending motherhood and the birth of a healthy child.

**Key words:**  
pregnancy, psycho-  
emotional state.

Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (5), 701-708

## Ключевые слова:

беременность, психо-эмоциональное состояние.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 701-708

## Клинико-психологические аспекты беременности и особенности течения родов у женщин с различным типом психологического компонента гестационной доминанты

В. М. Астахов, О. В. Бацылева, И. В. Пузь

**Цель работы** – исследовать и проанализировать клинико-психологические аспекты беременности и особенности течения родов у женщин с различными типами психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 126 беременных. На первом этапе исследования (срок беременности 27–28 недель) проведено клинико-психологическое исследование с использованием специально подобранных психодиагностических методов и методик. На втором этапе (после родов) проведен ретроспективный анализ соответствующей медицинской документации.

**Результаты.** Установлено, что большинство беременных с оптимальным, эйфорическим и смешанным типами ПКГД по сравнению с беременными с тревожным, депрессивным и гипогестогнозическим типами ПКГД имеют умеренный уровень тревожности, низкий уровень психоэмоционального напряжения на фоне хорошего самочувствия, повышения активности и настроения ( $p < 0,01$ ). У женщин с тревожным, депрессивным и гипогестогнозическим типом ПКГД преобладают деструктивные мотивы относительно сохранения беременности и ситуации будущего материнства, что может быть серьезным препятствием в процессе формирования адекватной материнской доминанты.

Анализ клинического течения родов показал, что наиболее благополучное течение родов имело место у женщин с оптимальным и смешанным типами ПКГД. Наибольшее количество осложнений установлено у женщин с гипогестогнозическим, депрессивным и тревожным типами ПКГД, что можно рассматривать как снижение функциональных возможностей соответствующих систем и организма в целом на фоне нестабильного психоэмоционального состояния. Аналогичная корреляция отмечена при оценке состояния новорожденных по шкале Апгар: высокие показатели и лучшая динамика установлены у новорожденных, у матерей которых во время беременности диагностирован оптимальный и смешанный типы ПКГД.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости организации комплексного медико-психологического сопровождения беременных, во время которого обязательна диагностика психоэмоционального состояния женщин с выявлением у них типа ПКГД. Именно такой подход позволит не только предупредить ряд клинико-психологических проблем, которые могут возникнуть у женщин во время беременности, но и создать условия для гармоничного развития внутриутробного плода, эффективной адаптации женщины к ситуации будущего материнства и рождения здорового ребенка.

Особливого значення на тлі несприятливої демографічної ситуації набуває проблема дослідження різноманітних аспектів періоду вагітності. У сучасному акушерстві більшість ускладнень, що виникають під час вагітності, розглядають через призму загальномедичних підходів, зокрема порушення гормонального фону, виникнення різних інфекційних ускладнень, імунологічні розлади тощо. Відомо, під час вагітності в організмі жінки відбуваються не тільки суттєві фізіологічні, але й психологічні зміни, які значно впливають на перебіг вагітності та пологів, розвиток внутрішньоутробного плода, стан новонародженого, а також готовність жінки до ситуації майбутнього материнства [3, 10]. Усі ці зміни відбуваються за принципом домінанти, їх треба досліджувати в межах системного підходу, застосування якого стало можливим завдяки теорії функціональних систем П. К. Анохіна. Згідно з цією теорією, функціональну систему розуміють як динамічну організацію процесів і механізмів, що не тільки відповідає запитам певного моменту, але й має зворотну аферентацію, тобто інформує центральну нервову систему про достатність чи недостатність отриманого пристосувального ефекту [2].

У дослідженнях одного з фундаторів вчення про домінанту, академіка О. О. Ухтомського, поняття «домінанта» розглядають як новоутворення, що формується в організмі у відповідь на дії середовища та поєднує нервові центри та робочі органи, які належать до різних анатомо-фізіологічних систем, для вирішення конкретного завдання [14]. Виходячи з такої дефініції, можна припустити: в основі формування єдиної функціональної системи, яка охоплює весь організм жінки та спрямована на зачаття, виношування плода і народження дитини, знаходиться саме принцип домінантності. Отже, домінанта, що характеризується різними функціональними

станами, які мають характер послідовного перебігу та зміни один одного для досягнення кінцевої мети – зачаття, виношування та народження дитини, отримала назву материнська. В основі прояву такої домінанти – процеси адаптації до нових умов співіснування двох організмів, організму матері та пренейту (після народження – дитини) як єдиного цілого. Материнську домінанту послідовно складають домінанта зачаття, домінанта вагітності (гестаційна домінанта), пологова (натальна) домінанта, домінанта догляду за дитиною (лактаційна домінанта) [11].

Гестаційна домінанта, яка змінює домінанту зачаття, забезпечує спрямованість усіх реакцій організму жінки на створення оптимальних умов для розвитку ембріона, а потім і внутрішньоутробного плода [7, 11, 13]. Відображаючи особливості перебігу фізіологічних і нервово-психічних процесів в організмі вагітної жінки, гестаційна домінанта має не тільки фізіологічний, але і психологічний компонент, що визначається передусім біологічними та психічними змінами, які відбуваються в організмі жінки і спрямовані на виношування та народження дитини [15]. Вважають, що психологічний компонент гестаційної домінанти виникає ще до моменту запліднення та характеризується так званими домінантними ідеями зачаття, вагітності, відображаючи бажання жінки мати дитину та реалізувати власну материнську поведінку [4].

У роботах одного з засновників досліджень у цьому напрямі, І. В. Добрякова, психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) розглянуто як сукупність механізмів психічної саморегуляції, що включаються в жінки у разі виникнення вагітності та спрямовані на збереження гестації і створення умов для розвитку майбутньої дитини, які формують ставлення жінки до вагітності та поведінкові стереотипи, що пов'язані з



ситуацією майбутнього материнства [5,6]. На підставі аналізу анамнестичних даних і клініко-психологічних спостережень за вагітними дослідник розрізняв та описав п'ять типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, тривожний, ейфорійний і депресивний [6]. Оптимальний тип ПКГД найсприятливіший для становлення фізіологічного компонента гестаційної та пологової домінант, а також для гармонійного перебігу післяпологового періоду, адаптації жінки до ситуації реальної взаємодії з власною новонародженою дитиною. Під час вагітності жінки з таким типом ПКГД демонструють відповідальне ставлення до свого стану, адекватно, без зайвої тривоги реагують на будь-які проблеми, що можуть виникати під час вагітності; здебільшого така вагітність планова і бажана.

Гіпогестогнозичний тип ПКГД характерний для жінок, які не приймають власну вагітність, що найчастіше відбувається на несвідомому рівні. Такі жінки схильні ігнорувати симптоми вагітності, а зміни, які відбуваються в їхньому організмі, часто викликають неприємні відчуття та роздратування.

Тривожний тип ПКГД зумовлений виникненням у жінок різних тривожних переживань і побоювань, розвиток яких може бути зумовлений багатьма чинниками: небажана, непланована вагітність, наявність деструктивних мотивів вагітності та материнства, несприятливі матеріально-побутові умови, порушення соматичного та психічного здоров'я, певні індивідуально-психологічні особливості (високий рівень особистісної тривожності, низька самооцінка, невпевненість у собі тощо). Таким жінкам властивий високий рівень психоемоційного напруження протягом усього періоду вагітності.

Ейфоричний тип ПКГД характеризується підвищеним настроєм у жінок, які зазвичай демонструють легковажне та безвідповідальне ставлення до вагітності, формальне ставлення до рекомендації лікарів. Такий тип ПКГД часто властивий жінкам з істеричними рисами характеру.

Депресивний тип ПКГД супроводжується насамперед зниженням настрою. Переживання негативних емоцій жінки інтерпретують як страх за внутрішньоутробний розвиток плода, майбутні пологи.

Типи ПКГД можуть змінюватися протягом вагітності залежно від терміну гестації, соматичного стану жінки, характеру її стосунків із близькими тощо. Крім того, досить часто виявляють так званий змішаний тип ПКГД, коли жоден з основних типів ПКГД не проявляється в чистому вигляді.

Тип психологічного компонента гестаційної домінант трансформує поведінку та емоційний фон майбутньої матері, визначаючи її психічний стан, який має безпосередній вплив на перебіг вагітності, розвиток можливих ускладнень і в майбутньої матері, і в дитини.

Отже, не виникає сумнів в актуальності та доцільності дослідження психологічного компонента гестаційної домінант під час супроводу вагітних в акушерській клініці, зокрема його впливу на загальний психоемоційний стан вагітних, особливості якого мають чимале значення для клінічного перебігу вагітності, пологів, внутрішньоутробного розвитку плода, а також для процесу прийняття та реалізації жінкою ролі та функцій матері.

## Мета роботи

Дослідити та проаналізувати клініко-психологічні аспекти вагітності й особливості перебігу пологів у жінок із різними типами психологічного компонента гестаційної домінант.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі наукової лабораторії репродуктивної сфери, пренатальної, перинатальної психології кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету МОЗ України. У дослідженні взяли участь 126 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та без проявів соматичної патології на час виконання клініко-психологічного дослідження. Жінок обрали в довільному порядку. Середній вік обстежених у вибірці становив  $28,1 \pm 4,6$  року. Усіх вагітних проінформували про мету дослідження, отримали згоду на участь у ньому. Усі жінки перебували під наглядом акушера-гінеколога у жіночих консультаціях за місцем проживання, відповідний медичний супровід здійснювали згідно з наказом № 417 від 15.07.2011 р. МОЗ України [16]. Критерії виключення вагітних із дослідження: відсутність згоди на участь, порушення перебігу вагітності, наявність гострої та декомпенсованої соматичної патології, кесарів розтин в анамнезі.

Дослідження здійснили у два етапи. На першому етапі (термін вагітності 27–28 тижнів) виконали клініко-психологічне дослідження, використовуючи спеціально дібрані психодіагностичні методи і методики. На другому етапі (після пологів) здійснили ретроспективний аналіз медичної документації.

Пріоритетні завдання психодіагностичного дослідження: оцінювання психоемоційного стану вагітних жінок із різними типами психологічного компонента гестаційної домінант, а також виявлення їхнього ставлення до ситуації майбутнього материнства. Як психодіагностичний інструментарій використали тест відношень вагітної І. В. Добрякова, шкалу особистісної та ситуативної тривожності Ч. Д. Спілбергера і Ю. Л. Ханіна, опитувальник визначення нервово-психічної напруги Т. Немчина, опитувальник оперативного оцінювання самопочуття, активності та настрою (САН), методику дослідження мотивів збереження вагітності Л. Н. Рабовалюк [12].

Провели структуроване клініко-психологічне інтерв'ю з кожною вагітною жінкою, мета якого полягала у виявленні особливостей фізичного та психічного стану жінки, характеру її стосунків із батьком майбутньої дитини та власними батьками. Окремий блок питань присвячений дослідженню ставлення жінки до ситуації вагітності та прийняття ситуації майбутнього материнства. У межах інтерв'ю використовували також спеціально розроблену анкету, що спрямована на визначення соціального статусу вагітної.

Результати емпіричного дослідження наведено як порівняльний аналіз клініко-психологічних аспектів вагітності й особливостей перебігу пологів у жінок, яких поділили на 6 підгруп залежно від типу психологічного компонента гестаційної домінант за тестом відношень вагітної І. В. Добрякова. У I підгрупу ввійшли 16 вагітних з оптимальним типом ПКГД, у II – 14 вагітних із гіпо-

Таблиця 1. Поділ обстежених на підгрупи відповідно до типу ПКГД

| Тип психологічного компонента гестаційної домінанти | Підгрупа | Кількість жінок (n) |
|---|----------|---------------------|
| Оптимальний   | I        | 16                  |
| Гіпогестогностичний                                 | II       | 14                  |
| Ейфорійний  | III      | 23                  |
| Депресивний   | IV       | 19                  |
| Тривожний   | V        | 29                  |
| Змішаний  | VI       | 25                  |
| Загалом   |          | 126                 |

гестогностичним типом ПКГД, у III – 23 вагітні з ейфорійним типом ПКГД, у IV – 19 вагітних із депресивним типом ПКГД, у V – 29 вагітних із тривожним типом ПКГД, у VI підгрупу – 25 вагітних зі змішаним типом ПКГД.

Усі розрахунки зроблені за допомогою методів математичної статистики (t-критерій Стьюдента), а також MS Excel for Windows XP і SPSS 10.0.5.

## Результати

На першому етапі дослідження за допомогою спеціально розробленої анкети виявили особливості соціального статусу обстежених. Так, 58 (46,0 %) жінок мали офіційний шлюб, 49 (38,9 %) – незареєстрований, 19 (15,1 %) вагітних не підтримували стосунків із батьком майбутньої дитини. Виявили, що 47 (37,3 %) жінок мали вищу освіту, 16 (12,7 %) – незакінчену вищу освіту, 38 (30,2 %) – середню спеціальну освіту, 25 (19,8 %) – повну середню освіту. 3-поміж обстежених 54 (42,9 %) жінки мали постійне місце роботи, 42 (33,3 %) вагітні були тимчасово безробітні, 30 (23,8 %) жінок не працювали. Окреме власне житло мали 44 (34,9 %) жінки, 35 (27,8 %) вагітних орендували житло, 28 (22,2 %) проживали разом з власними батьками, 19 (15,1 %) жінок проживали з батьками чоловіка. Визначили, що 86 (68,3 %) обстежених проживали у місті, 40 (31,7 %) – в селі.

З медичного анамнезу відомо, що в 75 (59,5 %) жінок вагітність була першою; у 6 (8,0 %) із них вагітність настала завдяки застосуванню допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – екстракорпорального запліднення. У 51 (40,5 %) жінок вагітність повторна: у 35 (68,6 %) обстежених попередні вагітності закінчувалися народженням дитини, у 7 (13,7 %) – мимовільним перериванням вагітності на ранніх термінах, у 9 (17,7 %) – штучним перериванням вагітності.

Оцінюючи бажаність та спланованість вагітності в жінок, яких обстежили, встановили: у 62 (49,2 %) вагітність бажана, але неспланована, у 19 (15,1 %) – небажана і неспланована, у 45 (35,7 %) – бажана та спланована.

Відповідно до мети, наступний крок дослідження – встановлення типу психологічного компонента гестаційної домінанти у вагітних. Аналіз результатів тесту відношень вагітної І.В. Добрякова показав: переживання оптимального типу ПКГД характерне для 12,7 % вагітних; гіпогестогностичний тип ПКГД діагностували в 11,1 %; ейфорійний тип ПКГД – у 14,3 % вагітних; у 23,1 % вагітних визначили тривожний тип ПКГД; депресивний тип ПКГД – у 15,1 % учасниць дослідження. У 19,8 % вагітних жінок встановили змішаний тип ПКГД (36,0 % – оптимально-ейфорійний, 64,0 % – оптимально-тривожний).

Цікаво, що всі жінки, які завагітніли за допомогою ДРТ і які мали перинатальні втрати в анамнезі, належали до підгрупи з тривожним ПКГД, що підтверджує припущення про міцний зв'язок особливостей психоемоційної сфери жінки та типу психологічного компонента гестаційної домінанти, який формується під час вагітності.

На підставі результатів тесту відношень вагітної І.В. Добрякова обстежених поділили на 6 підгруп відповідно до типу психологічного компонента гестаційної домінанти, який домінує (табл. 1). Оцінювання результатів дослідження здійснили у формі порівняльного аналізу даних, які отримали від обстежених із різними типами психологічного компонента гестаційної домінанти, для виявлення характерних відмінностей їхнього психоемоційного стану під час вагітності й особливостей перебігу пологів.

Дослідження психоемоційного стану вагітних із різними типами ПКГД передбачало визначення рівня тривожності, загального самопочуття, активності та настрою, а також виявлення рівня нервово-психічного напруження.

Результати за шкалою особистісної та ситуативної тривожності Ч. Д. Спілберґера і Ю. Л. Ханіна показали: для більшості вагітних із різними типами ПКГД характерний високий рівень вираженої особистісної та ситуативної тривожності (рис. 1). Так, 3-поміж обстежених I підгрупи (n = 16) високий рівень особистісної тривожності (ОТ) ( $58,5 \pm 4,5$  бала) діагностували у 12,5 % жінок, високий рівень ситуативної тривожності (СТ) ( $64,5 \pm 7,5$  бала) – у 25,0 %. Помірний рівень ситуативної тривожності ( $37,3 \pm 2,5$  бала) визначили у 18,8 % жінок, помірний рівень особистісної тривожності не виявили. Низький рівень особистісної тривожності ( $24,5 \pm 1,5$  бала) визначили у 25,0 % вагітних, низький рівень ситуативної тривожності ( $26,6 \pm 1,0$ ) – у 18,7 %.

Серед вагітних жінок II підгрупи (n = 14) високий рівень особистісної тривожності ( $62,4 \pm 5,4$  бала) виявили у 35,7 %, високий рівень ситуативної тривожності ( $69,2 \pm 6,2$  бала) – у 42,8 %. Для 21,5 % вагітних цієї групи властивий помірний рівень особистісної тривожності ( $40,3 \pm 2,3$  бала), помірний рівень ситуативної тривожності не виявили. Не було також жінок із низьким рівнем особистісної та ситуативної тривожності.

3-поміж учасниць III підгрупи (n = 23) високий рівень особистісної тривожності ( $60,8 \pm 7,2$  бала) діагностували у 26,1 % вагітних, високий рівень ситуативної тривожності ( $65,3 \pm 6,3$  бала) – у 39,1 %. Помірний рівень ситуативної тривожності ( $36,6 \pm 4,4$  бала) виявили у 21,7 % обстежених цієї підгрупи, а помірний рівень особистісної тривожності не діагностували. Низький рівень особистісної тривожності ( $19,0 \pm 2,0$  бала) наявний у 13,1 % жінок, низький рівень ситуативної тривожності не виявили.

Серед обстежених IV підгрупи (n = 19) високий рівень особистісної тривожності ( $66,4 \pm 4,4$  бала) виявили у 36,8 %, високий рівень ситуативної тривожності ( $68,1 \pm 5,1$  бала) – у 47,4 %. Помірний рівень ( $37,3 \pm 3,3$  бала) ситуативної тривожності притаманний для 15,8 % жінок цієї підгрупи. Низький рівень особистісної та ситуативної тривожності в цій групі не визначили.

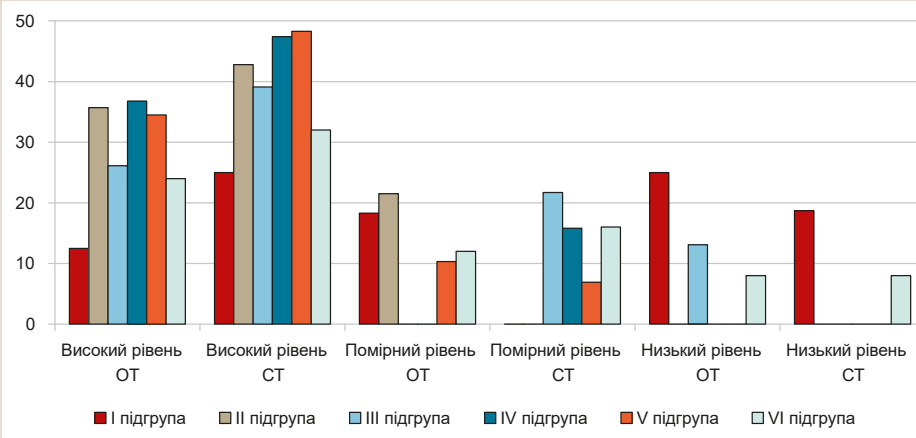


Рис. 1. Порівняльні результати дослідження за шкалою особистісної та ситуативної тривожності Ч. Д. Спілбергера і Ю. Л. Ханіна (%).

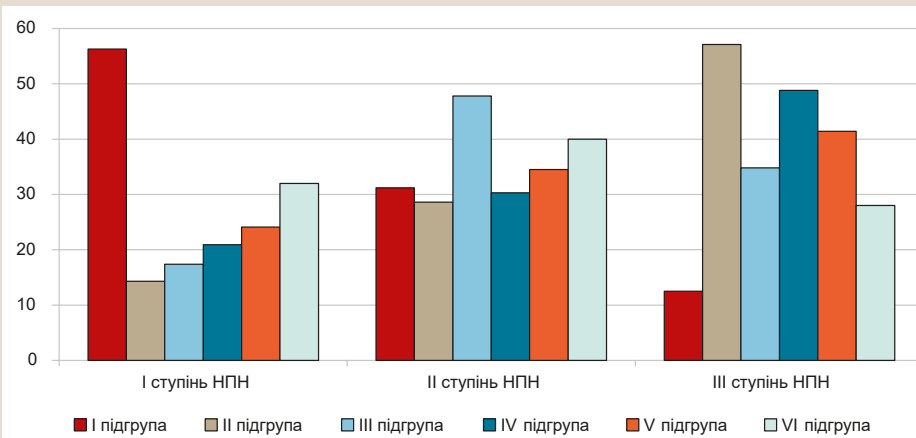


Рис. 2. Порівняльні результати дослідження за опитувальником виявлення нервово-психічного напруження Т. Немчина (%).

У V підгрупі ( $n = 29$ ) високий рівень особистісної тривожності ( $62,8 \pm 8,8$  бала) виявили у 34,5 % вагітних, високий рівень ситуативної тривожності ( $63,6 \pm 7,6$  бала) – у 48,3 %. Помірний рівень особистісної тривожності виявили у 10,3 %, помірний рівень ситуативної тривожності ( $38,4 \pm 3,4$  бала) – у 6,9 % обстежених. Вагітних із низьким рівнем особистісної та ситуативної тривожності не було.

3-поміж обстежених VI підгрупи ( $n = 25$ ) високий рівень особистісної тривожності ( $58,5 \pm 3,5$  бала) виявили у 24,0 %, високий рівень ситуативної тривожності ( $63,3 \pm 4,3$  бала) – у 32,0 %. Помірний рівень особистісної тривожності ( $34,3 \pm 1,6$ ) діагностували у 12,0 % жінок, помірний рівень ситуативної тривожності ( $36,0 \pm 1,0$ ) – у 16,0 %. Низький рівень особистісної тривожності ( $22,0 \pm 1,0$ ) визначили у 8,0 % вагітних, низький рівень ситуативної тривожності ( $24,0 \pm 1,0$ ) – у 8,0 %.

Під час порівняльного аналізу результатів встановили статистичну значущість розбіжностей між показниками рівня особистісної та ситуативної тривожності у вагітних з оптимальним типом ПКГД (I підгрупа) та аналогічними показниками у вагітних з іншими типами ПКГД (II–VI підгрупи). Так, статистична значущість розбіжностей виявлена між показниками I та II ( $t = 3,3$ ,  $p < 0,01$ ) підгруп, показниками IV ( $t = 3,9$ ,  $p < 0,01$ ), V ( $t = 4,0$ ,  $p < 0,01$ ) підгрупи. Між показниками I, III ( $t = 2,0$ ,  $p < 0,05$ ) та VI ( $t = 1,3$ ,  $p < 0,05$ ) підгруп статистично вірогідних розбіжностей не було.

За результатами опитувальника Т. Немчина (рис. 2), який спрямований на визначення нервово-психічного напруження (НПН), встановили: серед вагітних I підгрупи ( $n = 16$ ) перший ступінь (I) НПН ( $37,9 \pm 3,9$ ), що характеризується відносною збереженістю ознак психічного та соматичного здоров'я, наявний у 56,3 % учасниць. Другий ступінь (II) НПН ( $56,2 \pm 4,2$ ), що характеризується активізацією когнітивної діяльності та соматичних функцій – у 31,2 % жінок. Третій ступінь (III) НПН ( $79,5 \pm 2,5$ ), що супроводжується дезорганізацією психічної діяльності, відчуттям фізичного дискомфорту, властивий для 12,5 % вагітних цієї підгрупи.

3-поміж вагітних II підгрупи ( $n = 14$ ) у 14,3 % діагностували I ступінь НПН ( $36,0 \pm 1,0$ ); у 28,6 % – II ступінь НПН ( $58,5 \pm 4,5$ ); у 57,1 % – III ступінь НПН ( $81,2 \pm 3,2$ ).

Серед обстежених III підгрупи ( $n = 23$ ) наявність I ступеня НПН ( $39,0 \pm 2,0$ ) виявлена у 17,4 %; II ступеня НПН ( $64,9 \pm 5,2$ ) – у 47,8 %; III ступеня НПН ( $82,0 \pm 4,0$ ) – у 34,8 %.

3-поміж жінок IV підгрупи ( $n = 19$ ) у 21,1 % встановлений I ступінь НПН ( $38,6 \pm 1,6$ ), у 31,6 % – II ступінь НПН ( $67,5 \pm 3,0$ ), у 47,3 % – III ступінь НПН ( $82,5 \pm 2,5$ ).

