

# Діагностична та прогностична цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

О. А. Козьолкін<sup>id</sup> A,F, А. А. Кузнєцов<sup>id</sup> \*A-E

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

## Ключові слова:

внутрішньо-мозковий крововилив, гепсидин, прогноз.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 168-174

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

**Мета роботи** – визначити діагностичну та прогностичну цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК).

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне, когортне дослідження 88 пацієнтів у гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою коми Full Outline of Unresponsiveness, шкалою Глазго та шкали інсульту Національного інституту здоров'я США. За даними комп'ютерної томографії головного мозку визначали об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК), об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) і загальний об'єм інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ). Лабораторні зразки крові брали протягом 24 годин після госпіталізації. Визначали вміст гепсидину, сироваткову концентрацію заліза та загальну залізо зв'язувальну здатність сироватки, розраховували коефіцієнт сатурації трансферину. Кінцеві точки – раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливі варіанти завершення гострого періоду ССВМК (летальний кінець, значення 4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання). Статистичне опрацювання результатів, що одержали, передбачало кореляційний аналіз, логістичний регресійний аналіз і ROC-аналіз.

**Результати.** Встановили, що сироваткова концентрація гепсидину у хворих на ССВМК корелює з ОВМК ( $R = 0,44, p < 0,01$ ), ОВВШК ( $R = 0,45, p < 0,01$ ) і ЗОІКГ ( $R = 0,57, p < 0,01$ ). Вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів з ОВМК  $>30$  мл перевищує значення відповідного показника у хворих з ОВМК  $\leq 30$  мл на 69,0 % ( $p < 0,0001$ ). Пацієнти з несприятливими варіантами перебігу та завершення гострого періоду ССВМК уже в першу добу після госпіталізації вірогідно відрізняються вищими рівнями сироваткової концентрації гепсидину ( $p < 0,0001$ ). За даними множинного логістичного регресійного аналізу побудували високочутливі та високоспецифічні мультипредикторні моделі, що враховують концентрацію гепсидину в сироватці разом із клініко-нейровізуалізаційними показниками та дають можливість прогнозувати летальний і несприятливий функціональний наслідок гострого періоду захворювання ( $AUC = 0,93, p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Вміст гепсидину в сироватці крові хворих на ССВМК асоційований із тяжкістю ураження церебральних структур. Інтеграція показника сироваткової концентрації гепсидину з клініко-нейровізуалізаційними даними у структурі мультипредикторних логістичних регресійних моделей дає змогу визначити вітальний і функціональний прогноз наслідку гострого періоду ССВМК із точністю  $>85$  %.

## Key words:

cerebral hemorrhage, hepcidin, prognosis.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (2), 168-174

## Diagnostic and prognostic value of serum hepcidin concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

O. A. Koziołkin, A. A. Kuznietsov

**The aim** of the study was to evaluate the diagnostic and prognostic value of serum hepcidin concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH).

**Materials and methods.** Prospective cohort study of 88 patients with acute SSICH receiving the conservative therapy was conducted. Level of neurological deficit was evaluated using the Full Outline of UnResponsiveness Scale, the Glasgow Coma Scale and the National Institute of Health Stroke Scale. Computed tomography was performed to detect an intracerebral hemorrhage volume (ICHV), secondary intraventricular hemorrhage volume (SIVHV) and total volume of intracranial hemorrhage (TVICH). Laboratory blood samples were taken within 24 hours of hospitalization. Hepcidin levels, serum iron concentrations and total iron-binding capacity were determined, followed by calculations of transferrin saturation coefficient. Early neurological deterioration (END) and unfavorable variants of the acute period of SSICH (lethal outcome, modified Rankin score 4-5 on the 21st day of the disease) were considered as endpoints. Statistical processing of the obtained results included a correlation analysis, logistic regression analysis and ROC-analysis.