Серед учасниць V підгрупи ( $n = 29$ ) I ступінь НПН ( $37,3 \pm 3$ ) діагностували у 24,1 %, II ступінь НПН ( $64,7 \pm 6,0$ ) – у 34,5 %, III ступінь НПН ( $83,0 \pm 3,0$ ) – у 41,4 %.

3-поміж обстежених VI підгрупи ( $n = 25$ ) I ступінь НПН ( $35,5 \pm 1,5$ ) наявний у 32,0 %, у 40,0 % – II ступінь НПН ( $63,0 \pm 5,0$ ), у 28,0 % – III ступінь НПН ( $83,4 \pm 3,0$ ).

Таблиця 2. Клінічні показники перебігу пологів у жінок із різним типом ПКГД

| Показники, одиниці вимірювання                    | I підгрупа, n = 16                                | II підгрупа, n = 14                               | III підгрупа, n = 23                              | IV підгрупа, n = 19                               | V підгрупа, n = 29                                | VI підгрупа, n = 25                               |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тривалість пологів, год.                          | 12,3 ± 1,2 <sup>1</sup><br>8,5 ± 1,8 <sup>2</sup> | 13,2 ± 1,6 <sup>1</sup><br>7,8 ± 2,2 <sup>2</sup> | 12,0 ± 1,6 <sup>1</sup><br>8,1 ± 1,1 <sup>2</sup> | 12,9 ± 0,9 <sup>1</sup><br>9,3 ± 1,1 <sup>2</sup> | 12,4 ± 1,3 <sup>1</sup><br>8,6 ± 2,2 <sup>2</sup> | 11,8 ± 1,2 <sup>1</sup><br>8,6 ± 1,8 <sup>2</sup> |
| Об'єм крововтрати, мл                             | 263,4 ± 54,3                                      | 286,5 ± 68,1                                      | 292,3 ± 56,6                                      | 312,1 ± 5,3                                       | 348,8 ± 67,3                                      | 272,7 ± 72,7                                      |
| Порушення (слабкість) пологової діяльності, n (%) | 1 (6,25) <sup>3</sup><br>0 <sup>4</sup>           | 2 (14,3) <sup>3</sup><br>1 (7,1) <sup>4</sup>     | 2 (8,7) <sup>3</sup><br>2 (8,7) <sup>4</sup>      | 2 (10,5) <sup>3</sup><br>1 (5,3) <sup>4</sup>     | 4 (13,8) <sup>3</sup><br>2 (6,9) <sup>4</sup>     | 0 <sup>3</sup><br>0 <sup>4</sup>                  |
| Вакуум-екстракція плода, n (%)                    | 0   | 1 (7,1)   | 1 (4,4)   | 1 (5,3)   | 2 (6,9)   | 0   |
| Кесарів розтин                                    | 0   | 1 (7,1)   | 2 (8,7)   | 2 (10,5)  | 3 (10,3)  | 0   |
| Травматизм м'яких пологових шляхів, n (%)         | 0   | 1 (7,1)   | 2 (8,7)   | 1 (5,3)   | 3 (10,3)  | 1 (4,0)   |
| Післяпологова кровотеча, n (%)                    | 0   | 1 (7,1)   | 1 (4,4)   | 1 (5,3)   | 1 (3,4)   | 0   |

1: перші пологи; 2: повторні пологи; 3: первинна слабкість пологової діяльності; 4: вторинна слабкість пологової діяльності.

Оцінювання рівня статистичної значущості результатів за опитувальником НПН Т. Немчина свідчить: між показниками вагітних I підгрупи (оптимальний тип ПКГД) наявна статистично вірогідна різниця з показниками II підгрупи ( $t = 3,5$ ,  $p < 0,01$ ), III ( $t = 3,5$ ,  $p < 0,01$ ), IV ( $t = 4$ ,  $p < 0,01$ ) та V ( $t = 3,1$ ,  $p < 0,01$ ) підгруп. Статистична незначущість результатів виявлена між показниками I та VI ( $t = 2,0$ ,  $p < 0,05$ ) підгруп.

Аналіз результатів дослідження за опитувальником оперативного оцінювання самопочуття, активності та настрою (САН) дав змогу визначити характерні відмінності у вагітних із різними типами ПКГД.

Так, погане самопочуття, зниження активності та настрою у II підгрупі відзначали 42,8 % вагітних; у III підгрупі – 8,6 %; у IV підгрупі – 42,1 % вагітних; у V підгрупі – 34,5 %; у VI підгрупі – 20,0 % обстежених. У I підгрупі цей показник не виявили. Наявність доброго самопочуття, підвищення активності та настрою встановили у 62,5 % вагітних I підгрупи, у 14,3 % вагітних II підгрупи, у 47,8 % жінок III підгрупи; у 10,5 % обстежених IV підгрупи, у 17,2 % вагітних V підгрупи, у 40,0 % осіб VI підгрупи. Добре самопочуття на тлі зниження загальної активності та настрою властиве для 25,0 % учасниць I підгрупи, 28,6 % жінок II підгрупи, 13,1 % вагітних III підгрупи, 31,6 % осіб IV підгрупи; 27,6 % учасниць V підгрупи, 16,0 % вагітних VI підгрупи. Варто відзначити, що у 12,5 % учасниць I підгрупи, у 14,3 % жінок із II підгрупи, у 30,4 % із III підгрупи, у 15,8 % із IV підгрупи, у 20,7 % із V підгрупи, у 24,0 % вагітних VI підгрупи було погане самопочуття на тлі підвищення активності та настрою.

Аналізуючи результати за методикою дослідження мотивів збереження вагітності Л. Н. Рабовалюк, у вагітних виявили відмінності за мотивами, що пов'язані з ситуацією наявної вагітності та майбутнього материнства.

Характерними мотивами для вагітних з оптимальним типом ПКГД (I підгрупа) були ті, які показували високий рівень прагнення бути матір'ю як результат психофізіологічної готовності жінок до материнства (56,2 %); відсутність суб'єктивної тривожності з приводу можливих труднощів, які можуть виникнути у зв'язку з народженням дитини (18,8 %); відсутність бажання маніпулювати вагітністю та майбутньою дитиною заради гармонізації сімейних стосунків (25,0 %).

Найбільш виражені мотиви збереження вагітності у жінок із гіпогестознозичним типом ПКГД (II підгрупа) – ті, які пов'язані з наявністю егоїстичних тенденцій, неготов-

ністю поступатися своїми інтересами заради інтересів майбутньої дитини (21,4 %); низьким рівнем готовності до материнства (28,6 %) і пріоритету інших цінностей над сімейними і материнськими (50,0 %).

Характерними мотивами збереження вагітності у жінок з ейфорійним типом ПКГД (III підгрупа) були мотиви, пов'язані зі збереженням вагітності з метою відповідності соціальним очікуванням (34,8 %); наявність бажання мати дитину, яка втілює нереалізовані плани та мрії (43,5 %); бажання зберегти стосунки у родині (21,7 %).

У вагітних із депресивним типом ПКГД (IV підгрупа) мотивами збереження вагітності були ті, що пов'язані з високим рівнем суб'єктивного відчуття обмеження свободи (42,1 %); прагненням до індивідуальності (26,3 %); з тенденцією до збереження стосунків із батьком майбутньої дитини (31,6 %).

У жінок із тривожним типом ПКГД (V підгрупа) найвираженішими мотивами збереження вагітності та народження дитини були ті, що показували наявність високої суб'єктивної тривожності щодо виникнення можливих матеріальних труднощів через народження дитини (55,2 %); низький рівень готовності до материнства (44,8 %).

У вагітних зі змішаним типом ПКГД (VI підгрупа) основні мотиви збереження вагітності – ті, що зумовлені пріоритетом в ієрархії цінностей сімейних цінностей (20,0 %), бажанням дати життя власній дитині (32,0 %), відповідати соціальним очікуванням (48,0 %).

За результатами ретроспективного аналізу медичної документації в усіх жінок груп, які дослідили, пологи відбувалися в терміні 38–41 тиждень. Особливості перебігу пологів за підгрупами наведені в таблиці 2.

Середній показник стану новонароджених за шкалою Апгар на 1 хвилині у жінок I підгрупи становив  $8,8 \pm 0,1$  бала; II підгрупи –  $7,6 \pm 0,3$ ; III підгрупи –  $7,9 \pm 0,3$ ; IV підгрупи –  $7,2 \pm 0,5$ ; V підгрупи –  $7,3 \pm 0,3$  бала; VI підгрупи –  $8,4 \pm 0,3$ . На 5 хвилині середній показник стану новонароджених у жінок I підгрупи дорівнював  $9,2 \pm 0,2$  бала; II підгрупи –  $8,0 \pm 0,3$ ; III підгрупи –  $8,3 \pm 0,2$ ; IV підгрупи –  $7,9 \pm 0,5$ ; V підгрупи –  $8,0 \pm 0,2$ ; VI підгрупи –  $9,0 \pm 0,2$  бала.

## Обговорення

Аналіз емпіричних даних клініко-психологічного дослідження, які збігаються з результатами досліджень І. В. Добрякова [5], М. А. Амвросової [1], Л. Р. Нікогосян [11], показав: у жінок із різними типами психологічного



компонента гестаційної домінанти під час вагітності наявні характерні відмінності психоемоційного стану та ставлення до ситуації майбутнього материнства. Встановлено, що для більшості вагітних із гіпестогнозичним, депресивним і тривожним типами ПКГД порівняно з жінками, які мали оптимальний, ейфорійний і змішаний тип ПКГД властивий достатньо високий рівень і особистісної, і ситуативної тривожності, нервово-психічного напруження на тлі поганого самопочуття, зниження загального рівня активності та настрою (статистична значущість результатів на рівні  $p < 0,01$ ).

Дослідження мотивів збереження вагітності показало, що у більшості вагітних з гіпестогнозичним, депресивним і тривожним типами ПКГД наявні здебільшого деструктивні мотиви збереження вагітності, що, на нашу думку, а також думку І. В. Добрякова [6], М. Є. Ланцбург [9], може бути серйозною перешкодою у процесі формування адекватної материнської домінанти. Це, своєю чергою, може негативно впливати на розвиток внутрішньоутробного плода, соматичний і психологічний стан новонародженого та самої жінки.

Ретроспективний аналіз клінічного перебігу пологів показав певні відмінності в породіль із різними типами ПКГД під час вагітності. Встановлено, що за основними клінічними показниками найсприятливіший перебіг пологів був у жінок з оптимальним і змішаним типами ПКГД під час вагітності; найбільшу кількість ускладнень (особливо за показниками порушення (слабкості) пологової діяльності та травматизму м'яких пологових шляхів) виявили в жінок з гіпестогнозичним, депресивним і тривожним типами ПКГД, і це можна трактувати як зниження функціональних можливостей відповідних систем та організму загалом на тлі нестабільного психоемоційного стану. Аналогічну кореляцію виявили, оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах. Показано, що найвищі показники і найкраща динаміка наявні в новонароджених, у матерів яких під час вагітності діагностували оптимальний і змішаний типи ПКГД. Знижені показники у новонароджених від матерів, які були включені у II, IV і V підгрупи (гіпестогнозичний, депресивний і тривожний типи ПКГД), можуть свідчити про недостатню сформованість у них відповідних компенсаторно-приспосувальних механізмів через перебування під час внутрішньоутробного періоду розвитку під дією негативних факторів, зокрема психоемоційного характеру.

Як і низка сучасних дослідників [4,6–9], вважаємо: виявлення домінантного типу психологічного компонента гестаційної домінанти може бути одним із провідних індикаторів, який визначає особливості психоемоційного стану жінки під час вагітності, що, безумовно, має велике значення не тільки для клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонародженого, але й для формування ставлення жінки до материнства.

## Висновки

1. У дослідженні проаналізували клініко-психологічні аспекти вагітності та особливості перебігу пологів у жінок із різними типами психологічного компонента гестаційної домінанти. На підставі порівняльного аналізу результатів встановили: переживання гіпестогнозичного, тривож-

ного та депресивного типів психологічного компонента гестаційної домінанти має негативний вплив на психоемоційний стан вагітних жінок. Це виявляється як підвищений рівень особистісної та ситуативної тривожності, поганий настрій на тлі зниження загальної активності, високий рівень нервово-психічного напруження, а також позначається на ставленні до ситуації вагітності та материнства загалом, про що свідчать переважаючі деструктивні мотиви збереження вагітності.

2. Ретроспективний аналіз медичної документації щодо клінічного перебігу пологів і стану новонароджених від матерів, які залучені у групи обстеження, показав тенденцію до погіршення низки показників: порушення (слабкість) пологової діяльності (II, III, IV, V підгрупи), вакуум-екстракція плода (II, IV, V підгрупи), кесарів розтин (II, III, IV, V підгрупи), травматизм м'яких пологових шляхів (II, III, V підгрупи); виявлено зниження показників за шкалою Апгар у новонароджених від матерів II, IV та V підгруп (з гіпестогнозичним, депресивним і тривожним типами ПКГД під час вагітності).

3. Емпіричні результати дослідження свідчать про необхідність організації комплексного медико-психологічного супроводу вагітних, під час якого має відбуватися обов'язкова діагностика психоемоційного стану жінок з виявленням типу психологічного компонента гестаційної домінанти. Останній можна вважати інтегральним показником психологічної адаптації жінки до ситуації вагітності й пологів, що допомагає реалізовувати індивідуально спрямований пацієнт-центрований підхід і дає змогу визначити групи ризику з розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Впровадження саме такого підходу дає змогу не тільки запобігти низці клініко-психологічних проблем, які можуть виникати у жінок під час вагітності, але і створити умови для гармонійного розвитку внутрішньоутробного плода, ефективної адаптації жінки до ситуації майбутнього материнства та народження здорової дитини.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні впливу індивідуально-психологічних особливостей особистості жінки на формування типу психологічного компонента гестаційної домінанти та клінічний перебіг вагітності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

## Відомості про авторів:

Астахов В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9492-9379](https://orcid.org/0000-0001-9492-9379)

Бацилєва О. В., д-р психол. наук, професор, зав. каф. психології, Донецький національний університет імені Василя Стуса, м. Вінниця, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8316-5956](https://orcid.org/0000-0002-8316-5956)

Пузь І. В., канд. психол. наук, доцент каф. психології, Донецький національний університет імені Василя Стуса, м. Вінниця, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3697-1637](https://orcid.org/0000-0003-3697-1637)

**Information about authors:**

Astakhov V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Batsyleva O. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychology, Vasyli' Stus Donetsk National University, Vinnytsia, Ukraine.

Puz I. V., PhD, Associate Professor of the Department of Psychology, Vasyli' Stus Donetsk National University, Vinnytsia, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Астахов В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Бацылева О. В., д-р психол. наук, профессор, зав. каф. психологии, Донецкий национальный университет имени Василя Стуса, г. Винница, Украина.

Пузь И. В., канд. психол. наук, доцент каф. психологии, Донецкий национальный университет имени Василя Стуса, г. Винница, Украина.



**Список літератури**

- [1] Амвросова М. А., Кондратенко Е. А., Ожигина С. Н., Тетерина Е. В. Влияние беременности на психоэмоциональное состояние женщины. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2017. Т. 2. С. 257-261. URL : <http://e-koncept.ru/2017/570053.htm>
- [2] Бацылева О. В. Репродуктивное здоров'я жінки: медико-психологічні та соціальні аспекти : монографія. Донецьк : Донбас, 2011. 235 с.
- [3] Бацылева О. В., Пузь І. В. Вагітність як етап формування материнської сфери жінки. *Науковий вісник Миколаївського державного університету імені В. О. Сухомлинського : збірник наукових праць*. 2010. Т. 2. Вип. 5. С. 32-37.
- [4] Божук О. А., Божук Б. С. Гестаційна домінанта як маркер у визначенні становлення материнської сфери. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2012. № 3. С. 100-102.
- [5] Добряков І. В. Показатели тревоги и депрессии у беременных женщин при различных типах психологического компонента гестационной доминанты. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 1. С. 46-50.
- [6] Добряков І. В. Ретроспективное определение особенностей психологического компонента гестационной доминанты. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2014. Т. 14. № 2. С. 71-75.
- [7] Жук С. І., Щуревська О. Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. *Збірник наукових праць співорбінників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 25. С. 33-39.
- [8] Коренева Ю. П. Психологічне ставлення до материнства й ускладнені психостани вагітної жінки: теоретико-емпіричний аналіз проблеми. *Психологічні перспективи*. 2018. Вип. 32. С. 149-161. <https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161/>
- [9] Ланцбург М. Е., Крысанова Т. В., Соловьева Е. В. Психологические и психосоматические нарушения в период беременности и родов: обзор современных зарубежных исследований. *Современная зарубежная психология*. 2016. Т. 5. № 2. С. 78-87. <https://doi.org/10.17759/jmp.2016050210>
- [10] Мордас Е. С., Харисова Р. Р. Беременность как стадия личностного развития женщины. *Консультативная психология и психотерапия*. 2018. Т. 26. № 2. С. 135-150. <https://doi.org/10.17759/cpp.2018260209>
- [11] Нікогосян Л. Р. Визначення психосоматичного статусу вагітних жінок залежно від типу гестаційної домінанти. *Вісник морфології*. 2014. Т. 20. № 2. С. 460-462.
- [12] Астахов В. М., Бацылева О. В., Пузь І. В. Психодиагностика в репродуктивной медицине : монография. 2-е изд., перераб. и доп. Винница : Нилан, 2017. 411 с.
- [13] Мотиваційні аспекти психоемоційного стану жінок під час вагітності. Аналіз характеристик гестаційної домінанти у контексті тривожності / В. Г. Сюсюка, О. В. Комарова, О. В. Пейчева, Е. Г. Аверченко. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 115-119. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7373>
- [14] Ухтомский А. А. Доминанта. Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск : Питер, 2002. 448 с.
- [15] Чередищенко Т. В. Стиль переживання вагітності як показник психологічної готовності до материнства. *Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія : Психологічні науки*. 2018. Т. 2. Вип. 1. С. 108-113.
- [16] Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>

**References**

- [1] Amvrosova, M. A., Kondratenko, E. A., Ozhigina, S. N., & Teterina, E. V. (2017). Vliyanie beremennosti na psikoemotsional'noe sostoyanie zhenshchiny [The effect of pregnancy on the psycho-emotional state of a woman]. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Konsept»*, 2, 257-261. <http://e-koncept.ru/2017/570053.htm> [in Russian].
- [2] Batsyleva, O. V. (2011). *Reproduktyvne zdorovia zhinky: medyko-psykholohichni ta sotsialni aspekty [Women's reproductive health: medical, psychological and social aspects]*. Donbas. [in Ukrainian].
- [3] Batsyleva, O. V., & Puz, I. V. (2010). Vahitnist yak etap formuvannya materynskoi sfery zhinky [Pregnancy as a formation stage of a woman's maternal sphere]. *Naukovy visnyk Mykolaivskoho derzhavnogo universytetu imeni V. O. Sukhomlynskoho: zbirnyk naukovykh prats*, 2(5), 32-37. [in Ukrainian].
- [4] Bozhuk, O., & Bozhuk, B. (2012). Hestatsiina dominanta yak marker u vyznachenni stanovlenni materynskoi sfery [Gestational dominant as a marker in determining maternal formation field]. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, (3), 100-102. [in Ukrainian].
- [5] Dobryakov, I. V. (2014). Pokazateli trevogi i depressii u beremennykh zhenshchin pri razlichnykh tipakh psikhologicheskogo komponenta gestatsionnoi dominanty [Anxiety and depression in relation to psychological component of gestational dominant]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, (1), 46-50. [in Russian].
- [6] Dobryakov, I. V. (2014). Retrospektivnoe opredelenie osobennosti psikhologicheskogo komponenta gestatsionnoi dominanty [Retrospective determination of features of the psychological component of the gestational dominant]. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*, 14(2), 71-75. [in Russian].
- [7] Zhuk, S. I., & Schurevska, O. D. (2016). Vplyv rinvnia tryvozhnosti pid chas vahitnosti na formuvannya materynskoi dominanty u vahitnykh [Impact of anxiety during pregnancy on maternal dominant formation in pregnant women]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobnytykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, (25), 33-39. [in Ukrainian].
- [8] Koreneva, J. (2018). Psikhoholichne stavlenniia do materynstva y uskladneni psykhostany vahitnoi zhinky: teoretyko-empyrychny analiz problemy [Psychological Attitude to Maternity and Complicated Mental States of a Pregnant Woman: Theoretical and Empirical Analysis of the Problem]. *Psykholohichni perspektyvy*, (32), 149-161. <https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161/> [in Ukrainian].
- [9] Lantsburg, M. E., Krysanova, T. V., & Solovyeva, E. V. (2016). Psikhologicheskie i psikhosomaticheskie narusheniya v period beremennosti i rodov: obzor sovremennykh zarubezhnykh issledovaniy [Psychological and psychosomatic disorders during pregnancy and childbirth: a review of contemporary international researches]. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*, 5(2), 78-87. <https://doi.org/10.17759/jmp.2016050210> [in Russian].
- [10] Mordas, E. S., & Kharisova, R. R. (2018). Beremennost' kak stadiya lichnostnogo razvitiya zhenshchiny [Pregnancy as a stage of personal development of a woman]. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*, 26(2), 135-150. <https://doi.org/10.17759/cpp.2018260209> [in Russian].
- [11] Nykogosyan, L. R. (2014). Vyznachenniia psykhosomatychnoho statusu vahitnykh zhynok zalezno vid typu hestatsiinoi dominanty [The definition of psychosomatic status of w omen depending on dominant gestational]. *Visnyk morfologii*, 20(2), 460-462. [in Ukrainian].
- [12] Astakhov, V. M., Batsyleva, O. V., & Puz, I. V. (2017). *Psikhodiagnostika v reproduktyvnoi meditsine [Psychodiagnosics in reproductive medicine]*. (2nd ed.). Nilan. [in Russian].
- [13] Syusyuka, V. G., Komarova, E. V., Peycheva, E. V., & Averchenko, E. G. (2017). Motyvatsiini aspekty psykhoemotsiinoho stanu zhynok pid chas vahitnosti. Analiz kharakterystyk hestatsiinoi dominanty u konteksti tryvozhnosti [Motivational aspects of psychoemotional state of women during pregnancy. Analysis of characteristics of gestational dominant within the framework of anxiety]. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva ta hinekologii*, (1), 115-119. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7373> [in Ukrainian].
- [14] Ukhtomskii, A. A. (2002). *Dominanta [Dominant]*. Piter. [in Russian].
- [15] Cherednychenko, T. V. (2018). Styl perezhyvanni vahitnosti yak pokaznyk psykholohichnoi hotovnosti do materynstva [The style of pregnancy consciousness as a psychological factor of maternity readiness]. *Naukovy visnyk Khersonskoho derzhavnogo universytetu. Seria : Psykholohichni nauky*, 2(1), 108-113. [in Ukrainian].
- [16] Ministry of Health of Ukraine. (2011, July 15). *Pro orhanizatsiiu ambulatornoj akusherstvo-hinekologichnoi dopomohy v Ukraini [About the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine (No. 417)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>

## Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора (огляд літератури)

М. С. Бринза  \*A,E,F, О. С. Вороненко  B,C,D

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

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

**Мета роботи** – проаналізувати фахову літературу та вивчити вплив цукрового діабету (ЦД) 2 типу на провідну систему серця у хворих із постійним електрокардіостимулятором.

**Висновки.** Складний, багатофакторний патогенез ЦД ускладнює вивчення взаємозв'язку між наявністю цього метаболічного захворювання та аритмією.

Нині доведена здатність гіпер- і гіпоглікемії, коливань рівня глюкози в крові провокувати розвиток аритмій, зокрема і фібриляції передсердь (ФП). Зміни архітектури серця сприяють уповільненню або прискоренню електричної провідності, перериванню проходження імпульсу. Доведено, що наявність ЦД 2 типу збільшує імовірність прогресування серцевої недостатності.

Наступні дослідження зможуть дати відповідь щодо прогностичного значення впливу ЦД 2 типу на результати електрокардіостимулятора після імплантації пристрою, а також визначити найефективніші гіпоглікемічні препарати з антиаритмогенними властивостями, які можуть запобігти розвитку рецидиву ФП, сприяти уповільненню перебігу серцевої недостатності й, можливо, зменшенню рівня летальності таких хворих.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, постійна електрокардіостимуляція, фібриляція передсердь.

**Запорізький медичний журнал.** 2020. Т. 22, № 5(122). С. 709-713

\*E-mail: [m.brynza@karazin.ua](mailto:m.brynza@karazin.ua)

### Current views on heart rhythm disturbance in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent implantation of a permanent pacemaker (a literature review)

M. S. Brynza, O. S. Voronenko

**Aim** – to analyse specialized literature and study the effect of type 2 diabetes mellitus on the cardiac conduction system in patients with a permanent pacemaker.

**Conclusions.** The complex, multifactorial pathogenesis of diabetes mellitus complicates the study of the relationship between the presence of this metabolic disease and arrhythmia.

It is now evident that hyper- and hypoglycemia, variations in blood glucose levels can provoke the development of arrhythmias, including atrial fibrillation (AF). Changes in the heart architecture are responsible for electrical conduction slowing or acceleration and pulse transmission interruption. It is proved that the presence of type 2 diabetes mellitus increases the likelihood of heart failure progression.

Further studies would be able to give an answer regarding the prognostic value of type 2 diabetes influence on the results of cardiac pacing after a device implantation, as well as to determine the most effective hypoglycemic drugs with antiarrhythmic properties which can prevent the development of AF recurrence, help slow down the progression of heart failure and possibly reduce a mortality rate among this group of patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, permanent pacing, atrial fibrillation.

**Zaporozhye medical journal** 2020; 22 (5), 709-713

### Современные представления о нарушении сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших имплантацию постоянного электрокардиостимулятора (обзор литературы)

М. С. Бринза, Е. С. Вороненко

**Цель работы** – проанализировать специализированную литературу и изучить влияние сахарного диабета (СД) 2 типа на проводящую систему сердца у больных с постоянным электрокардиостимулятором.

**Выводы.** Сложный, многофакторный патогенез СД затрудняет изучение взаимосвязи между наличием этого метаболического заболевания и аритмией. Доказана способность гипер- и гипогликемии, колебаний уровня глюкозы в крови провоцировать развитие аритмий, в том числе фибрилляции предсердий (ФП). Изменения архитектуры сердца способствуют замедлению или ускорению электрической проводимости, прерыванию прохождения импульса. Доказано, что наличие СД 2 типа повышает рост вероятности прогрессирования сердечной недостаточности.

Дальнейшие исследования смогут дать ответ о прогностическом значении влияния СД 2 типа на результаты электрокардиостимулятора после имплантации устройства, а также определить наиболее эффективные гипогликемические препараты с антиаритмическими свойствами, которые могут предупредить развитие рецидива ФП, способствовать замедлению течения сердечной недостаточности и, возможно, уменьшению уровня летальности таких больных.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, постоянная электрокардиостимуляция, фибрилляция предсердий.

**Запорожский медицинский журнал.** 2020. Т. 22, № 5(122). С. 709-713

## Мета роботи

Проаналізувати фахову літературу та вивчити вплив цукрового діабету 2 типу на провідну систему серця у хворих із постійним електрокардіостимулятором.

Термін «цукровий діабет» (ЦД) поєднує групу метаболічних розладів, які мають спільну рису: протягом часу у хворих на цю патологію зростає рівень цукру в крові, тобто розвивається гіперглікемія. Крім гіперглікемії, що характерна для кожного типу ЦД, є ще одна властивість, яка поєднує усі форми захворювання: ЦД (незалежно від типу) – проблема глобального рівня, котра є тягарем і для хворого, і для суспільства та економіки будь-якої країни світу, незалежно від рівня її розвитку і прибутків населення.

Протягом останнього десятиріччя доведено, що ЦД – незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних ускладнень [1,2]. Нині на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу у 50 % хворих виявляють пошкодження коронарних артерій, 20 % пацієнтів мають ретинопатію, ще 20 % – мікроальбумінурію [2–4]. ЦД 2 типу – провідна причина повної сліпоти, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, смерті від серцево-судинних захворювань [1–4]. Тривала гіперглікемія асоційована з розвитком клінічно значущих ускладнень: серцево-судинних захворювань і патології нирок [5]. Крім цього, ЦД асоційований із розвитком різних порушень серцевого ритму [1–4].

Порушення серцевого ритму на тлі ЦД можуть клінічно проявлятися швидкими (тахікардія), повільними (брадикардія) або нерегулярними скороченнями серця [6]. Незважаючи на те, що більшість аритмій не є тяжкими, тривалі епізоди порушення серцевого ритму збільшують імовірність розвитку інсульту, серцевої недостатності, зупинки серця [7,8].

Наявні переконливі докази взаємозв'язку ЦД і порушень серцевого ритму, але механізми виникнення аритмій на тлі гіперглікемії ще остаточно не вивчені. Є кілька гіпотез, які пояснюють цей феномен: гіпер- і гіпоглікемія, лабільність показників глікемії, дезорганізація автономної нервової системи зі зниженням парасимпатичного захисту, структурне ремоделювання, порушення провідної системи, зміни функціональної активності мітохондрій, активація запального процесу, розвиток фіброзу тощо.

Єдиний спосіб лікування важких брадіаритмій – імплантація електрокардіостимулятора (ЕКС). На жаль, лікарських препаратів, які б клінічно доведено на тривалий час збільшували ЧСС, немає. Для корекції таких станів усе більше звертаються за допомогою до інтервенційного лікування брадикардії, особливо під час лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), коли діагностують ураження пульсу на тлі приймання антиаритмічних препаратів.

Незважаючи на прогрес у галузі кардіостимуляції та чималій клінічний досвід, є багато незрозумілих питань і невіршених проблем. З накопиченням світового клінічного досвіду з імплантації антиаритмічних пристроїв розширюватимуться показання до застосування постійної електрокардіостимуляції.

Є кілька теорій щодо розвитку аритмій, а саме ФП на тлі ЦД. Одна найпоширеніших – негативний вплив

гіперглікемії. Це припущення підтверджує метааналіз кількох клінічних досліджень, автори якого дійшли до висновку щодо наявності тісного взаємозв'язку між рівнем глікемії та розвитком ФП [9]. Учені підкреслили, що саме надлишковий вміст глюкози в крові може бути основним фактором, який зумовлює виникнення ФП [9,10].

Структурне ремоделювання серця, ймовірно, відіграє важливу роль у розвитку аритмії у хворих на ЦД і ожиріння. Гіпертрофія передсердь, фіброз, накопичення ліпідів у кардіоміоцитах спостерігають у разі розвитку ожиріння та ЦД 2 типу [11,12]. Значний фіброз передсердь вважають вірогідною ознакою ФП, він потенціює розвиток і хронізацію аритмії – наявні докази виникнення та прогресування фіброзу міокарда на тлі ЦД 1 і 2 типу [13,14]. Вважають, що фіброз міокарда порушує геометрію серця і змінює механічну структуру, електричну провідність, хімічний склад кардіоміоцитів. Структурне ремоделювання серця призводить до появи певних архітектурних змін (включаючи фіброз, зміну довжини кардіоміоцитів), збільшення осьової резистентності кардіоміоцитів, що ускладнює провідність електричних імпульсів і зумовлює виникнення дисфункції провідної системи [15].

Взаємозв'язок між запаленням, аритмією і ЦД ще вивчають. Опубліковані відомості, що демонструють здатність гіпоглікемії спричиняти розвиток аритмії [16,17], активізувати активність запального процесу шляхом збільшення маркерів запалення [18]. У нещодавно опублікованому дослідженні зафіксовано зниження поширеності аритмій у TOLL-2-нокаутованих мишей на відміну від тварин зі стрептозотцин-індукованим ЦД [19]. Вважають, що така особливість зумовлена синтезом інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$  в макрофагах: кількість цього медіатора в серцях TOLL-2-нокаутованих мишей знижується, що може призводити до зниження вмісту калію, зростання концентрації кальцію в ізольованих кардіоміоцитах.

У чималій кількості клінічних та експериментальних досліджень у людей і тварин, які мали ЦД, зафіксоване порушення провідності та подовження потенціалу дії. У пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу [20,21] виявили уповільнення швидкості проведення нервового імпульсу і збільшення тривалості інтервалу QT. У деяких випадках цей факт пояснювали вегетативною невротатією. Подібний висновок сформульований у численних експериментальних моделях ЦД 1 і 2 типу [22,23].

Ефективність і безпека ЕКС у хворих на ЦД 2 типу вивчали у багатьох дослідженнях. За результатами роботи М. Méndez-Bailón, жінки із ЦД 2 типу частіше страждають на ФП порівняно з чоловіками і вірогідно частіше мають супутнє ожиріння та гіпертонію [24].

Мультиполярна кардіоресинхронізувальна терапія (КРТ) у хворих на ЦД 2 типу асоційована зі зменшенням частоти виникнення передсердних аритмій, госпіталізацій унаслідок погіршення СН, стимуляції діафрагмального нерва (5,0 % і 18,7 %) порівняно з біполярною ресинхронізацією [25].

Іранські вчені аналізували предиктори загальної летальності в пацієнтів, яким здійснили імплантацію постійного кардіостимулятора (КС) [26]. Список можливих факторів, які могли б вплинути на рівень смертності, доволі великий: стать пацієнта, ЦД, ожиріння, порушення



мозкового кровообігу, кардіомегалія, куріння, гіпертонія, ІХС, вроджені хвороби серця, синдром слабкості синусового вузла, ФП. Наявність синдрому слабкості синусового вузла асоціювалася зі збільшенням ризику загальної смертності, а застосування двокамерного КС знижувало цей ризик [26]. Ожиріння суттєво збільшувало ризик серцевої смерті, а ЦД підвищував імовірність судинної смертності майже в 7 разів. Рівень глікемії не мав значущого впливу на вірогідність смерті від усіх причин, кардіоваскулярної та судинної смерті [26]. Автори цієї роботи підкреслили, що летальність у пацієнтів, котрі перенесли імплантацію КС, може бути зумовлена причинами, що не пов'язані з функціонуванням кардіостимулятора.

Імовірність летального наслідку після кардіоресинхронізувальної терапії у комбінації з імплантацією дефібрилятора в пацієнтів із помірною СН і ЦД аналізували американські вчені у межах дослідження MADIT-CRT (n = 1368) [27]. Сформували дві групи пацієнтів: хворі на ЦД (n = 386) та учасники без ЦД (n = 982). Дослідники довели, що наявність ЦД значно підвищує ризик коронарних подій.

Протягом 2,5-річного спостереження хворі на ЦД з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором вірогідно частіше досягали первинної кінцевої точки (смерть або розвиток СН), ніж пацієнти без цієї метаболічної патології (24 % і 16 % відповідно). КРТ асоціювалася із суттєвим зниженням імовірності досягнення первинної кінцевої точки і за наявності ЦД, і без нього. У групі хворих на ЦД порівняно з пацієнтами без цієї патології частіше констатували випадки смерті та СН – і в когорті пацієнтів, яким імплантовано кардіовертер-дефібрилятор (35,0 % та 21,9 % відповідно), і в групі хворих, які отримали КРТ (21,3 % та 15,4 % відповідно). Автори не виявили вірогідні відмінності за розвитком ремоделювання шлуночків, виникненням аритмії або ускладнень з боку КС у пацієнтів із ЦД і без нього [27].

В іншій роботі аналізували показники виживання хворих на помірну СН і ЦД, які отримали КРТ [28]. Дослідники встановили негативний вплив ЦД на розвиток післяопераційних ускладнень і показники смертності.

За даними японських учених, які аналізували прогноз для життя в дуже літніх пацієнтів з імплантованим КС через значну брадикардію (n = 868), наявність супутніх патологій, як-от ЦД, артеріальна гіпертонія, інфаркт міокарда та інсульт в анамнезі, істотно підвищувала ризик смертності порівняно з молодшими хворими [29].

Ще в одному метааналізі 5 рандомізованих контрольованих досліджень (n = 2 923) встановлено: КРТ зменшує летальність від СН у пацієнтів із ЦД 2 типу та без нього [30]. Рівень летальності хворих на ЦД вірогідно перевищує такий у пацієнтів без ЦД.

Нещодавно опублікована робота, в якій проаналізовано 12-місячний прогноз у хворих на ЦД 2 типу, які отримали КРТ, залежно від типу гіпоглікемічних препаратів [31]. Учасників поділили на дві групи: основна – пацієнти з ЦД, які крім КРТ отримували агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду-1 (ГПП-1) в комбінації зі стандартною гіпоглікемічною терапією; група контролю – хворі на ЦД, які після КРТ отримували тільки стандартні цукрознижувальні препарати. Встановлено, що додаткове приймання агоністів ГПП-1 сприяло значному зниженню

класу СН, поліпшенню результатів 6-хвилинного тесту, кращій відповіді на КРТ [31]. У групі терапії агоністами ГПП-1 констатували зниження частоти розвитку ФП, шлуночкових аритмій, скорочення випадків госпіталізації у зв'язку з погіршенням перебігу СН.

Отже, призначаючи агоністи ГПП-1 хворим на ЦД 2 типу, які мали CRT-D, можна очікувати зменшення епізодів рецидивів ФП, шлуночкових аритмій, необхідності госпіталізації через погіршення СН, а також кращу відповідь на CRT-D.

Вплив ЦД 2 типу на розвиток аритмій у хворих, які перенесли імплантацію постійного ЕКС, безсумнівний, а корекція цих порушень – перспективний шлях поліпшення медикаментозних схем.

## Висновки

1. Продовжують вивчати вплив ЦД на провідну систему серця, а його здатність провокувати виникнення аритмій стає все очевиднішою. Складний, багатфакторний патогенез ЦД ускладнює вивчення взаємозв'язку між наявністю цього метаболічного захворювання та аритмією.

2. Доведена здатність гіпер- і гіпоглікемії, коливань рівня глюкози у крові зумовлювати розвиток аритмій, зокрема і ФП.

3. Ефективним методом лікування аритмій у хворих на ЦД 2 типу є ЕКС, але нині є невелика кількість досліджень, в яких вивчено вплив ЦД на результати імплантування кардіостимулятора.

**Перспективи подальших досліджень.** Актуальними є дослідження щодо прогностичного значення впливу ЦД 2 типу на результати ЕКС, а також визначення найефективніших гіпоглікемічних препаратів з антиаритмогенними властивостями, які можуть запобігти розвитку рецидиву ФП, сприяти уповільненню перебігу СН та, можливо, зменшенню рівня летальності цих хворих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

## Відомості про авторів:

Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-8260-3600](https://orcid.org/0000-0002-8260-3600)

Вороненко О. С., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-9474-198X](https://orcid.org/0000-0002-9474-198X)

## Information about authors:

Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Voronenko O. S., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Брызна М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный медицинский университет имени В. Н. Каразина, Украина.  
 Вороненко Е. С., ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный медицинский университет имени В. Н. Каразина, Украина.

**Список літератури**

- [1] Bell D., Gonçalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019. Vol. 21. Issue 2. P. 210-217. <https://doi.org/10.1111/dom.13512>
- [2] The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights / L. J. Bohne et al. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 135. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
- [3] The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation / H. M. Tsao et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 14. P. e3260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003260>
- [4] Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death / E. A. Homan, M. V. Reyes, K. T. Hickey, J. P. Morrow. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 9. P. 1847. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01847>
- [5] Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses / X. Meng et al. *Chinese Medicine*. 2020. Vol. 15. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00306-0>
- [6] Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias / K. Weidner et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0768-y>
- [7] Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2 / N. Mujović et al. *Kardiologia Polska*. 2020. Vol. 78. Issue 3. P. 192-202. <https://doi.org/10.33963/KP.15240>
- [8] Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction / R. Zakeri et al. *International Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 312. P. 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.008>
- [9] Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune et al. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018. Vol. 32. Issue 5. P. 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [10] Association between elevated blood glucose level and non-valvular atrial fibrillation: a report from the Guangzhou heart study / L. Fu et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 270. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1253-6>
- [11] Left ventricular hypertrophy predicts the decline of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Song et al. *International Urology and Nephrology*. 2018. Vol. 50. Issue 11. P. 2049-2059. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1942-6>
- [12] Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / O. M. Bilovol et al. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.011>
- [13] Inhibition of NF- $\kappa$ B and Wnt/ $\beta$ -catenin/GSK3 $\beta$  Signaling Pathways Ameliorates Cardiomyocyte Hypertrophy and Fibrosis in Streptozotocin (STZ)-induced Type 1 Diabetic Rats / J. J. Liu et al. *Current Medical Science*. 2020. Vol. 40. Issue 1. P. 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2144-x>
- [14] Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / S. B. Prener et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. Issue 3. P. e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [15] Aromolaran A. S., Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 431. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00431>
- [16] Khan S. G., Huda M. S. Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations. *Current Diabetes Reviews*. 2017. Vol. 13. Issue 6. P. 590-597. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161201155941>
- [17] Hypoglycaemic episodes increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac arrest in patients with type 2 diabetes – A nationwide cohort study / Y. C. Hsieh et al. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020. Vol. 36. Issue 2. P. e3226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3226>
- [18] Yalta T., Yalta K. Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*. 2018. Vol. 69. Issue 4. P. 288-296. <https://doi.org/10.1177/0003319717709380>
- [19] Macrophage-dependent IL-1 $\beta$  production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice / G. Monnerat et al. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. P. 13344. <https://doi.org/10.1038/ncomms13344>
- [20] Statistical and spectral analysis of ECG signal towards achieving non-invasive blood glucose monitoring / I. Tobore et al. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2019. Vol. 19. Suppl. 6. P. 266. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0959-9>
- [21] Erande S., Sarwardekar S., Desai B. QT/QTc safety and efficacy evaluation of tenepliptin in Indian type 2 diabetes mellitus patients: the «thorough QT/QTc» study (Q-SET study). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 961-967. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S202458>
- [22] Vasheghani M., Sarvghadi F., Beyranvand M. R. The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 581-587. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S196729>
- [23] The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation / T. F. Lancefield et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 9. P. e0161715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161715>
- [24] Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men / M. Méndez-Bailón et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 42. P. 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.008>
- [25] Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillators treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes / C. Sardu et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0554-2>
- [26] Ghaem H., Ghorbani M., Zare Dorniani S. Evaluation of Death among the Patients Undergoing Permanent Pacemaker Implantation: A Competing Risks Analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 2017. Vol. 46. Issue 6. P. 820-826.
- [27] Comparison of Long-Term Survival Benefits With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Versus Without Diabetes Mellitus (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT]) / V. Kutiyifa et al. (2018). *The American Journal of Cardiology*. Vol. 121. Issue 12. P. 1567-1574. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.040>
- [28] Impact of ICD lead on the system durability, predictors of long-term survival following ICD system extraction / W. Jachec, A. Tomasik, A. Polewczyk, A. Kutarski. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017. Vol. 40. Issue 10. P. 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/pace.13173>
- [29] Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia / T. Yamaguchi et al. *Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 1. P. 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.09.009>
- [30] Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis / H. Sun et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015. Vol. 15. P. 25. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0018-0>
- [31] Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate / C. Sardu et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0778-9>

**References**

- [1] Bell D., & Gonçalves E. (2019). Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(2), 210-217. <https://doi.org/10.1111/dom.13512>
- [2] Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A., Wilton S. B., & Gillis A. M. (2019). The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 135. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
- [3] Tsao, H. M., Hu, W. C., Tsai, P. H., Lee, C. L., Liu, F. C., Wang, H. H., Lo, L. W., Chang, S. L., Chao, T. F., & Chen, S. A. (2016). The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine*, 95(14), Article e3260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003260>

- [4] Homan, E. A., Reyes, M. V., Hickey, K. T., & Morrow, J. P. (2019). Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Frontiers in Physiology*, 9, Article 1847. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01847>
- [5] Meng, X., Ma, J., Kang, S. Y., Jung, H. W., & Park, Y. K. (2020). Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses. *Chinese Medicine*, 15, Article 24. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00306-0>
- [6] Weidner, K., Behnes, M., Schupp, T., Rusnak, J., Reiser, L., Bollow, A., Taton, G., Reichelt, T., Ellguth, D., Engelke, N., Hoppner, J., El-Batrawy, I., Mashayekhi, K., Weiß, C., Borggrefe, M., & Akin, I. (2018). Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0768-y>
- [7] Mujović, N., Marinković, M., Mihajlović, M., Mujović, N., & Potpara, T. S. (2020). Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2. *Kardiologia Polska*, 78(3), 192-202. <https://doi.org/10.33963/KP.15240>
- [8] Zakeri, R., Morgan, J. M., Phillips, P., Kitt, S., Ng, G. A., McComb, J. M., Williams, S., Wright, D. J., Gill, J. S., Seed, A., Witte, K. K., Cowie, M. R., & REM-HF Investigators. (2020). Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 312, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.008>
- [9] Aune, D., Feng, T., Schlesinger, S., Janszky, I., Norat, T., & Riboli, E. (2018). Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(5), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [10] Fu, L., Deng, H., Lin, W. D., He, S. F., Liu, F. Z., Liu, Y., Zhan, X. Z., Fang, X. H., Liao, H. T., Wei, W., Liao, Z. L., Tang, L. H., Fu, Z. Y., Zheng, M. R., Wu, S. L., & Xue, Y. M. (2019). Association between elevated blood glucose level and non-valvular atrial fibrillation: a report from the Guangzhou heart study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), Article 270. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1253-6>
- [11] Song, H., Hu, H., Liao, D., Wei, J., Wei, C., Liao, F., Zhou, W., Mo, Z., Jiang, S., Ruan, X., & He, Y. (2018). Left ventricular hypertrophy predicts the decline of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 50(11), 2049-2059. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1942-6>
- [12] Bilovol, O. M., Knyazkova, I. I., Al-Travneh, O. V., Bogun, M. V., & Berezin, A. E. (2020). Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(2), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.011>
- [13] Liu, J. J., Shentu, L. M., Ma, N., Wang, L. Y., Zhang, G. M., Sun, Y., Wang, Y., Li, J., & Mu, Y. L. (2020). Inhibition of NF- $\kappa$ B and Wnt/ $\beta$ -catenin/GSK3 $\beta$  Signaling Pathways Ameliorates Cardiomyocyte Hypertrophy and Fibrosis in Streptozotocin (STZ)-induced Type 1 Diabetic Rats. *Current Medical Science*, 40(1), 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2144-x>
- [14] Prenner, S. B., Pillutla, R., Yenigalla, S., Gaddam, S., Lee, J., Obeid, M. J., Ans, A. H., Jehangir, Q., Kim, J., Zamani, P., Mazurek, J. A., Akers, S. R., & Chirinos, J. A. (2020). Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, 9(3), Article e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [15] Aromolaran, A. S., & Boutjdir, M. (2017). Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 8, Article 431. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00431>
- [16] Khan, S. G., & Huda, M. S. (2017). Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations. *Current Diabetes Reviews*, 13(6), 590-597. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161201155941>
- [17] Hsieh, Y. C., Liao, Y. C., Li, C. H., Lin, J. C., Weng, C. J., Lin, C. C., Lo, C. P., Huang, K. C., Huang, J. L., Lin, C. H., Wang, J. S., Wu, T. J., & Sheu, W. H. (2020). Hypoglycaemic episodes increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac arrest in patients with type 2 diabetes – A nationwide cohort study. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 36(2), Article e3226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3226>
- [18] Yalta, T., & Yalta, K. (2018). Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*, 69(4), 288-296. <https://doi.org/10.1177/0003319717709380>
- [19] Monnerat, G., Alarcón, M. L., Vasconcellos, L. R., Hochman-Mendez, C., Brasil, G., Bassani, R. A., Casis, O., Malan, D., Travassos, L. H., Sepúlveda, M., Burgos, J. I., Vila-Petroff, M., Dutra, F. F., Bozza, M. T., Paiva, C. N., Carvalho, A. B., Bonomo, A., Fleischmann, B. K., de Carvalho, A., & Medei, E. (2016). Macrophage-dependent IL-1 $\beta$  production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nature Communications*, 7, Article 13344. <https://doi.org/10.1038/ncomms13344>
- [20] Tobore, I., Li, J., Kandwal, A., Yuhang, L., Nie, Z., & Wang, L. (2019). Statistical and spectral analysis of ECG signal towards achieving non-invasive blood glucose monitoring. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 19(Suppl. 6), Article 266. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0959-9>
- [21] Erande, S., Sarwardekar, S., & Desai, B. (2019). QT/QTc safety and efficacy evaluation of teneligliptin in Indian type 2 diabetes mellitus patients: the "thorough QT/QTc" study (Q-SET study). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 961-967. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S202458>
- [22] Vasheghani, M., Sarvghadi, F., & Beyranvand, M. R. (2019). The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 581-587. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S196729>
- [23] Lancefield, T. F., Patel, S. K., Freeman, M., Velkoska, E., Wai, B., Sri-vastava, P. M., Horrigan, M., Farouque, O., & Burrell, L. M. (2016). The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation. *PLOS ONE*, 11(9), Article e0161715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161715>
- [24] Méndez-Bailón, M., Muñoz-Rivas, N., Jiménez-García, R., Hernández-Barrera, V., de Miguel-Yanes, J. M., Villalba, N. L., de Miguel Díez, J., & Lopez-de-Andrés, A. (2017). Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *European Journal of Internal Medicine*, 42, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.008>
- [25] Sardu, C., Barbieri, M., Santamaria, M., Giordano, V., Sacra, C., Paolisso, P., Spirito, A., Marfella, R., Paolisso, G., & Rizzo, M. R. (2017). Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillator treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0554-2>
- [26] Ghaem, H., Ghorbani, M., & Zare Dorniani, S. (2017). Evaluation of Death among the Patients Undergoing Permanent Pacemaker Implantation: A Competing Risks Analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 46(6), 820-826.
- [27] Kutiyifa, V., Naqvi, S. Y., Brown, M., McNitt, S., Goldenberg, I., Klein, H., & Moss, A. J. (2018). Comparison of Long-Term Survival Benefits With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Versus Without Diabetes Mellitus (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT]). *The American Journal of Cardiology*, 121(12), 1567-1574. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.040>
- [28] Jachec, W., Tomasik, A., Polewczyk, A., & Kutarski, A. (2017). Impact of ICD lead on the system durability, predictors of long-term survival following ICD system extraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 40(10), 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/pace.13173>
- [29] Yamaguchi, T., Miyamoto, T., Iwai, T., Yamaguchi, J., Hijikata, S., Miyazaki, R., Miwa, N., Sekigawa, M., Hara, N., Nagata, Y., Nozato, T., Yamauchi, Y., Obayashi, T., & Isobe, M. (2017). Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia. *Journal of Cardiology*, 70(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.09.009>
- [30] Sun, H., Guan, Y., Wang, L., Zhao, Y., Lv, H., Bi, X., Wang, H., Zhang, X., Liu, L., Wei, M., Song, H., & Su, G. (2015). Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15, Article 25. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0018-0>
- [31] Sardu, C., Paolisso, P., Sacra, C., Santamaria, M., de Lucia, C., Ruocco, A., Mauro, C., Paolisso, G., Rizzo, M. R., Barbieri, M., & Marfella, R. (2018). Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0778-9>



## The peculiarities of off-label use of drugs in pediatrics

S. M. Drohovor \*<sup>1,D</sup>, Ya. O. Butko <sup>1,E</sup>, L. B. Ivantsyk<sup>1,B</sup>, C. H. Shchokina <sup>1,A</sup>,  
H. V. Bielik <sup>1,C</sup>, V. D. Lukianchuk<sup>2,F</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, <sup>2</sup>Institute Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine, Kyiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;  
E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Key words:**  
pediatrics,  
pharmacotherapy,  
off-label use.

Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (5), 714-718

\*E-mail:  
[drogovozsm@gmail.com](mailto:drogovozsm@gmail.com)

Prescribing drugs is not an easy task for pediatricians since the range of choice of drugs in pediatrics is 2/3 less than in adult patients.

**The aim** of this work is to analyze the literature data on the experience of using off-label drugs in pediatrics in the world.

**Materials and methods.** Bibliographic analysis, literature review, statistical analysis.

**Results.** Based on the analysis, it was found that one of the most important reasons for off-label drug prescribing in children is the lack of standard, licensed, and safe therapeutic options for clinical trials of drugs in some diseases or conditions in children. Possible approaches to solving problems of “off-label use” of drugs in medicine and health care are presented.

**Conclusions.** Off-label drug use in children can be improved by reports from pediatricians of pediatric experience with various off-label drugs in the form of scientific articles or discussions at scientific conferences, or with high levels of evidence. When deciding on the prescription of an off-label drug to a child, doctors should be sure that this is the only correct step, provided that there is a national form and a national list of essential medicines.

**Ключові слова:**  
педіатрія,  
фармакотерапія,  
off label use.

Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 714-718

### Особенности застосування ліків off-label у педіатрії

С. М. Дрогвоз, Я. О. Бутко, Л. Б. Іванчик, К. Г. Щокіна, Г. В. Белік, В. Д. Лук'ячук

Призначення препаратів – непросте завдання для педіатрів, оскільки асортимент вибору ліків у педіатрії на 2/3 менший, ніж у дорослих хворих.

**Мета роботи** – проаналізувати відомості фахової літератури щодо досвіду застосування ліків off-label у педіатрії світу.

**Матеріали та методи.** Бібліосемантичний аналіз, огляд літератури, статистичний аналіз.

**Результати.** На підставі аналізу встановили, що однією з найважливіших причин призначення ліків off label «поза інструкцією» дітям є відсутність стандартних, ліцензованих і безпечних терапевтичних варіантів клінічних випробувань ліків при деяких захворюваннях або станах у дітей. Наведені можливі підходи до розв'язання проблем «off label use» ліків у медицині та охороні здоров'я.

**Висновки.** Ситуацію використання ліків off label у дітей можна поліпшити завдяки інформуванню лікарів про педіатричний досвід із різними ліками off label у вигляді наукових статей або обговорень на наукових конференціях, або з високим ступенем доказовості. Ухвалюючи рішення про призначення ліків off label дитині, лікарі повинні бути впевнені, що це єдиний правильний крок за умови наявності національного формуляра та національного переліку основних лікарських засобів.

**Ключевые слова:**  
педиатрия, фарма-  
котерапия, off-label  
use.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 714-718

### Особенности применения лекарств off-label в педиатрии

С. М. Дрогвоз, Я. А. Бутко, Л. Б. Иванчик, Е. Г. Щекіна, Г. В. Белік, В. Д. Лук'ячук

Назначение препаратов – непростая задача для педиатров, так как ассортимент выбора лекарств в педиатрии на 2/3 меньше, чем у взрослых больных.

**Цель работы** – проанализировать данные научной литературы об опыте применения лекарств off-label в мировой педиатрии.

**Материалы и методы.** Библиосемантический анализ, обзор литературы, статистический анализ.

**Результаты.** На основе проведенного анализа установлено, что одна из наиболее важных причин назначения лекарств off-label «вне инструкции» детям – отсутствие стандартных, лицензированных и безопасных терапевтических вариантов клинических испытаний лекарств при некоторых заболеваниях или состояниях у детей. Приведены возможные подходы к решению проблем «off-label use» лекарств в медицине и здравоохранении.

**Выводы.** Ситуацию использования лекарств off-label у детей можно улучшить благодаря сообщениям врачей о педиатрическом опыте с различными лекарствами off-label в виде научных статей, обсуждений на научных конференциях, с высокой степенью доказательности. Принимая решение о назначении лекарств off-label ребенку, врачи должны быть уверены, что это единственный правильный шаг при условии наличия национального формуляра и национального перечня основных лекарственных средств.



For over 35 years, the international scientific medical community has been trying to address the problem of off-label use of medicines. In pediatric pharmacotherapy, the use of approved drugs is usually optimal in terms of medical tactics, ethics and interests of the sick child. Prescribing is not an easy task for pediatricians, since the range of medicines in pediatrics is 2/3 smaller than in adult patients. However, in the absence of drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the USA, the MOH in Ukraine, the physician is sometimes forced to use the off-label drug based on his or her own experience or compelling scientific evidence.

## Aim

The aim of this work is to analyze literature data on the experience of off-label drug use in pediatrics in the world.

## Materials and methods

In order to carry out this goal, the article used bibliosemantic, literature review and statistical analysis of literature data.

## Results

Today, only about 20 % of drugs in the USA approved by the FDA are indicated in the pediatric instructions [1–5]. Therefore, in pediatric practice, the use of off-label drugs is the rule rather than the exception. This is due to the fact that the traditional way of introducing medicines into pediatric practice is different from the usual approval of medicines for an adult patient and involves several steps [6]. Firstly, when newly registered, medicines are only allowed for use in adults, and secondly, authorization for clinical trials of medicines in children is granted only when their efficacy and safety in adult patients is confirmed. Therefore, most of the medicines (65–80 %) are not tested in children [7,8].

In addition, one of the most important reasons for use of off-label drugs in children is not always the availability of up-to-date, standard, licensed, and safe therapeutic options for clinical trials of medicines for a particular disease or condition in children [9]. Secondly, laboratory procedures in clinical trials that seem technically simple for adults (blood test or urine sample) can cause difficulties and discomfort in children. Ethical and legal issues in children are also difficult or not always resolvable: adults can give informed consent to participate in a clinical trial and children can not, because “consent” means a full understanding of the potential risks of taking new investigational drugs.

According to the GCP (Good Clinical Practice) requirements, parents decide to participate in clinical trials of new drugs for children under 7 years of age. However, about 59.8 % of the parents surveyed will allow their children to participate in clinical trials only if the disease is life-threatening. On the other hand, 40.2 % of respondents would only agree to a clinical trial if their child developed a chronic or serious disease [5]. Therefore, despite measures aimed at increasing the number of clinical trials of medicines involving children taken by USA and EU regulators, the number remains limited [4].

Therefore, common reasons for using off-label drugs in pediatric practice are:

- 1) for the purpose of saving the life of a child;
- 2) use in the age group of patients for whom the product has not been approved;
- 3) use of a drug that has not been approved for a particular disease, when most drugs in the same pharmacological group have been approved for the treatment of such a disease;
- 4) the practice of using off-label drugs in pediatrics typically begins as soon as a new drug enters the pharmaceutical market [4,10].

In view of the above, pediatricians often use the common off-label antibiotic approach, which is to use adult data but adjust doses depending on the child's weight or age [11,12]. The results of the analysis of the off-label drugs use in pediatrics showed that most often drugs are used off-label at a dose different from the recommended one. However, changing the dosage of the medicine can pose potential risks to both a patient and a doctor: the drug can be used in an insufficient or too high dose for the child, which in turn can lead to the problem of treatment ineffectiveness or drug overdoses [1,5,9,11]. In addition, it should also be remembered that pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in children, unlike adults, can have significant differences in different age groups, which can significantly affect their effectiveness and cause adverse effects of their use [13].

Therefore, most data on pharmacodynamics and drug indications for use of their off-label in pediatrics are derived from clinical use in adult patients, but the full extrapolation of such data to children is not entirely correct. Therefore, in order to change the off-label medication instruction for children, there is sufficient clinical evidence to support the use of this drug in a specific age group of patients.

In 2014, Kathleen Neville, a chairwoman of the American Academy of Pediatrics (AAP), stated in her recommendations that “Pediatricians prescribe off-label drugs because the vast majority of much needed drugs still have no information in the instructions for use in children. This poses a particular problem for premature infants as well as children with chronic or rare diseases”. However, according to the AAP, off-label therapy in pediatrics does not suggest improper or experimental drug use. Pediatricians who care for children may make therapeutic decisions on the use of off-label drugs based on the opinion of clinical experts or scientific evidence for the use of drugs in another age group [11].

The AAP recommends creating and implementing a common pediatric electronic database of off-label medicines, since available post-marketing pediatric reference marketing information is mainly focused on the positive experience of off-label medicines, and information about potentially unfavorable uses [11,12]. The AAP recommends the pediatricians to speak at conferences reporting the experience of using off-label drugs in children, and supports the publication of off-label drug research results in academic journals, including negative results, and recommends that such publications be used cautiously, especially when traditional therapy is ineffective. That is why the number of clinical trials in children in the United States from 2002 to 2012 exceeded the number of similar clinical trials conducted during the previous 50

years. In the USA, it is not prohibited by any law to treat with off-label drug only if it's proved by the FDA [9,12,13]. The FDA has made more than 500 changes to the pediatric drugs instructions. These changes are an extension of both pediatric information in off-label drugs instructions and a knowledge base that practitioners can use to justify their therapeutic decisions [14–17].

Various national and international studies indicate that the rate of off-label drugs using can range from 18 % to 60 % in infants and up to 90 % in newborns, whereas today, most drugs used in adults, children and adolescents, and especially newborns, are not licensed [11,18–21].

There are many publications around the world about the use of off-label drugs in children. Thus, in the USA, Europe and Australia, there are a large proportion of off-label prescriptions: in pediatric hospitals, the frequency of such drug use ranges from 72 % to 93 %. The frequency of off-label drugs was determined by age: the highest (76 %) – in the age group of 1 to 2 years, then (69 %) – in the group of 1 to 12 months [10,22–25].

Therefore, the practice of prescribing off-label drugs in pediatrics is widespread, despite the potential risks for children and doctors. Therefore, today is the time to change the legislation and introduce regulations in pediatrics in this area of pharmacotherapy. In the light of the foregoing, the need to strictly regulate and carry out research on off-label drugs in children should be recognized in order to ensure the safety and efficacy of pharmacotherapy.

From a legal and ethical point of view, the shaky balance between regulatory efforts to protect young patients from dangerous or ineffective drugs, on one hand, and the physician's prerogative to apply their professional knowledge and experience to treating small patients, on the other hand, is the basis for the use of drugs beyond approved indications in pediatrics.

Off-label prescribing is authorized for doctors in the United Kingdom. The British General Medical Council allows the prescription of off-label medicines, provided that they have greater benefits than detriments in the testimony and have sufficient scientific evidence for their safety and efficacy [3]. Particular attention is given to the dosage of drugs, which potentially have the risk of adverse reactions and may cause harm to sick children [3,10,13].

Till date, in Europe and elsewhere, only about 35 % of medicines on the pharmaceutical market are allowed for use in children [7]. When analyzing a comprehensive multicenter clinical trial, the use of off-label drugs in pediatric practice in the EU, covering 30 countries (27 of which are EU Member States), found the most common use of off-label drugs in the 0 to 28 days age group, and also for children under 2 years [4,7,22]. The above analysis also shows that progress on the use of off-label medicines for newborns has been made since the adoption of the EU resolution in 2007. This period may have been very short for significant changes, especially for preterm infants, whose survival rates have increased significantly in recent years [26]. The 2010 European Pediatric Resolution helped increase clinical trials in children, but still, despite the need for clinical trials of preterm and term infants, only a limited number of clinical trials included such a group of pediatric patients. Therefore, the European Medical Academy (EMA) identified the research data as high priority. In addition, the EMA has

approved a list of priority medicines off the label, which is updated annually, for study in various pediatric age groups [27,28].

In Russia, the use of off-label drugs in children is performed by the following criteria:

- existence of a serious disease that threatens life or impairs quality of life;
- the absence in the age group of medicines registered as indicated for the treatment of this disease;
- scientific evidence of a curative or palliative effect when using this drug [29,30].

In 2007, the WHO adopted a resolution on “Best Medicines for Children” to improve the monitoring of the safety of medicines, including those used off the label, for different age groups of children. In particular, in 2007, a special directive of the EU recommended that pharmaceutical companies introduce new medicines, including those used off label in children, and since the procedure for obtaining a registration certificate is a lengthy process, the manufacturer is granted a 10-year research privilege to assign an on-label status to off-label medicines (as instructed) [31].

Thus, conditions for the study and expansion of indications for the use of off-label drugs have been created for European pharmaceutical companies. However, there are still no specific official documents in the world that would specifically legalize the use of off-label drugs in pediatrics. Currently, the WHO believes that the situation of off-label drug use in children can be improved by reporting to doctors about pediatric experience with various off-label drugs in the form of scientific articles or discussions at scientific conferences with high levels of evidence for such drugs. Doctors should be aware of the latest data on the use of off-label medicines published in formats, collections, and innovative journals of clinical pharmacology [31,32]. Only such deliberate and coordinated actions will ensure that children are entitled to safe, therapeutically effective and cost-effective off-label medicines. The WHO believes that the use of off-label drugs is neither an experiment nor a clinical trial of these drugs, but it must be based on sound scientific knowledge (evidence). However, the principles of the off-label drugs use are contrary to current licensing standards. At the same time, the argument for the use of off-label drugs is that a doctor cannot prescribe drugs to a patient that would be ineffective and harmful. The legal basis in medicine and pharmacy obliges drug manufacturers to conduct clinical trials in children if the drug is intended for further use in this category of patients [1,29,30,32]. Children have the right to receive safe and effective medicines with the proper level of evidence, at the appropriate dose and route of administration for approved indications. Only close collaboration between all those involved in the approval and administration of off-label drugs in children will ensure that pediatric patients do not remain “therapeutic orphans” [26].

The use of off-label drugs in pediatric practice remains an urgent problem in medicine and pharmacy. Progress in the treatment of children cannot be achieved without controlled clinical trials to investigate the efficacy and safety of pediatric drugs [33]. Expanding indications and age ranges, exploring new dosage regimens and routes of administration to children should be considered as one of the priority areas of medicine and pharmaceutical companies [32].

## Conclusions

Today, practitioners and pharmacists can make a significant contribution to addressing this problem by timely informing the Ministry of Pharmacovigilance of the Ministry of Health of Ukraine of adverse reactions of all medicines, including the use of off-label medicines. It is also a state-social problem that child forms of these drugs exist in other countries and are not purchased in Ukraine. Considering bioethical norms, it is necessary to extend the instruction of adult medicines for children only if in any country of the world there are no authorized forms of pediatric release, and the disease of the child threatens his life and all medicines available in Ukraine do not help.

When deciding on the prescription of an off-label drug to a child, doctors should be sure that this is the only correct step, provided that there is a national form and a national list of essential medicines. Thus, the ideal pediatric off-label pharmacotherapy remains a worldwide problem for regulatory organizations, physicians and pharmacists.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

## Information about authors:

Drohovoz S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-9997-2197](https://orcid.org/0000-0002-9997-2197)

Butko Ya. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-6019-6330](https://orcid.org/0000-0001-6019-6330)

Ivantsyk L. B., PhD, Assistant of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shchokina C. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0003-3297-5999](https://orcid.org/0000-0003-3297-5999)

Bielik H. V., PhD, Associate of Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. ORCID ID: [0000-0001-7207-2036](https://orcid.org/0000-0001-7207-2036)

Lukianchuk V. D., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pharmacokinetics, Institute Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine, Kyiv.

## Відомості про авторів:

Дроговоз С. М., д-р мед. наук, професор каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Бутко Я. О., д-р фарм. наук, професор каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Іванцик Л. Б., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Щокина К. Г., д-р фарм. наук, професор каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Белік Г. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Лук'янчук В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. відділу

фармакокінетики, Інститут фармакології та токсикології НАМН

України, м. Київ.

## Сведения об авторах:

Дроговоз С. М., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

Украина.

Бутко Я. А., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакологии,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

Украина.

Іванцик Л. Б., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакології,

Національний фармацевтичний університет, г. Харків,

Україна.

Щекина Е. Г., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

Украина.

Белик Г. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакологии,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

Украина.

Лукьянчук В. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом

фармакокинетики, Институт фармакологии и токсикологии

НАМН Украины, г. Киев.

## References

- [1] Gillick, M. R. (2009). Controlling Off-Label Medication Use. *Annals of Internal Medicine*, 150(5), 344-347. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-5-200903030-00108>
- [2] Laughon, M. M., Benjamin, D. K., Jr, Capparelli, E. V., Kearns, G. L., Berezny, K., Paul, I. M., Wade, K., Barrett, J., Smith, P. B., & Cohen-Wolkowicz, M. (2011). Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(5), 643-652. <https://doi.org/10.1586/10.1143>
- [3] Lukianchuk, J. O. (2018). Side effects of off label drugs. *Topical issues of new drugs development*. Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (pp. 267). NUPh.
- [4] Guidi, B., & Nocco, L. (2011). The debate concerning the off-label prescriptions of drugs: a comparison between Italian and U.S. law. *Opinio Juris in Comparatione*, 1(1). <http://www.opiniojuriscomparatione.org/opinio/article/view/43>
- [5] Fabiano, V., Mameli, C., & Zuccotti, G. V. (2012). Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(1), 95-105. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.584531>
- [6] Komarova, A. P. (2017). Off-label use of drugs in children. *Topical issues of new drugs development*. Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (Vol. 2, pp. 50-51). NUPh.
- [7] Jain, S. S., Bavdekar, S. B., Gogtay, N. J., & Sadawarte, P. A. (2008). Off-label drug use in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 75, Article 1133. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0188-1>
- [8] Lee, J. H., Byon, H. J., Choi, S., Jang, Y. E., Kim, E. H., Kim, J. T., & Kim, H. S. (2018). Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *Journal of Korean Medical Science*, 33(37), Article e227. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e227>
- [9] Allen, H. C., Garbe, M. C., Lees, J., Aziz, N., Chaaban, H., Miller, J. L., Johnson, P., & DeLeon, S. (2018). Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 111(8), 776-783.
- [10] Shah, S. S., Hall, M., Goodman, D. M., Feuer, P., Sharma, V., Fargason, C., Jr, Hyman, D., Jenkins, K., White, M. L., Levy, F. H., Levin, J. E., Bertoch, D., & Slonim, A. D. (2007). Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(3), 282-290. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.282>
- [11] Frattarelli, D. A., Galinkin, J. L., Green, T. P., Johnson, T. D., Neville, K. A., Paul, I. M., Van Den Anker, J. N., & American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. (2014). Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133(3), 563-567. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
- [12] Yackey, K., Stukus, K., Cohen, D., Kline, D., Zhao, S., & Stanley, R. (2019). Off-label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update. *Hospital Pediatrics*, 9(3), 186-193. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2018-0168>
- [13] Palčevski, G., Skočibušić, N., & Vlahović-Palčevski, V. (2012). Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(7), 1073-1077. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1221-x>
- [14] Rogers, J. (2008). Freedom of Speech and the FDA's Regulation of Off-Label Drug Uses. *The George Washington Law Review*, 76(5), 1429-1443. <http://www.gwlr.org/wp-content/uploads/2012/08/76-5-Rogers.pdf>
- [15] Stafford, R. S. (2008). Regulating Off-Label Drug Use – Rethinking the Role of the FDA. *The New England Journal of Medicine*, 358(14), 1427-1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107>
- [16] Yackey, K., & Stanley, R. (2019). Off-Label Prescribing in Children Remains High: A Call for Prioritized Research. *Pediatrics*, 144(4), Article e20191571. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1571>
- [17] Czaja, A. S., Reiter, P. D., Schultz, M. L., & Valuck, R. J. (2015). Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(3), 186-196. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20-3-186>

- [18] Palmaro, A., Bissuel, R., Renaud, N., Durrieu, G., Escourrou, B., Oustric, S., Montastruc, J. L., & Lapeyre-Mestre, M. (2015). Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*, 135(1), 49-58. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0764>
- [19] Aagaard, L. (2015). Off-Label and Unlicensed Prescribing of Medicines in Paediatric Populations: Occurrence and Safety Aspects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 117(4), 215-218. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12445>
- [20] Teigen, A., Wang, S., Truong, B. T., & Bjerknes, K. (2017). Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(4), 432-438. <https://doi.org/10.1111/jphp.12581>
- [21] Tefera, Y. G., Gebresillassie, B. M., Mekuria, A. B., Abebe, T. B., Erku, D. A., Seid, N., & Beshir, H. B. (2017). Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacology Research & Perspectives*, 5(2), Article e00304. <https://doi.org/10.1002/prp2.304>
- [22] Mühlbauer, B., Janhsen, K., Pichler, J., & Schoettler, P. (2009). Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Deutsches Arzteblatt International*, 106(3), 25-31. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0025>
- [23] Landwehr, C., Richardson, J., Bint, L., Parsons, R., Sunderland, B., & Czarniak, P. (2019). Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia. *PLOS ONE*, 14(1), Article e0210237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210237>
- [24] Panther, S. G., Knotts, A. M., Odom-Maryon, T., Daratha, K., Woo, T., & Klein, T. A. (2017). Off-label Prescribing Trends for ADHD Medications in Very Young Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 22(6), 423-429. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.6.423>
- [25] Mulligan, E., & Messenger, H. (2011). Mifepristone in South Australia – the first 1343 tablets. *Australian Family Physician*, 40(5), 342-352.
- [26] Kimland, E., & Odland, V. (2012). Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(5), 796-801. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26>
- [27] Roberts, G., Xatzipsalti, M., Borrego, L. M., Custovic, A., Halken, S., Hellings, P. W., Papadopoulos, N. G., Rotiroli, G., Scadding, G., Timmermans, F., & Valovirta, E. (2013). Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 68(9), 1102-1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>
- [28] Sturkenboom, M. C., Verhamme, K. M., Nicolosi, A., Murray, M. L., Neubert, A., Caudri, D., Picelli, G., Sen, E. F., Giaquinto, C., Cantarutti, L., Baiardi, P., Felisi, M. G., Ceci, A., Wong, I. C., & TEDDY European Network of Excellence. (2008). Drug use in children: cohort study in three European countries. *British Medical Journal*, 337, Article a2245. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2245>
- [29] Tsygankova, O. V., Batluk, T. I., Latyntseva, L. D., Platonov, D. Y., & Akhmedzhanov, N. M. (2019). Yuridicheskie i meditsinskie aspekty naznacheniya lekarstvennykh sredstv vne instruktsii. Tochka zreniya [Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 15(1), 130-134. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134> [in Russian].
- [30] Mustafina-Bredikhina, D. M. (2015). Primenenie lekarstvennykh preparatov off-label: mezhdunarodnyi opyt i perspektivy v Rossii [Off-label prescription drugs use: international practice and perspectives on Russia]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*, (1), 77-79. [in Russian].
- [31] Molyneux, C. G., & Bogaert, P. (2010, 25 October). The need for informed consent in off label use in the EU. Pharma Intelligence. <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS115666/The-need-for-informed-consent-in-offlabel-use-in-the-EU>
- [32] Mason, J., Pirmohamed, M., & Nunn, T. (2012). Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(1), 21-28. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1097-1>
- [33] Czarniak, P., Bint, L., Favié, L., Parsons, R., Hughes, J., & Sunderland, B. (2015). Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. *PLOS ONE*, 10(3), Article e0120630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120630>



## Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики – реалії прогнозування (огляд літератури)

В. П. Іванов\*<sup>1,A,E,F</sup>, Ю. Ю. Шушковська<sup>1,B,C,D</sup>, О. І. Афанасюк<sup>1,C,E</sup>,  
А. Є. Данильчук<sup>2,B,C</sup>, С. М. Сіліна<sup>2,B,C</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна

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

**Мета роботи** – на підставі відомостей фахової літератури проаналізувати останні наукові дослідження для прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

**Матеріали та методи.** Проаналізували джерела наукової літератури, в яких висвітлено методи прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

**Результати.** Аналіз фахової літератури засвідчує, що електрична нестабільність міокарда, в основі якої відповідь серця при дії на нього різних патогенних факторів, призводить до суттєвих змін електрофізіологічних властивостей серцевого м'яза, клінічно проявляється порушенням ритму та провідності, прогностично характеризується різними ступенями ризику розвитку фатальних кардіальних подій.