**Results.** It was identified, that serum hepcidin level in the patients with SSICH was correlated with ICHV ( $R = 0.44, P < 0.01$ ), SIVHV ( $R = 0.45, P < 0.01$ ) and TVICH ( $R = 0.57, P < 0.01$ ). Hepcidin serum concentrations in the patients with ICHV  $>30$  ml exceeded the value of those in cases of ICHV  $\leq 30$  ml by 69.0 % ( $P < 0.0001$ ). Serum levels of hepcidin were significantly higher in the patients with an unfavorable course and outcome of the disease in the acute period on the 1st day of admission ( $P < 0.0001$ ). Informative multipredictor models were developed via multiple logistic regression analysis, which include hepcidin values coupled with clinical and neurovisualization findings and are predictive of lethal and unfavorable acute period functional outcomes ( $AUC = 0,93, P < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The level of serum hepcidin in patients with acute SSICH is associated with the severity of cerebral lesions. The integration of serum hepcidin concentration with clinical and neuroimaging findings in the structure of multipredictor logistic regression models allows to determine the vital and functional prognosis of the acute period of SSICH with an accuracy of  $>85$  %.

## Діагностичне і прогностичне значення сывороточної концентрації гепсидина у пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизливання

А. А. Козёлкин, А. А. Кузнецов

**Цель работы** – определить диагностическую и прогностическую ценность сывороточной концентрации гепсидина у пациентов в остром периоде спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизливания (ССВМК).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное, когортное исследование 88 пациентов в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Уровень неврологического дефицита оценивали по шкале комы Full Outline of Unresponsiveness, шкале комы Глазго и шкалы инсульта Национального Института здоровья США. По данным компьютерной томографии головного мозга определили объем внутримозгового кровоизливания (ОВМК), объем вторичного внутримозгового кровоизливания (ОВВЖК) и общий объем интракраниальной геморагии (ООИКГ). Лабораторные образцы крови забирали в течение 24 часов после госпитализации. Определяли содержание гепсидина, сывороточную концентрацию железа и общую железосвязывающую способность сыворотки, рассчитывали коэффициент сатурации трансферрина. Конечные точки – раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятные варианты исхода острого периода ССВМК (летальный исход, значение 4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания). Статистическая обработка полученных результатов включала корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

**Результаты.** Установлено, что концентрация гепсидина в сыворотке крови у больных ССВМК коррелирует с ОВМК ( $R = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), ОВВЖК ( $R = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) и ООИКГ ( $R = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ). Содержание гепсидина в сыворотке крови пациентов с ОВМК  $>30$  мл превышает значение соответствующего показателя у больных с ОВМК  $\leq 30$  мл 69,0 % ( $p < 0,0001$ ). Пациенты с неблагоприятными вариантами течения и исхода острого периода ССВМК в первые сутки после госпитализации достоверно отличаются более высокими уровнями сывороточной концентрации гепсидина ( $p < 0,0001$ ). По результатам множественного логистического регрессионного анализа построены высокочувствительные и высокоспецифичные мультипредикторные модели, которые учитывают содержание гепсидина в сыворотке вместе с клинико-нейровизуализационными данными и позволяют прогнозировать летальный и неблагоприятный функциональный исходы острого периода заболевания ( $AUC = 0,93$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Содержание гепсидина в сыворотке крови больных ССВМК ассоциировано с тяжестью поражения церебральных структур. Интеграция показателя сывороточной концентрации гепсидина с клинико-нейровизуализационными данными в структуре мультипредикторных логистических регрессионных моделей позволяет определять витальный и функциональный прогноз исхода острого периода ССВМК с точностью  $>85$  %.

**Ключевые слова:**  
внутричерепное кровоизлияние, гепсидин, прогноз.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 168-174

Незважаючи на те, що питома вага внутрішньомозгового крововиливу (ВМК) у структурі всіх інсультів не перевищує 20 %, він є найбільш руйнівним та інвалідизувальним типом інсульту, який уражає понад 1 млн людей щорічно. Провідним і найбільш значущим етіологічним фактором спонтанного внутрішньомозгового крововиливу є неконтрольована артеріальна гіпертензія [1]. Захворюваність на ВМК збільшується з віком, але в останні роки зафіксовано стійку тенденцію до збільшення поширеності спонтанного ВМК і серед людей молодого віку (до 50 років) [2].

Провідна детермінанта вибору лікувальної тактики в пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозговим крововиливом (ССВМК) – індивідуальний прогноз, і якомога рання детекція критично високого ризику летального наслідку є підґрунтям для своєчасного визначення оперативного лікування як оптимальної стратегії надання допомоги [3].

Верифікація індивідуального прогнозу перебігу та наслідку гострого періоду ССВМК ґрунтується передусім на даних нейровізуалізації, що дають змогу визначити локалізацію та об'єм внутрішньомозгової геморагії, наявність і вираженість дислокації серединних структур, наявність прориву крові у шлуночкову систему мозку та об'єм вторинної внутрішньошлуночкової геморагії [4]. Але внутрішньомозкова гематома має не тільки прямий (механічний, деструктивний) вплив на церебральні структури, але й ініціює потужний каскад механізмів вторинного ушкодження нервової тканини, і важливу роль у цьому каскаді відіграє гемін, який реалізує залізоопосередковану нейротоксичність, а отже детермінує

зміни регуляції гомеостазу заліза [5–7]. Центральним регулятором гомеостазу заліза в організмі людини є гепсидин [8]. У численних експериментальних дослідженнях верифіковано провідні мішені, плейотропний спектр і механізми реалізації ефектів гепсидину в умовах гострої церебральної геморагії [9–11], а визначенню діагностичної інформативності та прогностичного потенціалу сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів із внутрішньомозговим крововиливом достатню увагу не приділяли. У доступній фаховій літературі не виявили робіт, присвячених вивченню вмісту гепсидину в сироватці крові пацієнтів із ССВМК залежно від тяжкості ураження церебральних структур, а також у зіставленні з перебігом і наслідком гострого періоду захворювання, зокрема в аспекті диференційованої верифікації короткострокового вітального та функціонального прогнозу в названого контингенту хворих.

### Мета роботи

Визначити діагностичну та прогностичну цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозгового крововиливу.

### Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу КНП «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради виконали проспективне, когортне, порівняльне дослідження з залу-

ченням 88 пацієнтів (47 чоловіків і 41 жінка, середній вік –  $65,6 \pm 1,1$  року) з гіпертензивним ССВМК, що розвинувся вперше. Діагноз встановлювали за даними комплексного клініко-нейровізуалізаційного дослідження в термін до 24 годин від дебюту захворювання. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Рівень неврологічного дефіциту визначали під час надходження у стаціонар і в динаміці перебігу гострого періоду захворювання за допомогою шкали коми Full Outline of Unresponsiveness (FOUR), шкали коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS) та шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale). За даними комп'ютерно-томографічного дослідження головного мозку, що виконали з використанням апаратів Siemens Somatom Spirit (ФРН) або Toshiba Asteion (Японія), визначали локалізацію, лінійні розміри внутрішньомозкового крововиливу, вираженість латеральної дислокації (ЛД) серединних структур мозку (за середнім зсувом прозорої перетинки та епіфіза), наявність прориву крові у шлуночкову систему мозку. Об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїда. Об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) визначали за експоненційною формулою, ґрунтуючись на значенні сумарного бала за шкалою Intraventricular Hemorrhage (IVH) [4]. Як загальний об'єм інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ) розраховували суму ОВМК та ОВВШК.

Усіх пацієнтів проконсультував нейрохірург. Як оптимальну лікувальну тактику рекомендували консервативну терапію згідно з Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із мозковим геморагічним інсультом, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17.04.2014 р. [12].