**Висновки.** Неінвазивні методи оцінювання електричної нестабільності міокарда включають ехокардіографію, холтерівське моніторування електрокардіограми, визначення показників зміни деполаризації (феномен фрагментації QRS, пізні потенціали шлуночків), показників зміни реполяризації (мікрівольтна альтернація зубця T, дисперсія інтервалу QT), показників автономної нервової системи (варіабельність і турбулентність серцевого ритму). Для визначення аритмогенного субстрату можна виконувати кардіальну магнітно-резонансну томографію. Маркери фіброзу дають можливість контролювати визначення індивідуального ризику розвитку електричної нестабільності міокарда. Методи прогнозування та профілактики електричної нестабільності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу без ішемічної хвороби серця, в поєднанні з нею на основі вивчення зв'язку між наявністю частоті шлуночкової екстрасистолії (електричної нестабільності міокарда) та плазматичним рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту-β1) не з'ясовані в дослідженнях.

**Ключові слова:**  
електрична  
нестабільність  
міокарда,  
прогнозування,  
шлуночки серця,  
аритмія.

**Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 719-726**

**\*E-mail:**  
[ivanov.vp1965@  
gmail.com](mailto:ivanov.vp1965@gmail.com)

## Electrical myocardial instability as a problem of modern therapeutic practice – the realities of prognosis (a literature review)

V. P. Ivanov, Yu. Yu. Shushkovska, O. I. Afanasiuk, A. Ye. Danylchuk, S. M. Silina

**The aim of the study** – to analyze the latest research to predict development of myocardial electrical instability on the basis of literature data.

**Materials and methods.** An analysis of the literature sources which cover prediction methods of electrical myocardial instability development.

**Results.** The analysis of the literature shows that electrical myocardial instability, which is based on the heart's response to various pathogenic factors, leads to significant changes in the electrophysiological properties of the heart muscle, is clinically manifested in heart rhythm and conductivity disturbances and prognostically characterized by different risk of developing fatal cardiac events.

**Conclusions.** Non-invasive methods for assessing electrical myocardial instability include: echocardiography, Holter monitoring of the electrocardiogram, identification of depolarization change indicators – the phenomenon of QRS fragmentation, late ventricular potentials, repolarization change indicators – microvolt T-wave alternation, QT interval dispersion, autonomic nervous system parameters – heart rate variability and turbulence. With a view to determining the arrhythmogenic substrate, cardiac magnetic resonance imaging can be performed. Markers of fibrosis make it possible to control the assessment of individual risk for electrical myocardial instability. Prediction and prevention of electrical myocardial instability in patients with hypertension without / and in combination with ischemic heart disease, based on a study of the relationship between the presence of frequent ventricular extrasystole, such as electrical myocardial instability, and plasma fibrosis biomarkers (aldosterone, galectin-3 and transforming growth factor-β1) have not been clarified in the studies.

**Key words:**  
myocardial  
electrical instability,  
prognosis,  
heart ventricles,  
arrhythmias.

**Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (5), 719-726**

## Электрическая нестабильность миокарда как проблема современной терапевтической практики – реалии прогнозирования (обзор литературы)

В. П. Иванов, Ю. Ю. Шушковская, О. И. Афанасюк, А. Е. Данильчук, С. Н. Силина

**Цель работы** – на основании данных научной литературы проанализировать последние научные исследования для возможности прогнозирования развития электрической нестабильности миокарда.

**Ключевые слова:**

электрическая нестабильность миокарда, желудочки сердца, аритмия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 719-726

**Материалы и методы.** Проанализировать источники специализированной литературы, в которых отражены методы прогнозирования развития электрической нестабильности миокарда.

**Результаты.** Анализ научной литературы показывает, что электрическая нестабильность миокарда, в основе которой лежит ответ сердца при воздействии на него различных патогенных факторов, приводит к существенным изменениям электрофизиологических свойств сердечной мышцы, клинически проявляется нарушением ритма и проводимости и прогностически характеризуется разными степенями риска развития фатальных кардиальных событий.

**Выводы.** Неинвазивные методы оценки электрической нестабильности миокарда включают эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, определение показателей изменения деполяризации (феномен фрагментации QRS, поздние потенциалы желудочков), показатели изменения реполяризации (микровольтная альтернация зубца T, дисперсия интервала QT), показатели автономной нервной системы (вариабельность и турбулентность сердечного ритма). Для определения аритмогенного субстрата можно проводить кардиальную магнитно-резонансную томографию. Маркеры фиброза дают возможность контролировать определение индивидуального риска развития электрической нестабильности миокарда. Методы прогнозирования и профилактики электрической нестабильности миокарда у больных гипертонической болезнью без ишемической болезни сердца и в сочетании с ней на основе изучения связи между наличием частой желудочковой экстрасистолии (электрической нестабильности миокарда) и плазменным уровнем биомаркеров фиброза (альдостерон, галектин-3 и трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ ) не выяснены в исследованиях.

В Україні поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 22 207 випадків на 100 тисяч населення [17]. Смертність від ІХС становить від 67 % у загальній структурі смертності [13]. Майже 80 % випадків раптової серцевої смерті (РСС) є результатом ІХС, зокрема 65 % випадків унаслідок гострих розладів коронарного кровотоку, 20 % РСС мають неорганічне походження, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, аритмогенну дисплазію правого шлуночка (АДПШ), гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), ізольований некомпактний міокард, генетично детерміновані іонні каналні дисфункції [36].

Понад 50 % хворих на ІХС страждають на супутню артеріальну гіпертензію (АГ) [23]. Порушення серцевого ритму становлять майже 30 % у структурі серцево-судинної смертності [7]. Половина хворих на ІХС помирають раптово внаслідок гострих фатальних аритмій, передусім шлуночкових [9].

Визначальною умовою для виникнення аритмій вважають наявність структурної патології серця, що перетворюється в нестабільний субстрат під дією різних функціональних факторів. Саме електрична нестабільність міокарда (ЕНМ) – безпосередня патофізіологічна передумова раптової аритмічної смерті [19,22].

В останні роки чималу увагу приділяють вивченню ЕНМ, оскільки саме вона здебільшого визначає виживаність і смертність пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Перспективним є вивчення прогностичного значення ЕНМ, первинної та вторинної профілактики її ускладнень, формування груп підвищеного ризику та, як наслідок, подовження тривалості, підвищення якості життя пацієнтів. Саме тому пошук нових прогностичних маркерів ЕНМ – актуальна проблема медицини.

## Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури проаналізувати останні наукові дослідження для прогнозування розвитку електричної нестабильності міокарда.

Нині немає єдиного розуміння ЕНМ. Пармон Е. В., Куриленко Т. А. описують ЕНМ як порушення деполяризації та реполяризації в різних ділянках серцевого м'язу на тлі регуляторної чи структурної патології серця [21]. Оскільки деякі ділянки міокарда перебувають у різних фазах (деполяризації та реполяризації), це створює

умови для розвитку додаткових вогнищ збудження, а надалі – фатальних аритмій і РСС.

В основі ЕНМ лежить відповідь серця при дії на нього різних патогенних факторів, що призводить до суттєвих змін електрофізіологічних властивостей серцевого м'язу, клінічно проявляється порушенням ритму та провідності, прогностично характеризується різними ступенями ризику розвитку фатальних кардиальних подій [59]. Тому чималу увагу приділяють вивченню критеріїв, визначення яких дасть можливість профілакувати аритмії та РСС.

У 1974 р. Н. Wellens запропонував концепцію електричної нестабильності серця: в пошкодженому міокарді формується субстрат розвитку аритмії, котрий під дією певних стимулів проявляється, і його можна визначити, провокуючи [22].

Часта шлуночкова екстрасистолія (ШЕ), особливо її високі градації за Lowп і М. Wolf, є клінічним проявом ЕНМ [8,41,44]. Електричний шторм належить до стану ЕНМ, що характеризується численними епізодами шлуночкової тахікардії (ШТ) або фібриляції шлуночків (ФШ) протягом відносно короткого періоду часу і пов'язана зі збільшенням смертності та захворюваності [51].

Протягом обстеження пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження III функціонального класу (ФК) і серцевою недостатністю (СН) II-A стадії III ФК зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) зареєстрували ЕНМ як збільшення кількості ШЕ, надшлуночкових екстрасистол під час холтерівського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ). Так, порівняно зі здоровими людьми екстрасистолю реєстрували вдвіть більше в пацієнтів, у яких, за даними коронароангіографії, було багатосудинне ураження коронарних артерій (КА), і вдев'ятеро більше порівняно з пацієнтами з одностудинним ураженням КА [16].

Фіброз міокарда (ФМ) призводить до зміни структури міокарда й судинної стінки, як-от зміни еластичності та розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, що надалі призводить до систолічної дисфункції, формування зон аритмогенезу [33,35,49,62]. Саме тому процеси фіброзування певним чином асоціюються з тяжкістю порушень серцевого ритму [35,37,49].

Як критерії ЕНМ чимало дослідників розглядали тяжке ураження міокарда: інфаркт міокарда в анамнезі (ІМ) [8], аневризму ЛШ, ГКМП, хворобу Уля (АДПШ), синдром Бругада [1,21].

Для діагностики серцево-судинних захворювань є загально визнані лабораторно-інструментальні схеми, але нові методи дослідження дають можливість глибше досліджувати патологічний процес і, відповідно, посилювати ефективність терапевтичного впливу. Тому велику увагу приділяють так званій *upstream-терапії*, що орієнтована на виявлення першопричини аритмії.

Розглянемо неінвазивні методи оцінювання ЕНМ. Ехокардіографію використовують для оцінювання структурно-функціонального стану міокарда, але ці дані не є специфічними для ФМ та ЕНМ [43]. Найпоширенішим методом для скринінгового визначення шлуночкових аритмій (ША) є ХМ ЕКГ.

Розрізняють три групи електрокардіографічних маркерів ЕНМ: перша – показники зміни деполаризації (феномен фрагментації QRS, пізні потенціали шлуночків (ППШ)); друга – показники зміни реполаризації (мікрівольтна альтернація зубця Т (МвТА), дисперсія інтервалу QT (dQT)); третя – показники автономної нервової системи (варіабельність (BCP) і турбулентність серцевого ритму (TCP) тощо) [12,21].

Один із неінвазивних методів оцінювання ЕНМ – виявлення ППШ за методикою М. Simpson. Електрофізіологічна основа ППШ – ділянки міокарда з низькоамплітудними сплесками активності, фрагментованим (унаслідок неоднорідності тканини) спільним шлуночковою деполаризації, які називають «аритмогенним субстратом». Під час запису усередненої ЕКГ у кінці комплексу QRS [34] реєструють сигнали електричної активності, що зумовлені механізмом *re-entry* [41], за яким виникає переважна більшість ШТ [10,14]. Саме тому їх називають «пізніми потенціалами шлуночків». ППШ можуть вказувати на схильність до ША [46].

Для реєстрації ППШ ЕКГ-сигнал усереднюють у трьох ортогональних відведеннях за Франком – Х, Y, Z, після чого фільтрують у частотному діапазоні 40–250 Гц та аналізують їхню векторну сумарну величину («відфільтрований комплекс QRS») [48]. Кількісні показники ППШ виводять за допомогою автоматичного алгоритму, вони включають такі параметри: тривалість відфільтрованого комплексу QRS (QRSt); тривалість низькоамплітудних (менше ніж 40 мкВ) сигналів у термінальній частині (останні 40 мс) tQRS (LAS-40); середньоквадратична амплітуда коливань в останні 40 мс tQRS (RMS-40) [45].

ППШ констатують за наявності двох із трьох критеріїв: QRSt >114 мс (деякі автори визначають на рівні 120 мс [61]); LAS-40 >38 мс; RMS-40 <20 мкВ [48].

Клінічне значення ППШ найбільш досліджене при ІМ та інших формах ІХС [4]. У різні терміни госпітального періоду у хворих тільки з ускладненим ІМ виявили ППШ у 31,0–35,6 % випадків [8]. У дослідженні М. F. Lutfi (2017) ППШ визначено у 11 % та 15 % пацієнтів із хворобою коронарних артерій без ІМ в анамнезі та з кардіальним синдромом Х відповідно [45]. У пацієнтів з АГ і гіпертрофією ЛШ частіше визначають ППШ, ніж у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ [26].

Дисперсія хвилі Р – різниця між мінімальним і максимальним значенням тривалості Р-хвиль у 12 стандартних відведеннях ЕКГ. Це неінвазивний маркер діагностики реполаризації передсердь, який можна використати як предиктор фібриляції передсердь [40].

dQT – різниця між максимальним і мінімальним значенням тривалості інтервалу QT у 12 стандартних відведеннях [40]. З-поміж пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІ–ІV ФК під час стрес-тесту найбільше подовження dQT визначили в тих, у кого були ША [27]. Предиктором ША вважають значення dQT 60–70 мс [2,50].

Серед методів діагностики ЕНМ – визначення альтернації зубця Т і TCP. Альтернація Т – зміна форми, полярності чи амплітуди зубця Т у кількох послідовних кардіоциклах [15]. За методом візуалізації альтернації зубця Т умовно розрізняють макроциркуляцію та МвАТ.

Високочутливий спектральний метод використовують для оцінювання МвАТ. Він дає можливість виявити зміни хвилі Т, що непомітні на ЕКГ [58]. Якщо частоти серцевих скорочень (ЧСС) <110 уд/хв, то тест на МвАТ вважають позитивним. Нормальне значення МвАТ під час ХМ ЕКГ – менше ніж 55 мкВ [18]. Пацієнти з АГ і МвАТ – група високого ризику розвитку ША [26].

Турбулентність серцевого ритму – фізіологічна двофазна відповідь синусового вузла на ШЕ, складається з короткого періоду збільшення ЧСС із послідовним зменшенням синусового ритму. Georg Schmidt запропонував числові вираження турбулентності (*turbulence onset* (TO), *turbulence slope* (TS)), які обчислюють для кожної індивідуальної ШЕ під час ХМ ЕКГ, після цього їх усереднюють для отримання значення в конкретного пацієнта [7,31,57]. TO (%) – співвідношення різниці між середніми значеннями величини перших двох нормальних синусових RR-інтервалів, що наступають після компенсаторної паузи (RR1+ RR2), і двома RR-інтервалами, які передують екстрасистолі (RR-2 + RR-1), до суми двох передектопічних синусових інтервалів RR, що виражена у відсотках. TS (мс/RR) – максимальний позитивний нахил лінії регресу, який проведений уздовж будь-якої послідовності п'яти синусових RR-інтервалів у межах 20 постекстрасистолічних інтервалів RR. Значення TS отримують із тахограми від RR1 до RR20 [20,60]. Значення початкої TO в нормі повинні бути ≤0, а TS – більше ніж 2,5 мс/RR [36]. Індекс TCP класифікують на три категорії: категорія 0 – коли обидва показники TO та TS є нормальними (TO ≤0 і TS >2,5); категорія 1 – TO >0 або TS <2,5; категорія 2 – обидва індекси патологічні, тобто TO >0 і TS <2,5 [54]. Якщо TO >0 або TS <0,5, то ризик виникнення ША дуже високий [6].

Електрофізіологічні порушення в міокарді під час ішемії пов'язані з порушенням іонної проникності клітинної мембрани [52]. Також відбувається вивільнення ендогенних катехоламінів, унаслідок чого відповіді клітин короткого міокарда й волокон провідної системи відбуваються повільно. Через збільшення ЧСС зростає неомогенність поширення збудження, що спричиняє розвиток *re-entry*. Однак механізм *re-entry* не можна вважати єдиним механізмом розвитку фатальних аритмій, адже багато порушень ритму, зокрема фатальних, виникають після реперфузії коронарного кровотоку. Такі продукти метаболізму, як тромбоксан, простагліцини, котрі «вмиваються» з зони ішемії, можуть бути аритмогенними чинниками, оскільки беруть участь у регуляції судинного тону та мікроциркуляції [5,30].

Васильєва С. О. на моделі ФШ із максимально високою перев'язкою передньої низхідної гілки лівої КА у тварин без експериментальної патології та з гострою коронарною недостатністю (260 дослідів) визначила, що електрична стимуляція блукаючих нервів підвищує поріг фібриляції серцевого м'яза та вдвічі зменшує кількість спонтанних фібриляцій при гострій коронарній недостатності. Стимуляція симпатичних стовбурів знижує поріг фібриляції на 38 % і спричиняє зростання кількості спонтанних фібриляцій у разі розвитку гострої коронарної недостатності. Медіатор пуринергічних нейронів метасимпатичної нервової системи АТФ має протифібриляторний ефект і підвищує поріг ФШ [5].

Персоналізована модель стратифікації ризику виникнення життєвонебезпечних ШТ у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю Cox proportional risk model має чутливість 80,8 % і специфічність 99,1 %. Cox proportional risk model включає ЕКГ-маркери ЕНМ, показники ХМ ЕКГ та ехокардіографії. Аналіз показав прогностичні ознаки, що максимально впливають на ризик спостережуваних кінцевих точок РСС, стійкої ШТ чи ФШ:

1. Пароксизмальна нестабільна швидка ШТ ( $\geq 5$  комплексів із ЧСС  $\geq 150$  уд/хв,  $p = 0,001$ );
2. Позитивний тест МвТА (більше ніж 25 % ненормального МвТА  $\geq 47$  мкВ,  $p = 0,011$ );
3. Патологічний ТСР (ТО  $\geq 0$  %,  $p = 0,017$ );
4. Низька ФВ (ФВ  $\leq 21$  %,  $p = 0,02$ );
5. ШЕ при ХМ ЕКГ ( $\geq 1500$  ШЕ/24 год,  $p = 0,032$ );
6. Висока dQT (dQT  $\geq 70$  мс,  $p = 0,018$ ) [36].

Порушення вегетативної регуляції серця з переважанням симпатичної активності – фактор ризику РСС. Маркером цього є зменшення ВРС, збільшення тривалості dQT [56], а також наявність ППШ.

Аналізуючи ВРС, оцінюють такі часові показники [3,42]:

- SDNN, мс – стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів N-N протягом 24 год;
- TI, мс – триангулярний індекс;
- rMSSD, мс – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N;
- SDANN, мс – стандартне відхилення середніх значень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ;
- pNN50 % – відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс.

До спектральних показників ВРС належать [54]:

- HF – високочастотний компонент спектра (0,15–0,4 Гц); пов'язаний з дихальною аритмією, насамперед показує активність парасимпатичного відділу ВНС;
- LF – низькочастотний компонент спектра (0,04–0,15 Гц); показує повільніші коливання ЧСС, що відбуваються протягом триваліших проміжків часу (наприклад, кількох годин чи доби) й зумовлені взаємодією обох відділів ВНС;
- LF/HF – коефіцієнт симпто-парасимпатичного балансу, який показує баланс активності симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС;
- VLF – потужність хвиль дуже низької частоти (0,0033–0,04 Гц); показує активність гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, що діють повільно і

зумовлюють закономірні зміни ЧСС упродовж тривалих проміжків часу (дні, тижні).

Низьку ВРС вважають маркером збільшеного ризику розвитку РСС. Запропоновані значення показників ВРС, при виході за межі яких збільшується ризик РСС [1]: rMSSD –  $< 15$  мс, pNN50 % –  $< 0,17$  %, SDNN –  $< 50$  мс [29], SDANN –  $< 40$  мс. Так, у пацієнтів з ІХС та ІХС, гіпертонічною хворобою (ГХ) унаслідок розвитку ШЕ реєстрували зниження SDNN. На зміни цього показника лікування ШЕ не впливало [25].

Кардіальна магнітно-резонансна томографія (МРТ) із контрастним посиленням гадолінієм дає можливість прижиттєво виявити вогнищевий або дифузний ФМ [47], але це дослідження є малодоступним у практичній медицині [39,53]. МРТ можна використовувати для визначення аритмогенного субстрату [24,32].

Нині є велика кількість маркерів фіброзування в міокарді, але їхня інтерпретація, клінічне значення, прогностична цінність залишаються дискусійними. Виходячи з цього, стає зрозумілим інтерес дослідників до вивчення різних маркерів ФМ. Так, маркери ФМ, як-от альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), визначали при ГХ, СН, ГКМП, ІМ, фібриляції передсердь, АДПШ [11,28,38,55]. Однак відсутні дослідження з вивченням зв'язку між наявністю частотої ШЕ, а саме ЕНМ, та плазмовим рівнем цих біомаркерів фіброзу у хворих на ГХ без і в поєднанні з ІХС.

## Висновки

1. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці ЕНМ, залишається актуальною проблема оцінювання та розроблення адекватних методів її прогнозу.

2. Не розроблена концепція прогнозування електричної нестабільності міокарда й розвитку шлуночкових аритмій (а саме шлуночкових екстрасистолій) у пацієнтів із ГХ та ІХС за допомогою біомаркерів фіброзу, як-от альдостерон, галектин-3 та ТФР- $\beta 1$ .

3. Не визначена інформативність окремих біомаркерів у прогнозуванні характеру ураження серцево-судинної системи та виникнення ЕНМ у різних пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Постає наукове завдання для розв'язання проблемних питань щодо прогнозування, профілактики ЕНМ у хворих із ГХ без і в поєднанні з ІХС на підставі вивчення зв'язку між наявністю частотої шлуночкової екстрасистолії (електричної нестабільності міокарда) та плазмовим рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 та ТФР- $\beta 1$ ), які не з'ясовані в інших дослідженнях.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 11.02.2020

## Відомості про авторів:

Іванов В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.



Шушковська Ю. Ю., асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Афанасюк О. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Данильчук А. С., кардіолог, КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Сіліна С. М., лікар функціональної діагностики, КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

#### Information about authors:

Ivanov V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Shushkovska Yu. Yu., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Afanasiuk O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Danylchuk A. Ye., MD, Cardiologist, MI "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Silina S. M., MD, Doctor of Functional Diagnostics, MI "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Иванов В. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Шушковская Ю. Ю., ассистент каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Афанасюк О. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Данильчук А. Е., кардиолог, КУ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

Силина С. Н., врач функциональной диагностики, КУ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

#### Список літератури

- Алейникова Т. В. Внезапная сердечная смерть: механизмы и причины, факторы риска, возможности лечения и профилактика. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017. № 2. С. 11-16.
- Афанасьев Ю. И., Кузубова А. В., Григорова С. Ю. Генетическая детерминация электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях эндоваскулярной интервенции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019. Т. 10. № 8. С. 25-31.
- Беридзе Р. М. Сравнение неинвазивных показателей электрической нестабильности миокарда при различной фракции выброса у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Проблемы и перспективы развития современной медицины*: сб. науч. статей XI Республиканской научно-практической конференции с междунар. участием студентов и молодых ученых. В 8-ми т. Гомель, 2019. Т. 2. С. 19-21.
- Богатырева М. М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018. Т. 6. № 20. С. 4-14.
- Васильева С. О. Залужність толерантності шлуночків серця до фібриляції від тонусу автономної нервової системи. *Актуальні проблеми сучасної біології та методики її викладання*: зб. наук. праць звіт. наук. конф. Вінниц. держ. пед. ун-т ім. Михайла Коцюбинського за 2016 – 2017 навч. р. Вінниця: Нілан-ЛТД, 2017. С. 193-207.
- Витриховський А. І. Оптимізація профілактики появи життєвонебезпечної шлуночкової екстрасистоїї та раптової серцевої смерті у хворих на постінфарктний кардіосклероз. *Архів клінічної медицини*. 2016. Т. 22. № 2. С. 15-18. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.4>
- Витриховський А. І. Поширеність шлуночкової екстрасистоїї та явища турбулентності серцевого ритму серед осіб із серцево-судинними захворюваннями і факторами ризику виникнення серцево-судинних подій за шкалою SCORE. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 57-64.
- Галин П. Ю., Сермягин Д. В. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность. *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 8. С. 26-30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-26-30>
- Молчанов Д. «Дни аритмологии в Киеве»: новые идеи и технологии интервенционного лечения аритмий сердца. *Кардиохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2017. № 2. С. 60-65.
- Еремеев А. Г. Желудочковая экстрасистолия: электрофизиологические механизмы, причины, клиническое значение. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017. Т. 32. № 4. С. 11-16. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-4-11-16>
- Галектин З и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В. А. Ионин и др. *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 20. № 4. С. 79-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>
- Катеренчук О. І., Іваницький І. В. Картування інтервалу QT та його дисперсія в післяінфарктний період: діагностично-клінічне значення. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18. Вип. 2. С. 51-54.
- Коваль Е. А., Целуйко В. И., Лутай М. И. Применение полипилл для оптимизации вторичной сердечно-сосудистой профилактики: миссия выполнима? *Здоров'я України*. 2017. № 1 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 23-24.
- Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование / А. В. Козий, А. И. Олесин, В. А. Литвиненко, И. В. Константинова. *Педиатр*. 2017. Т. 8. № 4. С. 64-72. <https://doi.org/10.17816/PEd8464-72>
- Кравченко А. М., Ковзолович Т. В., Файнзильберг Л. С. Можливості нових підходів до аналізу електрокардіографії для діагностики ішемії міокарда. *Клінічна та профілактична медицина*. 2019. Т. 1. № 7. С. 47-60. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(7\).2019.07](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(7).2019.07)
- Купновицька І. Г., Романишин Н. М. Погляд на стабільну стенокардію через призму кількості уражених коронарних артерій і структурно-функціональних змін міокарда. *Галицький лікарський вісник*. 2019. Т. 26. № 2. С. 8-12. <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.2.5>
- Мищенко Л. А. Оптимальные подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2017. № 15-16. С. 17-18.
- Никифоров В. С., Метсо К. В. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20. № 5. С. 29-33. <https://doi.org/10.26442/2075-1753.2018.5.29-33>
- Электрическая нестабильность миокарда как фактор риска развития внезапной коронарной смерти у больных артериальной гипертензией / Н. А. Николаев и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5.
- Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторингировании ЭКГ. *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 20. № 3. С. 108-116. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116>
- Пармон Е. В., Куриленко Т. А. Неинвазивная диагностика электрической нестабильности миокарда. *Трансляционная медицина*. 2016. Т. 3. № 4. С. 6-13.
- Пархоменко А. Н. Электрическая нестабильность миокарда и комплексный подход к профилактике жизнеугрожающих аритмий у постинфарктных больных. *Здоров'я України*. 2016. № 3 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 39.
- Селюк М. М., Козачок М. М., Селюк О. В. Ефективність та безпечність застосування препарату Метамакс у клінічній практиці. *Здоров'я України*. 2017. № 2 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 7-8.
- Симонова К. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Роль эпикардального картирования и абляции в лечении желудочковых тахикардий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. Т. 6. № 4. С. 138-145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-138-145>
- Ташук В. К., Ташук М. В., Іванчук П. Р. Дигіталізація електрокардіографії і фотоплетизмографія: клінічне впровадження кількісного аналізу серцевого ритму. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18. № 2. С. 80-85. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.14>
- Фомина И. Г., Дьякова Т. А. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и риск развития аритмий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5. № 8. С. 83-89.
- Фурман Н. В., Шматова С. С., Довгалевский П. Я. Длительность и дисперсия интервалов QT и QTa при выполнении стресс-теста

- больными ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5. № 8. С. 48-51.
- [28] Целуйко В. И., Дахарс С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Сердце и сосуды*. 2016. № 4. С. 47-52.
- [29] Шубик Ю. В., Батурова М. А., Трегубов А. В. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы: прошлое, настоящее, будущее. *Вестник аритмологии*. 2018. № 94. С. 57-67. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-94-57-67>
- [30] AlKalbani A., AlRawahi N. Management of monomorphic ventricular tachycardia electrical storm in structural heart disease. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2019. Vol. 31. Issue 3. P. 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2019.05.001>
- [31] On the Influence of Heart Rate and Coupling Interval Prematurity on Heart Rate Turbulence / O. Barquero-Perez et al. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2017. Vol. 64. Issue 2. P. 302-309. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2554614>
- [32] Cardiac magnetic resonance imaging and electroanatomic voltage discordance in non-ischemic left ventricle ventricular tachycardia and premature ventricular depolarizations / B. P. Betensky et al. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2017. Vol. 49. Issue 1. P. 11-19. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0228-8>
- [33] Widespread Translational Control of Fibrosis in the Human Heart by RNA-Binding Proteins / S. Chothani et al. *Circulation*. 2019. Vol. 140. Issue 11. P. 937-951. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039596>
- [34] Late potentials abolition reduces ventricular tachycardia recurrence after ablation especially in higher-risk patients with a chronic total occlusion in an infarct-related artery / A. Di Marco et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29. Issue 8. P. 1119-1124. <https://doi.org/10.1111/jce.13488>
- [35] Fang L., Murphy A. J., Dart A. M. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 186. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00186>
- [36] Risk stratification personalised model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure / A. V. Frolov et al. *Kardiologia Polska*. 2017. Vol. 75. Issue 7. P. 682-688. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0060>
- [37] Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts / B. Fu et al. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018. Vol. 137. Issue 2. P. 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.006>
- [38] Goumans M. J., ten Dijke P. TGF- $\beta$  Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018. Vol. 10. Issue 2. P. a022210. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
- [39] Quantification and significance of diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in childhood hypertrophic cardiomyopathy / T. Hussain et al. *Pediatric Cardiology*. 2015. Vol. 36. Issue 5. P. 970-978. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1107-7>
- [40] Comprehensive Electrocardiographic Analysis of Lead Exposed Workers: An Arrhythmic Risk Assessment Study / U. N. Karakulak et al. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017. Vol. 22. Issue 2. P. e12376. <https://doi.org/10.1111/anec.12376>
- [41] Latchamsetty R., Bogun F. Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017. Vol. 9. Issue 1. P. 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.10.010>
- [42] Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy / K. Lin, L. Wei, Z. Huang, Q. Zeng. *Medicine*. 2017. Vol. 96. Issue 45. P. e8296. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296>
- [43] Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure / T. Liu et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 238. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00238>
- [44] Effects of local cardiac denervation on cardiac innervation and ventricular arrhythmia after chronic myocardial infarction / X. Liu et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. e0181322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181322>
- [45] Lutfi M. F. Ventricular late potential in cardiac syndrome X compared to coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 35. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0469-6>
- [46] Late potentials and their correlation with ventricular structure in patients with ventricular arrhythmias / P. Marstrand et al. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017. Vol. 40. Issue 12. P. 1466-1471. <https://doi.org/10.1111/pace.13227>
- [47] Ventricular late potentials and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / A. Matsuki et al. *Journal of Electrocardiology*. 2020. Vol. 58. P. 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.10.003>
- [48] Nussinovitch U., Livneh A. Late ventricular potentials in familial Mediterranean fever with and without AA amyloidosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017. Vol. 4. Issue 3. P. 184-188. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16113>
- [49] Pellman J., Zhang J., Sheikh F. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016. Vol. 94. P. 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.005>
- [50] Prognostic Benefit of Cardiac Magnetic Resonance Over Transthoracic Echocardiography for the Assessment of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients Referred for the Evaluation of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy / G. Pontone et al. *Circulation: Cardiovascular imaging*. 2016. Vol. 9. Issue 10. P. e004956. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004956>
- [51] Left ventricular assist device in the management of refractory electrical storm / A. Pourjabbar et al. *Perfusion*. 2015. Vol. 30. Issue 4. P. 302-304. <https://doi.org/10.1177/0267659114546033>
- [52] Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models / S. M. Sattler et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00158>
- [53] Siebermair J., Kholmovski E. G., Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017. Vol. 3. Issue 8. P. 791-802. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.004>
- [54] An Interoperable System toward Cardiac Risk Stratification from ECG Monitoring / C. Sogueru-Ruiz et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15. Issue 3. P. 428. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030428>
- [55] Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells / E. Tarbit, I. Singh, J. N. Peart, R. B. Rose Meyer. *Heart Failure Reviews*. 2019. Vol. 24. Issue 1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>
- [56] Tse G., Yan B. P. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *EP Europace*. 2017. Vol. 19. Issue 5. P. 712-721. <https://doi.org/10.1093/europace/euw280>
- [57] Verrier R. L. Assessing risk for rehospitalization and cardiac death in patients with heart failure: Can the dynamic duo of heart rate turbulence and T-wave alternans help? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29. Issue 9. P. 1265-1267. <https://doi.org/10.1111/jce.13660>
- [58] Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial / R. L. Verrier et al. *Epilepsy & Behavior*. 2016. Vol. 62. P. 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.016>
- [59] QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients / M. Viigimae et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
- [60] Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients / S. Yamada et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29. Issue 9. P. 1257-1264. <https://doi.org/10.1111/jce.13639>
- [61] Prognostic significance of ventricular late potentials in patients with pulmonary sarcoidosis / K. Yodogawa et al. *HEART Rhythm*. 2018. Vol. 15. Issue 6. P. 798-802. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.03.013>
- [62] Renal Denervation Effects on Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy / B. Zhang et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018. Vol. 46. Issue 6. P. 2471-2479. <https://doi.org/10.1159/000489653>

## References

- [1] Aleynikova, T. V. (2017). Vnezapnaya serdechnaya smert': mekhanizmy i prichiny, faktory riska, vozmozhnosti lecheniya i profilaktika [Sudden cardiac death: mechanisms and reasons, risk factors, treatment and prevention]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (2), 11-16. [in Russian].
- [2] Afanasiev, Yu. I., Kuzubova, A. V. & Grigороva, S. Yu. (2019). Geneticheskaya determinatsiya elektricheskoi nestabil'nosti miokarda u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa v usloviyakh endovaskulyarnoi interentsii [Genetic determinants of myocardial electric instability in patients with coronary heart disease undergoing endovascular intervention]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 10(8), 25-31. [in Russian].
- [3] Beridze, R. M. (2019). Sravnenie neinvazivnykh pokazatelei elektricheskoi nestabil'nosti miokarda pri razlichnoi fraktsii vybroza u patientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa [Comparison of non-invasive indicators of myocardial electrical instability in various ejection fractions in patients with coronary heart disease]. *Problems and prospects for the development of modern medicine: collection of scientific articles of the XI Republican Scientific and Practical Conference with International participation of students and young scientists*. (Vol. 2. pp. 19-21). Gomel. [in Russian].
- [4] Bogatyreva, M. M.-B. (2018). Pozdnie potentsialy zheludochkov: znachimost' v klinicheskoi praktike [Late ventricular potentials and their

- significance for clinical practice]. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy*, 6(20), 4-14. [in Russian].
- [5] Vasylieva, S. O. (2017). Zalezhnist tolerantnosti shlunochkiv serdtsa do fibrilatsii vid tonusu avtonomnoi nervovoi systemy [Dependence of ventricular tolerance to fibrillation on the tone of the autonomic nervous system]. *Aktualni problemy suchasnoi biologii ta metodyky yii vykladannia*. Collection of scientific papers of the Scientific Conference of Vinnytsia State Pedagogical University named after Mikhail Kotsubinsky for 2016 – 2017 academic year. Nilan-LTD. [in Ukrainian].
- [6] Vytryhovskyy, A. I. (2016). Optimizatsiia profylaktyky poivazy zhyttievonebespechnoi shlunochkovoi ektopii ta raptovoi seritsevoi smerti u khvorykh na postinfarktnyi kardioskleroz [Optimization of Life-Threatening Ventricular Ectopy and Sudden Cardiac Death Prevention in Patients with Postinfarction Cardiosclerosis]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, 22(2), 15-18. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.4> [in Ukrainian].
- [7] Vytryhovskiy, A. I. (2017). Poshyrenist shlunochkovoi ekstrasystolii ta yavyscha turbulentnosti seritsevoho rytmu sered osib iz seritsevodnyynmyi zakhvoriuvanniamy i faktoramy ryzyku vynyknennia seritsevodnyynnykh podii za shkaloiu SCORE [The prevalence of ventricular premature beats and phenomenon of heart rate turbulence among the subjects with cardiovascular diseases and risk factors of cardiovascular events as per SCORE scales]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (1), 57-64. [in Ukrainian].
- [8] Galin, P. Yu., & Sermyagin, D. V. (2016). Elektricheskaya nestabil'nost' miokarda u bol'nykh infarktom i ee prognosticheskaya informativnost' [Electrical instability of myocardium in infarction patients and its prognostic significance]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (8), 26-30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-26-30> [in Russian].
- [9] Molchanov, D. (2017). "Dni aritmologii v Kieve": novye idei i tekhnologii interventsionnogo lecheniya aritmii serdtsa [Arrhythmology Days in Kiev: new ideas and technologies for interventional treatment of cardiac arrhythmias]. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardiologia*, (2), 60-65. [in Russian].
- [10] Eremeev, A. G. (2017). Zheludochkovaya ekstrasystoliya: elektrofiziologicheskie mekhanizmy, prichiny, klinicheskoe znachenie [Ventricular extrasystole: electrophysiological mechanisms, causes, clinical relevance]. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi medytsyny*, 32(4), 11-16. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-4-11-16> [in Russian].
- [11] Ionin, V. A., Soboleva, A. V., Listopad, O. V., Nifontov, S. E., Bazhenova, E. A., Vasiliyeva, E. Yu., Baranova, E. I., & Shlyakhto, E. V. (2015). Galektin 3 i al'dosteron u patsientov s fibrillyatsiei predserdii i metabolicheskim sindromom [Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 20(4), 79-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83> [in Russian].
- [12] Katerenchuk, O. I., & Ivanitskiy, I. V. (2018). Kartuvannia intervalu QT ta yoho dispersiia v pislainfarktnyi period: diahnostychno-klinichne znachennia [Mapping of QT interval and its variability in post-infarction period: diagnostic and clinical value]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 18(2), 51-54. [in Ukrainian].
- [13] Koval', E. A., Tseluiko, V. I., & Lutai, M. I. (2017). Primenenie polipill dlya optimizatsii vtorichnoi seredchno-sosudistoi profylaktiki: missiya vopolnima? [The use of polypills to optimize secondary cardiovascular prevention: mission possible?]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Kardiologia. Revmatologia. Kardiokhirurhiia), 23-24. [in Russian].
- [14] Koziy, A. V., Olesin, A. I., Litvinenko, V. A., & Konstantinov, I. V. (2017). Klinicheskaya otsenka vyyavleniya zheludochkovoi ekstrasystolii u patsientov bez strukturnykh izmenenii serdtsa: prospektivnoe issledovanie [Clinical assessment of detection of ventricular extrasystole in patients without structural changes of heart: a prospective study]. *Pediatr*, 8(4), 64-72. <https://doi.org/10.17816/PED8464-72> [in Russian].
- [15] Kravchenko, A., Kovzlovich, T., & Fainzilberg, L. (2019). Mozlyvosti novykh pidkhodiv do analizu elektrokardiografii dlia diahnostyky ishemii miokarda [New possibilities of electrocardiography analysis for the diagnosis of myocardial ischemia]. *Klinichna ta profylaktychna medytsyna*, 1(7), 47-60. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(7\).2019.07](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(7).2019.07) [in Ukrainian].
- [16] Kupnovytska, I. G., & Romanyshyn, N. M. (2019). Pohliad na stabilnu stenokardiiu cherez pryzmu kilkosti urazhenykh koronarnykh arterii i strukturno-funktsionalnykh zmin miokarda [Focus on Stable Angina from the Perspective of Affected Coronary Artery Number and Structural and Functional Myocardial Changes]. *Halytskyi likskyi visnyk*, 26(2), 8-12. <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.2.5> [in Ukrainian].
- [17] Mishchenko, L. A. (2017). Optimal'nye podkhody k lecheniyu patsientov s arterial'noi gipertenziy i ishemicheskoi boleznyu serdtsa [Optimal approaches to the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease]. *Zdorovia Ukrainy 21 storichchia*, (15-16), 17-18. [in Russian].
- [18] Nikiforov, V. S., & Metso, K. V. (2018). Elektrokardiograficheskie prediktory vnezapnoi serdechnoi smerti [Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death]. *Consilium Medicum*, 20(5), 29-33. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.5.29-33](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.5.29-33) [in Russian].
- [19] Nikolayev, N. A., Kolbina, M. V., Skirdenko, Y. P., Zhrebilov, V. V., & Salamachina, O. F. (2015). Elektricheskaya nestabil'nost' miokarda kak faktor riska razvitiya vnezapnoi koronarnoi smerti u bol'nykh arterial'noi gipertenziy [Electric instability of the myocardium as risk factor of development of sudden coronary death in patients with arterial hypertension]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, (5). [in Russian].
- [20] Oleynikov, V. E., Lukianova, M. V., & Dushina, E. V. (2015). Prediktory vnezapnoi serdechnoi smerti u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda, opredelyaemye pri kholterovskom monitorirovani EKG [Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by holter ECG monitoring]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 20(3), 108-116. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116> [in Russian].
- [21] Parmon, E. V., & Kurilenko, T. A. (2016). Nein vazivnaya diagnostika elektricheskoi nestabil'nosti miokarda [Noninvasive diagnostics of electrical myocardial instability]. *Translyatsionnaya meditsina*, 3(4), 6-13. [in Russian].
- [22] Parkhomenko, A. N. (2016). Elektricheskaya nestabil'nost' miokarda i kompleksnyi podkhod k profylaktike zhizneugrozhayushchikh aritmii u postinfarktnykh bol'nykh [Myocardial electrical instability and an integrated approach to the prevention of life-threatening arrhythmias in post-infarction patients]. *Zdorovia Ukrainy*, (3. Kardiologia. Revmatologia. Kardiokhirurhiia), 39. [in Russian].
- [23] Seliuk, M. M., Kozachok, M. M., & Seliuk, O. V. (2017). Efektyvnist ta bezpechnist zastosuvannia preparatu Metamaks u klinichii praktitsii [The effectiveness and safety of Metamax in clinical practice]. *Zdorovia Ukrainy*, (2. Kardiologia. Revmatologia. Kardiokhirurhiia), 7-8. [in Ukrainian].
- [24] Simonova, K. A., Lebedev, D. S., & Mikhaylov, E. N. (2017). Rol' epikardial'nogo kartirovaniya i ablatzii v lechenii zheludochkovykh takhikardii [Epikardial mapping and ablation in management of ventricular tachycardia]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*, 6(4), 138-145. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-138-145> [in Russian].
- [25] Tashchuk, V. K., Tashchuk, M. V., & Ivanchuk, P. R. (2019). Dyhitalizatsiia elektrokardiografii i fotopletyzmografii: klinichne vprovadzhennia kilkisochno analizu seritsevoho rytmu [Digitalization of electrocardiography and photoplethysmography: clinical implementation of a quantity analysis of the heart rhythm]. *Klinichna ta eksperymentalna patologia*, 18(2), 80-85. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.14> [in Ukrainian].
- [26] Fomina, I. G., & Dyakova, T. A. (2006). Gipertrofiya levogo zheludochka pri arterial'noi gipertenziy i risk razvitiya aritmii [Left ventricular hypertrophy in arterial hypertension and arrhythmia risk]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profylaktika*, 5(8), 83-89. [in Russian].
- [27] Furman, N. V., Shmatova, S. S., & Dovgalevsky, P. Ya. (2006). Dliatel'nost' i dispersiya intervalov QT i QTa pri vypolnenii stress-testa bol'nymi ishemicheskoi boleznyu serdtsa s zheludochkovymi narusheniyami ritma [QT and QTa interval duration and dispersion during stress test in coronary heart disease and ventricular arrhythmia patients]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profylaktika*, 5(8), 48-51. [in Russian].
- [28] Tseluyko, V. Y., & Daghar, S. (2016). Uroven' galektina-3 u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii [Level of galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Sertse i sudyny*, (4), 47-52. [in Russian].
- [29] Shubik, Yu. V., Baturova, M. A., & Tregubov, A. V. (2018). Rekomendatsii po kholterovskomu monitorirovaniyu elektrokardiogramy: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Guidance on ECG holter monitoring: past, present, future]. *Vestnik aritmologii*, (94), 57-67. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-94-57-67> [in Russian].
- [30] AlKalbani, A., & AlRawahi, N. (2019). Management of monomorphic ventricular tachycardia electrical storm in structural heart disease. *Journal of the Saudi Heart Association*, 31(3), 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2019.05.001>
- [31] Barquero-Perez, O., Figuera, C., Goya-Esteban, R., Mora-Jimenez, I., Gimeno-Blanes, F. J., Laguna, P., Martinez, J. P., Gil, E., Sommo, L., Garcia-Alberola, A., & Rojo-Alvarez, J. L. (2017). On the Influence of Heart Rate and Coupling Interval Prematurity on Heart Rate Turbulence. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 64(2), 302-309. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2554614>
- [32] Betensky, B. P., Dong, W., D'Souza, B. A., Zado, E. S., Han, Y., & Marchlinski, F. E. (2017). Cardiac magnetic resonance imaging and electroanatomic voltage discordance in non-ischemic left ventricle ventricular tachycardia and premature ventricular depolarizations. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 49(1), 11-19. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0228-8>
- [33] Chothani, S., Schäfer, S., Adami, E., Viswanathan, S., Widjaja, A. A., Langley, S. R., Tan, J., Wang, M., Quaipe, N. M., Jian Pua, C., D'Agostino, G., Guna Shekeran, S., George, B. L., Lim, S., Yiqun Cao, E., van Heesch, S., Witte, F., Felkin, L. E., Christodoulou, E. G., Dong, J., ... Rackham, O. (2019). Widespread Translational Control of Fibrosis in the Human Heart by RNA-Binding Proteins. *Circulation*, 140(11), 937-951. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039596>