Із дослідження виключали пацієнтів, які відповідали таким критеріям: мозковий інсульт в анамнезі, внутрішньомозковий крововилив, що зумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку, прийманням антикоагулянтів, наявність підтвердженої аневризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин, анемія будь-якого ґенезу (в анамнезі та/чи на момент госпіталізації), латентний дефіцит заліза, соматична патологія у стадії декомпенсації, наявність захворювань запального ґенезу під час госпіталізації, злоякісні новоутворення, наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга.

Вміст гепсидину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Лабораторні зразки крові брали натще протягом 24 годин після госпіталізації. Кількісні дослідження гепсидину виконали, використовуючи набір реактивів «Human Нерс (Нерсидин) ELISA Kit» (catalog No: E-EL-H0077, «Elabsience», USA) на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (USA) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету. Для верифікації латентного дефіциту заліза у структурі оцінювання критеріїв виключення з дослідження в усіх пацієнтів визначали сироватковий рівень заліза та загальну залізозв'язувальну здатність сироватки. Ці дослідження виконали на біохімічному автоматичному аналізаторі Accent 200 (Cormay, Польща). З дослідження

виключали пацієнтів із коефіцієнтом сатурації трансферину  $< 15$  %.

Кінцеві точки: 1) раннє клініко-нейрологічне погіршення (комбінована кінцева точка – настання протягом 48 годин від часу госпіталізації хоча б однієї події: зниження сумарного бала за шкалою коми FOUR  $\geq 2$ ; зниження сумарного бала за NIHSS  $\geq 4$ ; летальний кінець); 2) летальний наслідок протягом 21 доби від дебюту захворювання; 3) 4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS) на 21 добу захворювання (несприятливий функціональний наслідок гострого періоду ССВМК).

Статистичне опрацювання результатів здійснили з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc (version 18.2.1). За результатами оцінювання розподілу показників (за допомогою критерію Шапіро–Вілкі) обрали вигляд описової статистики (медіана та міжквартильний інтервал) та інструмент дослідження нульових гіпотез щодо відсутності міжгрупових відмінностей кількісних показників (критерій Манна–Вітні). Використали кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз із визначенням показників чутливості (sensitivity – Se) та специфічності (specificity – Sp) прогностичних критеріїв. Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## Результати

Клініко-нейровізуалізаційна характеристика загальної когорти пацієнтів у 1 добу захворювання: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR – 15 (14; 16), значення сумарного бала за GCS – 13 (12; 15), значення сумарного бала за NIHSS – 14 (10; 17), ОВМК – 12,3 (5,7; 24,7) мл, вираженість ЛД серединних структур мозку – 2,0 (0,0; 4,0) мм, значення сумарного бала за шкалою IVH – 9 (0; 14), ОВВШК – 6,0 (0,0; 16,4) мл, ЗОІКГ – 21,6 (10,5; 46,9) мл. Концентрація гепсидину в сироватці крові становила 5,0 (4,5; 7,2) нг/мл, заліза – 15,5 (9,8; 22,4) мкмоль/л, загальна залізозв'язувальна здатність сироватки – 38,9 (33,6; 43,4) мкмоль/л.

Здійснили аналіз сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів зі ССВМК залежно від тяжкості ураження церебральних структур, зафіксовані міжгрупові відмінності: рівень сироваткової концентрації гепсидину у групі пацієнтів з ОВМК  $> 30$  мл ( $n = 20$ ) був вищим на 69,0 % (7,96 (5,74; 8,75) нг/мл проти 4,71 (4,51; 5,56) нг/мл у групі пацієнтів з ОВМК  $\leq 30$  мл,  $p < 0,0001$ ), у хворих з ОВВШК  $> 15$  мл ( $n = 23$ ) – вищим на 58,3 % (7,41 (5,29; 8,62) нг/мл проти 4,68 (4,49; 5,58) нг/мл у хворих з ОВВШК  $\leq 15$  мл,  $p < 0,0001$ ), у групі пацієнтів із ЗОІКГ  $> 40$  мл ( $n = 25$ ) – вищим на 60,4 % (7,41 (5,56; 8,66) нг/мл проти 4,62 (4,47; 5,33) нг/мл у хворих із ЗОІКГ  $\leq 40$  мл,  $p < 0,0001$ ). У результаті кореляційного аналізу встановили: вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів зі ССВМК асоційований з ОВМК ( $R = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), ОВВШК ( $R = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) і ЗОІКГ ( $R = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ).