- [34] Di Marco, A., Oloriz Sanjuan, T., Paglino, G., Baratto, F., Vergara, P., Biscaglia, C., Trevisi, N., Sala, S., Marzi, A., Gulletta, S., Cireddu, M., Anguera, I., & Della Bella, P. (2018). Late potentials abolition reduces ventricular tachycardia recurrence after ablation especially in higher-risk patients with a chronic total occlusion in an infarct-related artery. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 29(8), 1119-1124. <https://doi.org/10.1111/jce.13488>
- [35] Fang, L., Murphy, A. J., & Dart, A. M. (2017). A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 186. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00186>
- [36] Frolov, A. V., Vaikhanskaya, T. G., Melnikova, O. P., Vorobiev, A. P., & Guel, L. M. (2017). Risk stratification personalised model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Kardiologia Polska*, 75(7), 682-688. <https://doi.org/10.5603/KPa2017.0060>
- [37] Fu, B., Su, Y., Ma, X., Mu, C., & Yu, F. (2018). Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2018.05.006>
- [38] Goumans, M. J., & ten Dijke, P. (2018). TGF- $\beta$  Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), Article a022210. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
- [39] Hussain, T., Dragulescu, A., Benson, L., Yoo, S. J., Meng, H., Windram, J., Wong, D., Greiser, A., Friedberg, M., Mertens, L., Seed, M., Redington, A., & Grosse-Wortmann, L. (2015). Quantification and significance of diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology*, 36(5), 970-978. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1107-7>
- [40] Karakulak, U. N., Yilmaz, O. H., Tutkun, E., Gunduzoz, M., & Ercan Onay, E. (2017). Comprehensive Electrocardiographic Analysis of Lead Exposed Workers: An Arrhythmic Risk Assessment Study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 22(2), Article e12376. <https://doi.org/10.1111/anec.12376>
- [41] Latchamsetty, R., & Bogun, F. (2017). Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 9(1), 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.10.010>
- [42] Lin, K., Wei, L., Huang, Z., & Zeng, Q. (2017). Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine*, 96(45), Article e8296. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296>
- [43] Liu, T., Song, D., Dong, J., Zhu, P., Liu, J., Liu, W., Ma, X., Zhao, L., & Ling, S. (2017). Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, 8, Article 238. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00238>
- [44] Liu, X., Sun, L., Chen, J., Jin, Y., Liu, Q., Xia, Z., Wang, L., & Li, J. (2017). Effects of local cardiac denervation on cardiac innervation and ventricular arrhythmia after chronic myocardial infarction. *PLOS ONE*, 12(7), Article e0181322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181322>
- [45] Lutfi, M. F. (2017). Ventricular late potential in cardiac syndrome X compared to coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), Article 35. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0469-6>
- [46] Marstrand, P., Axelsson, A., Thune, J. J., Vejstrup, N., Pehrson, S., Bundgaard, H., & Theilade, J. (2017). Late potentials and their correlation with ventricular structure in patients with ventricular arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 40(12), 1466-1471. <https://doi.org/10.1111/pace.13227>
- [47] Matsuki, A., Kawasaki, T., Kawamata, H., Sakai, C., Harimoto, K., Kamitani, T., Yamano, M., & Matoba, S. (2020). Ventricular late potentials and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, 58, 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.10.003>
- [48] Nussinovitch, U., & Livneh, A. (2017). Late ventricular potentials in familial Mediterranean fever with and without AA amyloidosis. *European Journal of Rheumatology*, 4(3), 184-188. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16113>
- [49] Pellman, J., Zhang, J., & Sheikh, F. (2016). Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 94, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.005>
- [50] Pontone, G., Guaricci, A. I., Andreini, D., Solbiati, A., Guglielmo, M., Mushtaq, S., Baggiano, A., Beltrama, V., Fusini, L., Rota, C., Segurini, C., Conte, E., Gripari, P., Dello Russo, A., Moltrasio, M., Tundo, F., Lombardi, F., Muscogiuri, G., Lorenzoni, V., Tondo, C., ... Pepi, M. (2016). Prognostic Benefit of Cardiac Magnetic Resonance Over Transthoracic Echocardiography for the Assessment of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients Referred for the Evaluation of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circulation: Cardiovascular imaging*, 9(10), Article e004956. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004956>
- [51] Pourjabbar, A., Maze, R., Hibbert, B., Ruel, M., & Haddad, H. (2015). Left ventricular assist device in the management of refractory electrical storm. *Perfusion*, 30(4), 302-304. <https://doi.org/10.1177/0267659114546033>
- [52] Sattler, S. M., Skibsbjerg, L., Linz, D., Lubberding, A. F., Tfelt-Hansen, J., & Jespersen, T. (2019). Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, Article 158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00158>
- [53] Siebermair, J., Kholmovski, E. G., & Marrouche, N. (2017). Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3(8), 791-802. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.004>
- [54] Soguero-Ruiz, C., Mora-Jiménez, I., Ramos-López, J., Quintanilla Fernández, T., García-García, A., Díez-Mazuela, D., García-Alberola, A., & Rojo-Álvarez, J. L. (2018). An Interoperable System toward Cardiac Risk Stratification from ECG Monitoring. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(3), Article 428. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030428>
- [55] Tarbit, E., Singh, I., Peart, J. N., & Rose-Meyer, R. B. (2019). Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Failure Reviews*, 24(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>
- [56] Tse, G., & Yan, B. P. (2017). Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *EP Europace*, 19(5), 712-721. <https://doi.org/10.1093/europace/euw280>
- [57] Verrier, R. L. (2018). Assessing risk for rehospitalization and cardiac death in patients with heart failure: Can the dynamic duo of heart rate turbulence and T-wave alternans help? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 29(9), 1265-1267. <https://doi.org/10.1111/jce.13660>
- [58] Verrier, R. L., Nearing, B. D., Olin, B., Boon, P., & Schachter, S. C. (2016). Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial. *Epilepsy & Behavior*, 62, 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.016>
- [59] Viigimae, M., Karai, D., Pirn, P., Pilt, K., Meigas, K., & Kaik, J. (2015). QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients. *BioMed Research International*, 2015, Article 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
- [60] Yamada, S., Yoshihisa, A., Sato, Y., Sato, T., Kamioka, M., Kaneshiro, T., Oikawa, M., Kobayashi, A., Suzuki, H., Ishida, T., & Takeishi, Y. (2018). Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 29(9), 1257-1264. <https://doi.org/10.1111/jce.13639>
- [61] Yodogawa, K., Seino, Y., Ohara, T., Iwasaki, Y. K., Hayashi, M., Miyachi, Y., Azuma, A., & Shimizu, W. (2018). Prognostic significance of ventricular late potentials in patients with pulmonary sarcoidosis. *HEART Rhythm*, 15(6), 798-802. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.03.013>
- [62] Zhang, B., Li, X., Chen, C., Jiang, W., Lu, D., Liu, Q., Wang, K., Yan, Y., Jiang, Z., Geng, J., Xu, H., & Shan, Q. (2018). Renal Denervation Effects on Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(6), 2471-2479. <https://doi.org/10.1159/000489653>



## Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки

В. М. Чорний<sup>\*A,C,D</sup>, М. Л. Головаха<sup>E,F</sup>, Є. В. Яцун<sup>B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – вивчити можливості клінічного використання малеолярного гвинта з оригінального біорезорбційного магнієвого сплаву MS-10 під час остеосинтезу внутрішньої кісточки.

**Матеріали та методи.** Протягом роботи здійснили апробацію остеосинтезу медіальної кісточки великогомілкової кістки біорезорбційними імплантатами, що виготовлені з модифікованого магнієвого сплаву MS-10, оцінили клінічний перебіг раннього та пізнього післяопераційного періодів, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелому та відновлення функції кінцівки. Остеосинтез виконали за допомогою малеолярного гвинта (діаметр – 3,5 мм) з неповною нарізкою різьблення, який виготовлений із модифікованого біорезорбційного магнієвого сплаву MS-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018). Спостереження за пацієнтом тривало 7 місяців. З інтервалом у 6 тижнів виконували рентгенограми над'яtkово-гомілкового суглоба у 2 стандартних укладаннях. На 5 тижні виконали комп'ютерну томографію.

**Результати.** Від 1 до 8 тижня в пацієнта під час рентгенологічного обстеження виявляли незначну емфізему в навколишніх м'яких тканинах і у спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки, яка не супроводжувалася клінічними проявами та ускладненнями. Біорезорбція магнієвого імплантату не змінила терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткової мозолі в зоні перелому. У пізніх термінах біорезорбції (після 18 тижня) навколо магнієвого імплантату наявні ознаки вираженої осифікації.

**Висновки.** На підставі експериментальних даних можна зробити висновок про можливість і доцільність застосування для остеосинтезу біорезорбційних імплантатів, які виготовлені з оригінального магнієвого сплаву MS-10.

### Ключові слова:

остеосинтез, біорезорбційні сплави, магній.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 727-731

\*E-mail: [chorniy.vadim.dok@gmail.com](mailto:chorniy.vadim.dok@gmail.com)

## A clinical example of a bioresorbable malleolar screw application for osteosynthesis of the medial malleolus

V. M. Chorniy, M. L. Holovakha, Ye. V. Yatsun

**The aim of the work:** to study the clinical potential for use of an original MS-10 magnesium-based bioabsorbable malleolar screw in osteosynthesis of the medial malleolus.

**Materials and methods.** In the course of the study, we tested the osteosynthesis of the medial malleolus of the tibia using a bioresorbable modified MS-10 magnesium alloy implant and evaluated the clinical course of the early and late postoperative period, the response of soft tissues, the radiological dynamics of fracture consolidation, and restoration of limb function. Osteosynthesis was performed using the malleolar screw of 3.5 mm-diameter with incomplete threading made of the bioresorbable modified MS-10 magnesium alloy (TS U 24.4-14307794-270:2018). The patient follow-up time was 7 months. X-rays of the ankle joint were performed at 6 week-intervals in 2 in standard views, CT was performed during the 5th week.

**Results.** During the period from the 1st to the 8th week, the patient X-ray examinations showed slight emphysema in the surrounding soft tissues and in the cancellous bone of the distal metaepiphysis of the tibia that was not accompanied by clinical manifestations and complications. Bioresorption of the magnesium implant did not change the time of soft tissues healing and the bone callus formation in the fracture zone. At the late stages of bioresorption (after the 18th week), the signs of pronounced ossification were seen around the magnesium implant.

**Conclusions.** Based on the experimentally obtained data, we can conclude that it is possible and advisable to use bioresorbable implants made of the original MS-10 magnesium alloy in osteosynthesis.

### Key words:

osteosynthesis, bioresorbable alloys, magnesium.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 727-731

## Клинический пример использования биорезорбируемого малеолярного винта для остеосинтеза внутренней лодыжки

В. Н. Черный, М. Л. Головаха, Е. В. Яцун

**Цель работы** – изучить возможности клинического применения малеолярного винта из оригинального биорезорбируемого магниевого сплава MS-10 при проведении остеосинтеза медиальной лодыжки.

**Материалы и методы.** В ходе работы провели апробацию остеосинтеза медиальной лодыжки биорезорбируемыми имплантатами, изготовленными из модифицированного магниевого сплава MS-10, оценили клиническое течение раннего и позднего послеоперационного периода, реакцию мягких тканей, рентгенологическую динамику консолидации перелома и восстановление функции конечности.

### Ключевые слова:

остеосинтез, биорезорбируемые сплавы, магний.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 727-731

Остеосинтез выполнили с помощью малолеярного винта (диаметр – 3,5 мм) с неполной нарезкой резьбы, изготовленного из модифицированного биорезорбируемого магниевого сплава МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018). Наблюдение за пациентом осуществляли в течение 7 месяцев. С интервалом в 6 недель выполнили рентгенограммы голеностопного сустава в 2 стандартных укладках. На 5 неделе провели компьютерную томографию.

**Результаты.** С 1 по 8 неделю у пациента при рентгенологическом исследовании отмечена незначительная эмфизема в окружающих мягких тканях и в спонгиозной ткани дистального метаэпифиза большеберцовой кости, которая не сопровождалась клиническими проявлениями и осложнениями. Биорезорбция магниевого имплантата не изменила сроки заживления мягких тканей и формирования костной мозоли в зоне перелома. В поздних сроках биорезорбции (после 18 недель) вокруг магниевого имплантата отмечены признаки выраженной оссификации.

**Выводы.** На основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности и целесообразности применения для остеосинтеза биорезорбируемых имплантатов, изготовленных из оригинального магниевого сплава МС-10.

Нині неіржавна сталь і титанові сплави є основними матеріалами, які використовують у медицині для виготовлення заглибних імплантатів [1–3].

Застосування під час остеосинтезу фіксаторів із біоінертних металів зумовлює необхідність повторних оперативних втручань для їх видалення після досягнення консолідації перелому. Нерідко ця операція є не менш травматичною, ніж сам остеосинтез [2]. Треба відзначити також можливість виникнення бактеріального обсіменіння біоінертних імплантатів. Тому актуальним залишається питання про пошук біодеградуючих матеріалів, придатних для створення імплантатів для остеосинтезу, які могли б повністю метаболізуватися, не маючи при цьому патологічного впливу на навколишні тканини й організм загалом.

Вимоги до імплантатів, які використовують у травматології та ортопедії, різко звужують коло можливих для застосування біодеградуючих матеріалів. Одні з таких матеріалів – сплави на основі магнію. Магній бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіє з калієм, натрієм, кальцієм, є активатором безлічі ферментативних реакцій [4]. Нормальний рівень магнію в організмі необхідний для забезпечення «енергетики» життєво важливих процесів і регуляції нервово-м'язової провідності, тону гладкої мускулатури [4].

Численні експерименти на кроликах, щурах і вівцях показали, що сплави на основі магнію мають хорошу біосумісність і достатню корозійну стійкість, нетоксичні, мають модуль пружності Юнга, який максимально наближений до модуля пружності кортикального шару кістки [5,6]. Механічні властивості магнієвих сплавів дають можливість виготовлення різних імплантатів. Описано перший досвід клінічного застосування біорезорбційних фіксаторів зі сплаву магнію [5,8,9].

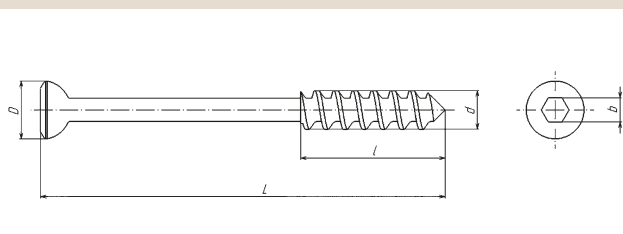


Рис. 1. Малолеярний гвинт діаметром 3,5 мм, що виготовлений зі сплаву МС-10.

### Мета роботи

Вивчити можливості клінічного застосування малолеярного гвинта з оригінального магнієвого сплаву МС-10 під час остеосинтезу медіальної кісточки.

### Матеріали і методи дослідження

Раніше вивчили сплави на основі магнію виробництва АТ «Мотор Січ» [5,6]. Після дослідження механічних і токсикологічних властивостей запропонували сплав МС-10 (2,2–2,8 % Nd; 0,4–0,8 % Zr; 0,1–0,7 % Zn), легований сріблом (ТУ у 24.4-14307794-270:2018), сертифікований для використання в медицині. Протокол біоетичної комісії Запорізького державного медичного університету № 5 від 14.06.2018 р.

Під час роботи здійснили апробацію остеосинтезу медіальної кісточки біорезорбційним імплантатом, який виготовлений із модифікованого магнієвого сплаву МС-10, оцінили клінічний перебіг раннього та пізнього післяопераційного періоду, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелому та відновлення функції кінцівки.

Для клінічної апробації вибрали сегмент медіальної кісточки. На вибір вплинуло те, що цей сегмент не має великих осьових навантажень. Як імплантат обрали малолеярний гвинт діаметром 3,5 мм із коротким різьбленням (рис. 1), виготовлений із модифікованого промислового магнієвого сплаву МС-10. Магнієвий сплав і гвинти виготовлені на АТ «Мотор Січ».

Цей сплав і схожі за складом сплави вже використовували в численних експериментах на кролях, вівцях, щурах [7–9]. Також здійснили низку експериментальних остеосинтезів дрібних кісток скелета людини [6]. Сплав показав хорошу біосумісність, достатні механічні характеристики та відсутність токсичного впливу на навколишні тканини та організм загалом [7–9].

Операцію виконали Ж., 31 рік, який 6 тижнів тому отримав травму – перелом зовнішньої, внутрішньої кісточок і заднього краю великогомілкової кістки. Виконана закрыта репозиція, іммобілізація гіпсовою пов'язкою; надалі – амбулаторне лікування. У відділення травматології пацієнт госпіталізований через 6 тижнів після травми з незрощеним переломом медіальної кісточки лівої гомілки (рис. 2).

Під час оперативного втручання виконана відкрита репозиція, тимчасова фіксація медіальної кісточки спицями. Здійснили остеосинтез малолеярним гвинтом



Рис. 2. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. перед операцією.

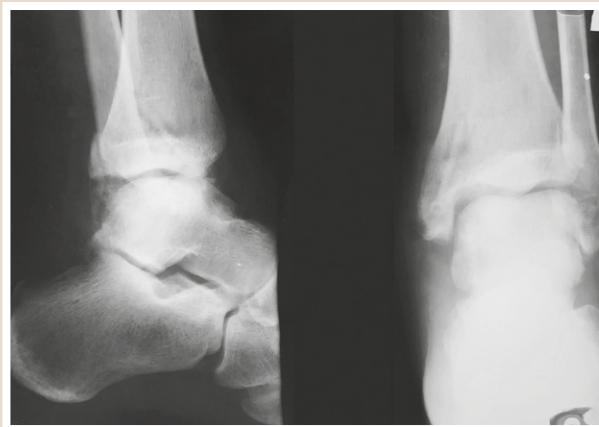


Рис. 3. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. на 14 добу після операції.



Рис. 4. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. через 8 тижнів після операції.



Рис. 5. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. на 25 тижнів після операції.



Рис. 6. КТ над'яtkово-гомiлковогo суглоба хворого Ж., 5 тижень після операції.

діаметром 3,5 мм, що виготовлений із модифікованого біорезорбційного магнієвого сплаву MC-10.

На рис. 3 наведена рентгенограма на 14 добу після операції. Наведені фотовідбитки з рентгенограм на 8 (рис. 4) і 25 тижнів (рис. 5).

Комп'ютерна томографія над'яtkово-гомiлковогo суглоба виконана на 5 тижнів після операції (рис. 7).

Пацієнту виконали загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, контроль біохімічних показників крові, коагулограму (на початку госпіталізації, на 12 добу з моменту операції, та ще тричі з інтервалом у 6 тижнів).

Пацієнт почав ходити на милицях без навантаження на ногу наприкінці першої доби після операції. На 2 добу – ЛФК для мобілізації рухів. Антибактеріальна

профілактика – цефазолін протягом 72 годин; профілактика тромбоемболічних ускладнень – еноксапарин 0,4 мл протягом 30 днів.

### Результати

У післяопераційному періоді рана загоїлась первинно, шви зняті на 14 добу. У період із 1 до 8 тижня в пацієнта під час рентгенологічного дослідження зафіксована невелика емфізема в м'яких тканинах і спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки (рис. 4), яку пальпували на 3–4 добу. Вона не супроводжувалася болем та іншими запальними реакціями, не вплинула на процес загоєння післяопераційної рани

**Таблиця 1.** Динаміка деяких лабораторних показників пацієнта після операції

| Показники  | До операції | 12 доба | 6 тиждень | 12 тиждень |
|------------|-------------|---------|-----------|------------|
| Еритроцити | 3,6         | 3,2     | 3,7       | 4,1        |
| Hb         | 128         | 118     | 125       | 132        |
| Лейкоцити  | 6,4         | 7,2     | 5,3       | 6,9        |
| ШОЕ        | 29          | 35      | 8         | 5          |
| СРБ        | 21          | 48      | 7         | 4,2        |
| АЛТ        | 25          | 28      | 35        | 32         |
| АСТ        | 28          | 30      | 40        | 36         |
| Креатинін  | 105         | 131     | 92        | 97         |

(за даними фахової літератури і зважаючи на хімічний склад імплантату, виділяється газ – водень).

Дозоване навантаження на кінцівку пацієнту рекомендоване з 6 тижня після операції, ходьба з тростиною – з 8 тижня. Без додаткової опори пацієнт почав пересуватися через 10 тижнів після операції. Тобто протокол відновлення опороспроможності не відрізнявся від типових рекомендацій для пацієнта з переломом кісточок.

Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про нормальний перебіг післяопераційного періоду (табл. 1). Динаміка змін ШОЕ і СРБ типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу та інших операцій у ділянці суглобів. Певне підвищення рівня креатиніну на 12 добу, можливо, пов'язане з медикаментозним навантаженням.

У період із 9 до 16 тижня відбувається активний процес формування кісткової мозолі. В цей період виявляють початкові рентгенологічні ознаки біорезорбції імплантату, які характеризуються нечіткістю і розмитістю його контурів, зниженням оптичної щільності (рис. 4–6). Якість і структура кісткової мозолі – без патологічних особливостей.

Визначили появу характерних для цих термінів ознак посттравматичних дистрофічних змін у кістках над'яtkово-гомількового суглоба за типом остеодистрофії та дифузно-осередкового остеопорозу.

Від 17 до 25 тижня триває процес біодеградації імплантату. Навколо малеолярного гвинта зареєстровані ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії – відновлення нормальної структури кісткової тканини. Ознаки емфіземи в навколишніх м'яких тканинах і спонгіозній кістковій тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки зникли.

## Обговорення

Головна мета розробки біорезорбційних імплантатів – можливість виключення повторної операції з видалення фіксатора. У практиці ортопедів-травматологів раніше широко використовували імплантати з полімолочної кислоти, що мали фізичні властивості, які відповідають вимогам остеосинтезу. Але процес деградації імплантату з полімолочної кислоти часто ускладнювався появою вакуолі в ділянці установки, остеогенез затримувався продуктами резорбції цього матеріалу.

Спиранившись на результати попередніх досліджень у кровозамінниках і гістологічних досліджень зони остеогенезу перелому з магнієвими імплантатами у кролів, вдалося показати можливість поступового заміщення

остеобластами зони резорбції імплантату з біорезорбційного сплаву МС-10.

Описаний клінічний приклад показав, що в термін з 16 до 24 тижня наявні ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії – відновлення нормальної структури кісткової тканини в зоні магнієвого імплантату.

Технологія виробництва імплантатів зі сплаву МС-10 відповідає вимогам ДСТУ ISO 13485, що спрощує виготовлення набору для остеосинтезу з можливостями повної деградації в організмі людини.

## Висновки

1. Процес біорезорбції імплантату з магнієвого сплаву МС-10 не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткової мозолі в зоні перелому.

2. На підставі отриманих експериментальних даних можна зробити висновок про можливість і доцільність застосування для остеосинтезу біорезорбційних імплантатів, що виготовлені з оригінального магнієвого сплаву МС-10.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

## Відомості про авторів:

Чорний В. М., канд. мед. наук, доцент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Яцун Є. В., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Chorniy V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yatsun Ye. V., MD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Чёрный В. Н., канд. мед. наук, доцент каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Головаха М. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Яцун Е. В., ассистент каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список литературы

- Музыченко П. Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии. *Травма*. 2012. Т. 13. № 1. С. 94-98.
- Загородний Н. В., Волна А. А., Панин М. А. Удаление имплантатов. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина*. 2010. № 4. С. 44-51.



- [3] Бурьянов А. А., Корж Н. А., Ошкадеров С. П. Металлические материалы для имплантатов ортопедического и травматологического назначения. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2008. № 3. С. 5-10.
- [4] Городецкий В. В., Талибов О. Б. Препараты магния в медицинской практике : Малая энциклопедия магния. Москва : Медпрактика-М, 2003 (ПИК ВИНТИ). 43 с.
- [5] Яцун С. В., Чорний В. М., Головаха М. Л. Перспективи застосування біодеградуючих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (літературно-аналітичний огляд). *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. Вип. 36. С. 141-148.
- [6] Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів / С. І. Тertiшний та ін. *Патологія*. 2012. № 1. С. 85-88.
- [7] Comparison of SCAPhoid fracture osteosynthesis by MAGnesium-based headless Herbert screws with titanium Herbert screws: protocol for the randomized controlled SCAMAG clinical trial / S. Könniker et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 357. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2723-9>
- [8] Degradation and interaction with bone of magnesium alloy WE43 implants: A long-term follow-up in vivo rat tibia study / N. Oshibe, E. Marukawa, T. Yoda, H. Harada. *Journal of Biomaterials Applications*. 2019. Vol. 33. Issue 9. P. 1157-1167. <https://doi.org/10.1177/0885328218822050>
- [9] Degradationsverhalten bioresorbierbarer Magnesium-Implantate bei distalen Metatarsale-1-Osteotomien im MRT / C. Modrejewski et al. *Fuß & Sprunggelenk*. 2015. Vol. 13. Issue 3. P. 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2015.06.002>

## References

- [1] Muzychenko, P. F. (2012). Problemy biomaterialovedeniya v travmatologii i ortopedii [Biomaterials technology problems in traumatology and orthopedics]. *Travma*, 13(1), 94-98. [in Russian].
- [2] Zagorodny, N. V., Volna, A. A., & Panin, M. A. (2010). Uдалenie implantatov [Implants removal]. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: meditsina*, (4), 44-52. [in Russian].
- [3] Bur'yanov, A. A., Korzh, H. A., & Oshkaderov, S. P. (2008). Metallicheskie materialy dlya implantatov ortopedicheskogo i travmatologicheskogo naznacheniya [Metallic materials for orthopedic and traumatology implants]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (3), 5-10. [in Russian].
- [4] Gorodetskii, V. V., & Talibov, O. B. (2004). *Preparaty magniya v meditsinskoj praktike: Malaya entsiklopediya magniya [Magnesium drugs in medical practice: Small Encyclopedia of Magnesium]*. Medpraktika-M, 2003 (PIK VINITI). [in Russian].
- [5] Yatsun, E., Chorny, V., & Golovakha, M. (2013). Perspektivy zastosuvannya biodegraduiuchykh splaviv na osnovi mahniyu v osteosynthezi (literaturno-analitychnyi ohliad) [The prospects of biodegradable magnesium-based alloys in osteosynthesis (literature and analytical review)]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia*, (36), 141-148. [in Ukrainian].
- [6] Tertyshnyy, S. I., Dikiy, K. L., Golovakha, M. L., Chorniy, V. N., & Yatsun, E. V. (2012). Morfohenez repatyvnoi reheneratsii kistkovoi tkanyiny v umovakh zastosuvannya mahniy-rezorbuiuchykh implantiv [The morphogenesis of reparative regeneration of bone tissue in the use of magnesium-resorbable implants]. *Pathologia*, (1), 85-88. [in Ukrainian].
- [7] Könniker, S., Krockenberger, K., Pieh, C., von Falck, C., Brandewiede, B., Vogt, P. M., Kirschner, M. H., & Ziegler, A. (2019). Comparison of SCAPhoid fracture osteosynthesis by MAGnesium-based headless Herbert screws with titanium Herbert screws: protocol for the randomized controlled SCAMAG clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1), Article 357. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2723-9>
- [8] Oshibe, N., Marukawa, E., Yoda, T., & Harada, H. (2019). Degradation and interaction with bone of magnesium alloy WE43 implants: A long-term follow-up in vivo rat tibia study. *Journal of Biomaterials Applications*, 33(9), 1157-1167. <https://doi.org/10.1177/0885328218822050>
- [9] Modrejewski, C., Plaaß, C., Ettinger, S., Caldaroni, F., Windhagen, H., Stukenborg-Colsman, C., von Falck, C., & Belenko, L. (2015). Degradationsverhalten bioresorbierbarer Magnesium-Implantate bei distalen Metatarsale-1-Osteotomien im MRT. *Fuß & Sprunggelenk*, 13(3), 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2015.06.002>

# Clinical manifestations and diagnosis of acute myeloid leukemia in a patient with a medical history of pulmonary tuberculosis (a case report)

O. M. Raznatovska<sup>1</sup>\*, O. S. Shalmin<sup>1,A,C,E</sup>, S. B. Noreiko<sup>2,A,C,E</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Bogomolets national medical university, Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Key words:

pulmonary tuberculosis, acute myeloid leukemia.