Під час наступного етапу дослідження здійснили оцінювання прогностичної цінності сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді ССВМК.

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації зареєстрували у 18 (23,1 %) пацієнтів. Результати порівняльного аналізу клініко-нейровізуалізаційних показників і вмісту гепсидину в сироватці крові щодо перебігу ССВМК протягом 48 годин із часу госпіталізації наведені в *таблиці 1*.

За даними, що наведені, пацієнти з РКНП у 1 добу захворювання вірогідно відрізнялися за такими показниками: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, ОБВШК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ. Медіана вмісту гепсидину в сироватці крові у групі пацієнтів із РКНП була вищою на 61,6 % порівняно з хворими без РКНП ( $p = 0,0001$ ). За результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу, всі наведені показники асоційовані з ризиком РКНП. Але за результатами множинного логістичного регресійного аналізу, взаємозв'язок із кумулятивною кінцевою точкою зберігали тільки вираженість ЛД та ОБВШК, а вміст гепсидину в сироватці крові не включено до складу мультипредикторної логістичної регресійної моделі (*табл. 2*).

Летальний кінець зареєстрували у 13 (14,5 %) випадках. Пацієнти, в яких ССВМК мав летальний наслідок, у 1 добу захворювання вірогідно відрізнялися за показниками: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, значення сумарного бала за NIHSS, ОБВШК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ, сироваткова концентрація гепсидину (*табл. 3*).

Медіана сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів, у яких ССВМК мав летальний наслідок, була вищою на 68,6 % порівняно з групою хворих, які вижили ( $p = 0,0001$ ). Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу показали, що всі показники асоційовані з ризиком летального кінця. За даними множинного логістичного регресійного аналізу, вміст гепсидину в сироватці крові зберігає взаємозв'язок із летальним наслідком разом із такими показниками, як значення сумарного бала за шкалою коми FOUR та ОБВШК (*табл. 4*).

Для верифікації вітального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК параметри інтегрували в мультипредикторну математичну модель – рівняння бінарної логістичної регресії, що має такий вигляд:

$$\beta_1 = 2,73 - 0,67 \times \text{Pred1} + 0,07 \times \text{Pred2} + 0,56 \times \text{Pred3},$$

де 2,73 – вільний член рівняння ( $\beta_0$ );

Pred1 – значення сумарного бала за шкалою коми FOUR;

Pred2 – об'єм вторинного інтравентрикулярного крововиливу (мл);

Pred3 – сироваткова концентрація гепсидину (нг/мл).

У результаті ROC-аналізу визначили порогове значення  $\beta_1$  ( $>-2,17$ ), яке є інтегральним предиктором летального наслідку гострого періоду ССВМК ( $Se = 100,0 \%$ ,  $Sp = 78,7 \%$ ). Інформативність і якість розробленої математичної моделі оцінили за показниками:  $AUC \pm SE$  (95 % ДІ) =  $0,93 \pm 0,03$  (0,86–0,98), ( $p < 0,0001$ ), рівень значущості тесту Хосмера–Лемешова –  $p = 0,9832$ , точність прогнозування (питома вага істинно позитивних та істинно негативних результатів) – 88,6 % (*рис. 1*).

**Таблиця 1.** Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні з перебігом ССВМК протягом 48 годин після госпіталізації, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показники, одиниці вимірювання	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації		p
	Наявне (n = 18)	Відсутнє (n = 70)	
Шкала коми FOUR, бал	14 (14; 15)	16 (14; 16)	0,0040
GCS, бал	12 (11; 13)	14 (12; 15)	0,0345
NIHSS, бал	17 (14; 19)	14 (10; 17)	0,0600
ОБМК, мл	45,7 (13,6; 70,8)	11,2 (5,6; 18,5)	0,0005
ЛД, мм	4,5 (2,5; 6,5)	1,5 (0,0; 3,0)	0,0002
ОБВШК, мл	30,0 (11,8; 41,0)	3,3 (0,0; 11,0)	0,0003
ЗОІКГ, мл	73,3 (51,5; 101,2)	15,7 (9,0; 30,2)	<0,0001
Вміст гепсидину в сироватці крові, нг/мл	7,66 (5,69; 8,64)	4,74 (4,50; 5,64)	0,0001

**Таблиця 2.** Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину у визначенні індивідуального ризику клініко-неврологічного погіршення в пацієнтів із ССВМК протягом 48 годин після госпіталізації (результати логістичного регресійного аналізу)

Показники	Уніваріантна логістична регресійна модель		Модель множинної логістичної регресії	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Шкала коми FOUR	0,62 (0,44–0,86)	0,0048		
GCS	0,71 (0,54–0,95)	0,0189		
ОБМК	1,04 (1,02–1,07)	0,0006		
ЛД	1,72 (1,29–2,28)	0,0002	1,66 (1,18–2,33)	0,0033
ОБВШК	1,08 (1,04–1,13)	0,0001	1,07 (1,03–1,11)	0,0009
ЗОІКГ	1,05 (1,03–1,07)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	1,78 (1,31–2,41)	0,0002		

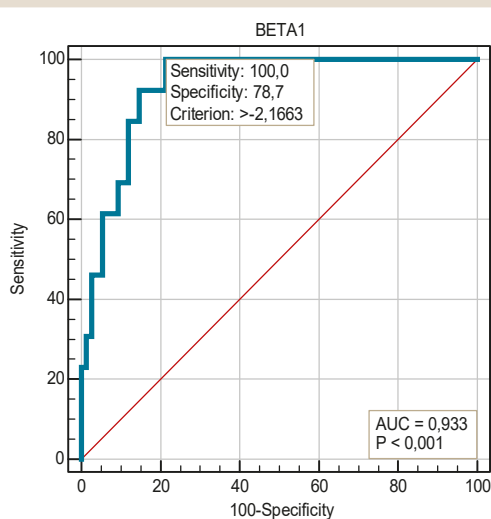
**Таблиця 3.** Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні наслідком гострого періоду ССВМК, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показники, одиниці вимірювання	Наслідок гострого періоду ССВМК		p
	Летальний (n = 13)	Нелетальний (n = 75)	
Шкала коми FOUR, бал	14 (12; 15)	16 (14; 16)	0,0096
GCS, бал	12 (9; 12)	13 (12; 15)	0,0132
NIHSS, бал	17 (17; 20)	14 (10; 17)	0,0024
ОБМК, мл	58,3 (24,0; 72,8)	11,1 (5,4; 18,5)	<0,0001
ЛД, мм	5,0 (4,0; 7,5)	1,5 (0,0; 3,0)	<0,0001
ОБВШК, мл	30,0 (20,1; 44,7)	3,3 (0,0; 11,0)	0,0002
ЗОІКГ, мл	85,0 (58,3; 111,7)	16,0 (9,6; 32,5)	<0,0001
Гепсидин, нг/мл	8,01 (7,18; 8,59)	4,75 (4,52; 5,76)	0,0001

**Таблиця 4.** Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину у визначенні індивідуального ризику летального наслідку гострого періоду ССВМК (результати логістичного регресійного аналізу)

Показники	Уніваріантна логістична регресійна модель		Модель множинної логістичної регресії	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Шкала коми FOUR	0,55 (0,38–0,80)	0,0017	0,51 (0,32–0,81)	0,0048
GCS	0,61 (0,44–0,85)	0,0038		
NIHSS	1,25 (1,06–1,48)	0,0070		
ОБМК	1,06 (1,03–1,09)	0,0001		
ЛД	2,13 (1,45–3,14)	0,0001		
ОБВШК	1,08 (1,04–1,12)	0,0003	1,07 (1,02–1,12)	0,0045
ЗОІКГ	1,06 (1,03–1,09)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	1,81 (1,29–2,56)	0,0006	1,75 (1,10–2,78)	0,0176