Zaporizhzhie medical journal 2020; 22 (5), 732-736

\*E-mail: [raznatovskaya@gmail.com](mailto:raznatovskaya@gmail.com)

**The aim** is to familiarize practitioners with the initial clinical manifestations of acute myeloid leukemia and its diagnosis in a patient with a past medical history of pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** The article presents a clinical case of acute myeloid leukemia clinical manifestations based on our own clinical experience and its diagnosis in the patient with previous pulmonary tuberculosis. The patient was followed-up and diagnosed with acute myeloid leukemia in the Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary”.

**Results.** The patient presented in this study was diagnosed with pulmonary tuberculosis and received antimycobacterial treatment including isoniazid and rifampicin, which may have initially contributed to the hematopoietic mechanisms impairment. Perhaps the stressful situation triggered the development of acute myeloid leukemia due to underlying impaired mechanisms of hematopoiesis that had occurred. In this case, the initial clinical manifestations were weakness, loss of appetite and weight loss. A clinical blood analysis with leukogram and the bone marrow biopsy with aspirate examination became priority methods in diagnosing acute myeloid leukemia.

The clinical case presented primarily demonstrates patient's irresponsibility for their own health, who having symptoms such as weakness, loss of appetite, and weight loss for 5 months as well as past medical history of tuberculosis, did not seek medical advice timely.

**Conclusions.** In a patient with a past medical history of pulmonary tuberculosis, priority task is to confirm or rule out reactivation tuberculosis. The initial clinical manifestations of acute myeloid leukemia are: unprovoked weakness for several months; increasing exertional dyspnea; anemia, leukopenia, neutropenia, ESR acceleration.

The primary methods to diagnose acute myeloid leukemia are: clinical blood test with leukogram, biochemical blood tests to determine the levels of erythropoietin, ferritin and vitamin B12; bone marrow biopsy with aspirate examination (myelogram); cytochemical examination of bone marrow (myeloperoxidase); bone marrow immunophenotyping (expression of myeloid-associated antigens).

## Ключові слова:

туберкульоз легень, гостра мієлоїдна лейкемія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 732-736

## Клінічні прояви та діагностика гострої мієлоїдної лейкемії в пацієнта з перенесеним раніше туберкульозом легень (клінічний випадок)

О. М. Разнатовська, О. С. Шальмін, С. Б. Норейко

**Мета роботи** – ознайомлення фахівців-практиків із початковими клінічними проявами розвитку гострої мієлоїдної лейкемії та її діагностикою в пацієнта, який раніше мав туберкульоз легень.

**Матеріали та методи.** Наведено клінічний випадок власного спостереження розвитку клінічних проявів гострої мієлоїдної лейкемії та її діагностики в пацієнта, який раніше мав туберкульоз легень. Спостереження за пацієнтом і діагностику гострої мієлоїдної лейкемії здійснили в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».

**Результати.** У пацієнта, результати обстеження та лікування якого наведені в роботі, в анамнезі був туберкульоз легень, хворий отримав антимікобактеріальне лікування. Серед протитуберкульозних препаратів – ізоніазид і рифампіцин, що, можливо, спричинили порушення механізмів гемопоєзу. Імовірно, стресова ситуація стала поштовхом для розвитку гострої мієлоїдної лейкемії на тлі вже порушених механізмів гемопоєзу. У випадку, який описали, початковими клінічними проявами були слабкість, зниження апетиту, втрата ваги. Першочергові методи діагностики гострої мієлоїдної лейкемії: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, стеральна пункція з дослідженням пунктату кісткового мозку.

Клінічний випадок, що наведений, демонструє передусім безвідповідальне ставлення до здоров'я самого пацієнта, який, маючи протягом 5 місяців такі симптоми, як слабкість, зниження апетиту, втрата ваги тіла та туберкульоз в анамнезі, своєчасно не звернувся до лікаря на дообстеження.

**Висновки.** У пацієнта, який раніше мав туберкульоз легень, насамперед необхідно підтвердити чи виключити реактивацію туберкульозного процесу. Початкові клінічні прояви гострої мієлоїдної лейкемії: немотивована слабкість протягом кількох місяців, задуха, що посилюється під час фізичного навантаження, анемія, лейкопенія, нейтропенія, прискорена ШОЕ.

Першочерговими методами діагностики гострої мієлоїдної лейкемії є загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою; біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів еритропоєтину, феритину та вітаміну В12; стеральна пункція з дослідженням пунктату кісткового мозку (мієлограма); цитохімічне дослідження кісткового мозку (мієлопероксидаза); імунофенотипування кісткового мозку (експресія мієлоїдних антигенів).

## Клинические проявления и диагностика острой миелоидной лейкемии у пациента с перенесенным ранее туберкулезом легких (клинический случай)

Е. Н. Разнатовская, А. С. Шальмин, С. Б. Нореико

**Цель работы** – ознакомление специалистов-практиков с начальными клиническими проявлениями развития острой миелоидной лейкемии и ее диагностикой у пациента, который в прошлом перенес туберкулез легких.

**Материалы и методы.** Описан клинический случай собственного наблюдения развития клинических проявлений острой миелоидной лейкемии и ее диагностики у пациента, который в прошлом перенес туберкулез легких. Наблюдение за пациентом и диагностика острой миелоидной лейкемии проведены в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер».

**Результаты.** У пациента, результаты обследования и лечения которого описаны в работе, в анамнезе был туберкулез, больной получил антимикобактериальное лечение. Среди противотуберкулезных препаратов – изониазид и рифампицин, которые, возможно, способствовали нарушению механизмов гемопоэза. Вероятно, именно стрессовая ситуация стала толчком для развития острой миелоидной лейкемии на фоне уже нарушенных механизмов гемопоэза. В представленном случае начальными клиническими проявлениями стали слабость, снижение аппетита и потеря веса. Первоочередные методы диагностики острой миелоидной лейкемии: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, стерильная пункция с исследованием пунктата костного мозга.

Представленный клинический случай демонстрирует прежде всего безответственное отношение к здоровью самого пациента, который, имея в течение 5 месяцев такие симптомы, как слабость, снижение аппетита, потеря веса и туберкулез в анамнезе, своевременно не обратился к врачу на дообследование.

**Выводы.** У пациента, который в прошлом перенес туберкулез легких, в первую очередь необходимо подтвердить или исключить реактивацию туберкулезного процесса. Начальные клинические проявления острой миелоидной лейкемии: немотивированная слабость в течение нескольких месяцев, нарастающая одышка при физической нагрузке; анемия, лейкопения, нейтропения, ускоренная СОЭ. Первоочередные методы диагностики острой миелоидной лейкемии: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; биохимический анализ крови с определением уровней эритропоэтина, ферритина и витамина В12; стерильная пункция с исследованием пунктата костного мозга (миелограмма) цитохимические исследования костного мозга (миелопероксидаза), иммунофенотипирование костного мозга (экспрессия миелоидных антигенов).

### Ключевые слова:

туберкулез  
легких, острый  
миелоидный  
лейкоз.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 5(122).  
С. 732-736

Tuberculosis is a chronic infectious disease in which changes in the immune system are determined by both a result of the disease itself and adverse effects of antimycobacterial therapy [1].

Acute myeloid leukemia is a malignant heterogeneous tumor disease of the blood system characterized by a clonal expansion of myeloblasts in the bone marrow, peripheral blood and other organs and tissues [2].

Myeloid leukemia, both acute and chronic, is a risk factor for developing an opportunistic disease – active tuberculosis [3,4]. A combined course of both diseases in active phase raises a number of treatment challenges. Above all, it is therapy-related toxicities resulting in poor adherence to treatment among patients. Besides, active tuberculosis increases mortality rate in patients with myeloid leukemia.

It is now known that specific tuberculous intoxication, decrease in systemic and antituberculosis immune response [5], antituberculosis drug treatment [6] contribute to abnormalities in the mechanisms of hematopoiesis and the development of leukemia in patients with pulmonary tuberculosis. Thus, side effects of some antimycobacterial drugs (isoniazid, rifampicin) manifest themselves mainly in all the contrary way, as leukopenia and agranulocytosis [1].

Thomas M. and AlGherbawe M. [7] reported a case of acute myeloid leukemia in a man who was started on treatment that included isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol for active pulmonary tuberculosis. The main symptoms of diagnostic suspicion of acute myeloid leukemia in the patient were severe neutropenia with monocytosis accompanied by severe intoxication, the manifestations of which were identical for both diseases. Bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of acute myeloid leukemia. Jain A.

et al. [3] also emphasized the significance of febrile neutropenia as a diagnostic criterion for acute myeloid leukemia in patients with active tuberculosis.

The literature describes cases of active tuberculosis presenting concomitantly with acute myeloid leukemia. However, there are no data on the development of acute myeloid leukemia after suffering pulmonary tuberculosis.

### Aim

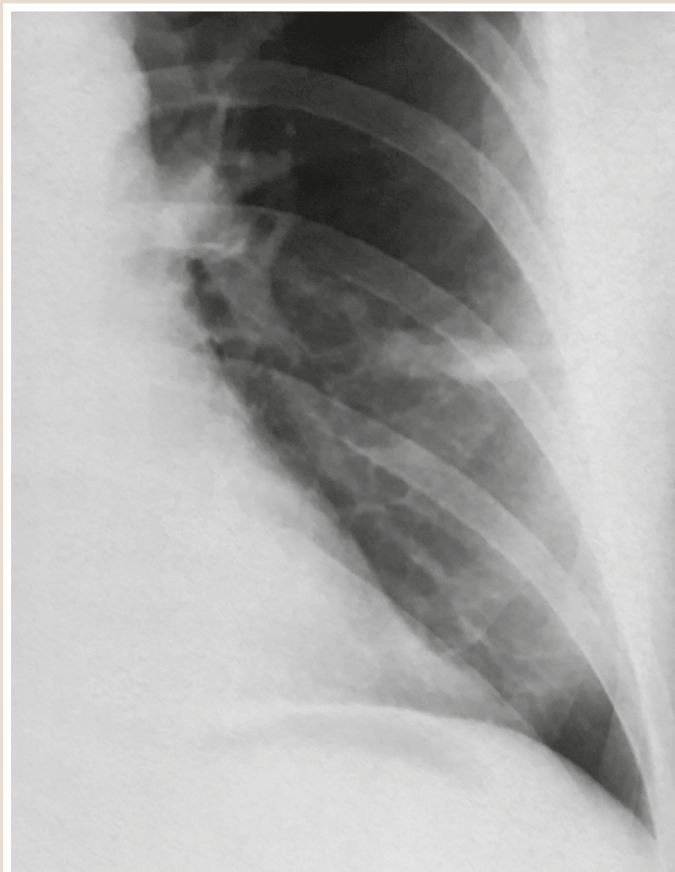
To familiarize practitioners with the initial clinical manifestations of acute myeloid leukemia and its diagnosis in a patient with a past medical history of pulmonary tuberculosis.

### Materials and methods

The article presents a clinical case of acute myeloid leukemia clinical manifestations based on our own clinical experience and its diagnosis in the patient with previous pulmonary tuberculosis. The patient was followed-up and diagnosed with acute myeloid leukemia in the Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary” (ZRTBCD).

### Clinical case presentation

A 42-year-old male received treatment for disseminated pulmonary tuberculosis 4 years ago. The treatment regimen included first-line anti-tuberculosis drugs: isoniazid (180 doses), rifampicin (180 doses), ethambutol (60 doses), pyrazinamide (60 doses), and streptomycin (60 doses) since tuberculosis was drug-sensitive. He successfully completed the treatment with residual changes after tuberculosis.



**Fig. 1.** Chest radiograph: an area of reduced pneumatization with a homogeneous structure and insufficiently clear contours in the upper lobe of the left lung at the base of the 4th segment.

A progressive deterioration of his general condition was evident 5 months before the present disease as unprovoked weakness, loss of appetite, and weight loss. However, he paid no attention associating it with a stressful situation – matrimonial difficulties.

One week prior to hospital admission, he developed mild exertional dyspnea and skin pallor in addition to the above-mentioned changes in his general condition.

Taking into account the past medical history of pulmonary tuberculosis, a chest X-ray was performed (*Fig. 1*) revealing abnormalities.

A fibrobronchoscopy (FBS) was performed showing left-sided mucosal infiltration of the B6 without stenosis, metatuberculous changes of the bronchial mucosa due to intrathoracic lymph nodes involvement.

Mycobacterium tuberculosis (MBT) was not detected by bacterioscopic or molecular genetic methods in a bronchial aspirate.

A tumor marker test (serum carcino-embryonic antigen) was negative.

However, taking into account the anamnesis, radiological and FBS findings, the patient was admitted to the ZRT-BCD in order to rule out or confirm tuberculosis recurrence.

An admission clinical blood analysis (CBA) revealed the following changes: hemoglobin (Hb) – 45 g/l (normal range 130–160 g/l), erythrocytes –  $2.03 \times 10^{12}/l$  (normal range  $4.0\text{--}5.0 \times 10^{12}/l$ ), leukocytes –  $2.6 \times 10^9/l$  (normal

range  $4.0\text{--}9.0 \times 10^9/l$ ), platelets – 192 g/l, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 56 mm/h (normal range 1–10 mm/h), banded (b) – 6 %, segmented (s) – 8 %, lymphocytes (l) – 78 %, monocytes (m) – 8 %.

Blood transfusion therapy was initiated concurrently with antimycobacterial therapy and detoxification given the result of CBA.

Enlarged peripheral lymph nodes were not present. However, an abdominal ultrasound revealed right-sided mediastinal and retroperitoneal lymphadenopathy.

Fibrogastroduodenoscopy was performed showing no pathological changes.

Electrocardiogram (ECG) revealed normal voltage and sinus rhythm with a heart rate (HR) at 84 bpm.

Plasma D-dimer level was 1163 ng/ml (normal range 0–500 ng/ml).

After 5 days of intensive therapy, the CBA showed the following changes: hemoglobin (Hb) – 86.5 g/l, erythrocytes –  $2.86 \times 10^{12}/l$ , leukocytes –  $1.7 \times 10^9/l$ , platelets – 198 g/l, ESR – 63 mm/h, metamyelocytes – 1 %, b – 6 %, s – 20 %, l – 73 %, m – 3 %, anisocytosis, poikilocytosis. Liver function tests were within normal ranges. A serum HIV antibody test was negative.

The patient was consulted by a professor oncologist who concluded an absence of radiological features of lung cancer. Leukemic infiltration and recurrence of the tuberculous process were considered to be the most likely causes of changes in the lungs. Hence, it was recommended that a bone marrow biopsy and a hematologist consultation be done to rule out acute leukemia.

The next day, during a consultation with a hematologist, a sternal bone marrow puncture was performed and further biochemical blood testing was scheduled.

Thus, the blood biochemical analysis revealed: erythropoietin – 2041.0 mIU/ml (normal range 4.3 – 29.0 mIU/ml), ferritin – 774.6 ng/l (normal range 30.0–400.0 ng/l), vitamin B12 – 1302 pmol/l (normal range 145.0–569.0 pmol/l), folic acid – 5.84 nmol/l (normal range 10.4–42.4 nmol/l), iron – 17.4  $\mu\text{mol/l}$  (normal range 12.5–32.2  $\mu\text{mol/l}$ )

A cytochemical examination of the bone marrow for myeloperoxidase revealed a positive result of the granulocytic lineage – positive in 12 % of blast cells.

The result of bone marrow aspirate (myelogram): the bone marrow aspirate was hypercellular due to blast cell infiltration. A cellular composition was polymorphic and represented by all hematopoietic lineages. The granulocyte lineage dysplasia (granulation of cytoplasm) reflected differentiation block. Erythropoiesis was characterized by signs of dyserythropoiesis (megaloblastoid nuclei). Single megakaryocytes with a moderate degree of platelet release were observed. There were medium-sized blast cells, granular and with fine azurophilic granules. Dysgranulocytopenia was found in 98 % of granulocytes, dyserythropoiesis – in 31 % of erythrocytes. The findings were that this morphological picture of bone marrow aspirate most likely corresponded to acute myeloid leukemia with changes related to myelodysplasia. Immunophenotyping and molecular genetic analysis were recommended to assess clonality of the process.

Recurrent tuberculosis was ruled out. The patient was transferred to the hematology department for further examination and treatment of acute myeloid leukemia.



Immunophenotyping of hemoblastoses in a bone marrow aspirate smear (CD3/CD16 + CD56/CD45/CD19, CD7, CD14PE, AntiHLA-DR/CD34, CD117, CD33) was performed in the hematology department. Acute leukemia panel. Light parameters FSC/SSC scatter and CD45 expression and granularity (CD45/SSC) revealed the following distribution of immunophenotypically different bone marrow cells populations:

– R1 Gate (Fig. 2) – mature lymphocytes isolated as low granularity cells expressing CD45 (IFI – 786.97 r. u.) amounting to 7.39 %. CD16/CD56 – 12.31 %, CD19 – 18.67 %, CD3 – 63.3 %. Lymphocytes were represented by T-, B- and NK-cells with a predominance of T-lymphocytes.

– R3 Gate (Fig. 3) – cells of the granulocytic lineage, isolated as cells of high granularity, amounting to 45.61 %: CD16/CD56 – 63.73 %, CD19 – 1.82 %, CD3 – 7.81 %, CD33+/HLADR – -11.48 %, CD33 + /HLADR + -87.58 %, CD33-/HLADR + -0.25 %, CD14 – 21.99 %, CD7 – 36.19 %, CD117 – 27.53 %, CD34 – 9.15 %, CD10 – 3.21 %, CD5 – 4.55 %.

Monocytes by expression of CD14 accounted for 10.08 % of all nucleated white cells of the bone marrow aspirate. Granulocytes mainly comprised young forms of CD33+/HLADR+. A feature of granulocytes in the patient was hypogranularity (low SSC) indicating dysgranulocytopenia.

– R2 Gate (Fig. 3) – blast cells isolated as medium sized cells of low granularity (according to FSC/SSC characteristics) with lower level of CD45 (IFI – 235.57 r. u.), accounted for 30.3 % of all white cells of the bone marrow aspirate: CD16/CD56 – 69.08 %, CD19 – 1.75 %, CD3 – 7.43 %, CD33+/HLADR – -1.43 %, CD33+/HLADR+ -83.8 %, CD33-/HLADR + -3.62 %, CD14 – 4.77 %, CD7 – 58.9 %, CD117 – 82.27 %, CD34 – 65.7 %, CD10 – 1.42 %, CD5 – 10.04 %.

Blast cells were both B-lineage (CD19, CD10) and T-lineage (CD3, CD5) negative as well as for monocytic differentiation marker (CD14). Blasts mostly showed a homogenous expression of lineage myeloid marker CD33 (high) and HLADR (high). To determine the stage of myeloid maturation, the expression of CD34 and CD117 as markers of progenitor cells was analyzed. Blast cells mainly homogeneously expressed CD117 (high) and CD34 (low) and were characterized by aberrant expression of lymphoid markers CD7 and CD16/56.

It was concluded that the presented changes corresponded to intermediate degree of leukemia cell differentiation.

## Discussion

The patient presented in this study was diagnosed with pulmonary tuberculosis and received antimycobacterial treatment including isoniazid and rifampicin, which may have initially contributed to the hematopoietic mechanisms impairment. Perhaps the stressful situation (he took matrimonial difficulties hard) triggered the development of acute myeloid leukemia due to underlying impaired mechanisms of hematopoiesis that had occurred.

In contrast to the clinical manifestations of acute myeloid leukemia, which develops in active pulmonary tuberculosis (severe intoxication syndrome) [7], in this case, the initial clinical manifestations were weakness, loss of appetite and weight loss.

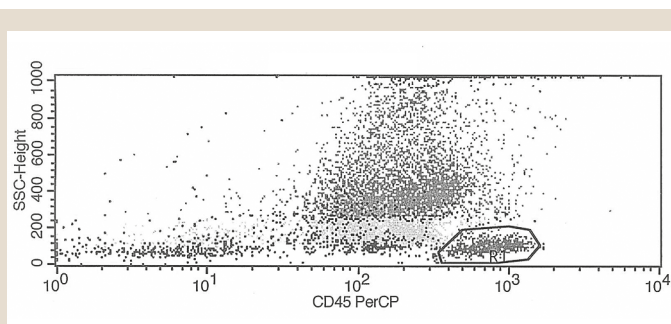


Fig. 2. R1 Gate.

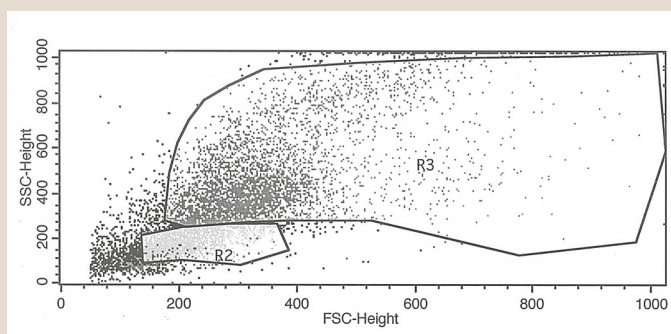


Fig. 3. R2 Gate, R3 Gate.

CBA with leukogram and the bone marrow biopsy with aspirate examination, which are emphasized by other authors [3–5,7], became priority methods in diagnosing acute myeloid leukemia.

The clinical case presented primarily demonstrates patient's irresponsibility for their own health, who having symptoms such as weakness, loss of appetite, and weight loss for 5 months as well as past medical history of tuberculosis, did not seek medical advice timely.

## Conclusions

In a patient with a past medical history of pulmonary tuberculosis:

1. First of all, to confirm or rule out reactivation tuberculosis.
2. The initial clinical manifestations of acute myeloid leukemia are unprovoked weakness for several months; increasing exertional dyspnea; anemia, leukopenia, neutropenia, ESR acceleration.
3. The primary methods to diagnose acute myeloid leukemia are clinical blood test with leukogram; biochemical blood tests to determine the levels of erythropoietin, ferritin and vitamin B12; bone marrow biopsy with aspirate examination (myelogram); cytochemical examination of bone marrow (myeloperoxidase); bone marrow immunophenotyping (expression of myeloid-associated antigens).

**Prospects for further research.** Further study of rare and complicated cases of tuberculosis combined with other diseases.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.06.2020

## Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Noreiko S. B., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3139-5968](https://orcid.org/0000-0003-3139-5968)

## Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фізіатрії та пульмонології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## Сведения об авторах:

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шальмин А. С., д-р мед. наук, профессор каф. физиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Норейко С. Б., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. физиатрии и пульмонологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

## References

- [1] Petrenko, V. I., Raznatovskaja, E. N., & Radysh, A. V. (2014). *Pobochnye reaktsii protivotuberkuleznykh preparatov [Adverse Reactions of TB Medicines]*. ООО «VIT-A-POL», ChP «INPOL LTM». [in Russian].
- [2] Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- [3] Liu, C. J., Hong, Y. C., Teng, C. J., Hung, M. H., Hu, Y. W., Ku, F. C., Chen, Y. T., Chien, S. H., Yeh, C. M., Chen, T. J., Chiou, T. J., Gau, J. P., & Tzeng, C. H. (2015). Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a nationwide population-based study in Taiwan. *International Journal of Cancer*, 136(8), 1881-1887. <https://doi.org/10.1002/ijc.29201>
- [4] Jain, A., Prakash, G., Singh, C., Lad, D., Khadwal, A., Suri, V., Malhotra, P., Kumari, S., Varma, N., & Varma, S. (2018). Analysis of Clinical Profile and Outcome of Tuberculosis in Patients with Acute Leukemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(3), 430-442. <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0875-z>
- [5] Karachunskii, A. I., & Yuldasheva, I. E. (2001). Tuberkulez u bol'nykh leukozom [Tuberculosis in patients with leukemia]. *Problemy tuberkuleza*, (8), 57-60. [in Russian].
- [6] Nagayama, N., Shishido, Y., Masuda, K., Baba, M., Tamura, A., Nagai, H., Akagawa, S., Kawabe, Y., Machida, K., Kurashima, A., Komatsu, H., & Yotsumoto, H. (2004). Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku*, 79(5), 341-348. <https://doi.org/10.11400/kekaku1923.79.341>
- [7] Thomas, M., & AlGherbawe, M. (2014). Acute Myeloid Leukemia Presenting with Pulmonary Tuberculosis. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2014, Article 865909. <https://doi.org/10.1155/2014/865909>