**Рис. 1.** ROC-крива поєднаного застосування сумарного бала за шкалою коми FOUR, об'єму вторинного внутрішньочерепного крововиливу та сироваткової концентрації гепсидину протягом 24 годин після госпіталізації у структурі розробленої мультипредикторної математичної моделі для визначення вітального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК.

**Таблиця 5.** Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні з функціональним наслідком гострого періоду ССВМК, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показники, одиниці вимірювання	Функціональний наслідок гострого періоду ССВМК		p
	Несприятливий (n = 35)	Сприятливий (n = 40)	
Шкала коми FOUR, бал	15 (14; 16)	16 (15; 16)	0,0038
GCS, бал	12 (12; 13)	15 (13; 15)	<0,0001
NIHSS, бал	16 (14; 19)	10 (8; 13)	<0,0001
ОВМК, мл	14,4 (8,9; 34,9)	7,6 (4,4; 12,6)	0,0002
ЛД, мм	2,5 (1,5; 4,5)	0,0 (0,0; 1,5)	<0,0001
ОВВШК, мл	11,0 (6,0; 18,3)	0,0 (0,0; 2,9)	<0,0001
ЗОІКГ, мл	30,4 (20,4; 49,5)	10,5 (4,6; 14,7)	<0,0001
Гепсидин, нг/мл	5,56 (4,85; 7,75)	4,55 (4,26; 4,76)	<0,0001

**Таблиця 6.** Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину у визначенні індивідуального ризику несприятливого функціонального наслідку гострого періоду ССВМК (результати логістичного регресійного аналізу)

Показники	Уніваріантна логістична регресійна модель		Модель множинної логістичної регресії	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Шкала коми FOUR	0,53 (0,33–0,86)	0,0103		
GCS	0,50 (0,35–0,72)	0,0002		
NIHSS	1,50 (1,25–1,80)	0,0001	1,15 (1,22–1,98)	0,0004
ОВМК	1,10 (1,04–1,17)	0,0016		
ЛД	1,85 (1,34–2,56)	0,0002		
ОВВШК	1,15 (1,06–1,26)	0,0010	1,16 (1,04–1,29)	0,0061
ЗОІКГ	1,12 (1,12–1,18)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	2,20 (1,37–3,54)	0,0011	1,95 (1,09–3,50)	0,0254

Несприятливий функціональний кінець – значення 4–5 балів за mRS на 21 добу ССВМК – зареєстрували у 35 (39,8 %) пацієнтів. Результати порівняльного аналізу клініко-нейровізуалізаційних показників і вмісту гепсиди-

ну в сироватці крові в зіставленні з функціональним наслідком гострого періоду ССВМК наведені в *таблиці 5*.

Медіана вмісту гепсидину в сироватці крові у групі пацієнтів, в яких ССВМК мав несприятливий функціональний результат, була вищою на 22,2 % порівняно з хворими зі сприятливим функціональним наслідком (p < 0,0001). За результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу, з ризиком несприятливого наслідку ССВМК асоційовані такі показники: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, значення сумарного бала за NIHSS, ОБМК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ, вміст гепсидину в сироватці крові (*табл. 6*).

За даними, що наведені, результати множинного логістичного регресійного аналізу показали взаємозв'язок із функціональним наслідком гострого періоду ССВМК для таких показників: значення сумарного бала за NIHSS, ОБВШК, концентрація гепсидину в сироватці крові. Для верифікації функціонального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК параметри інтегрували в мультипредикторну математичну модель – рівняння бінарної логістичної регресії, що має вигляд:

$$\beta_2 = -10,65 + 0,43 \times \text{Pred1} + 0,15 \times \text{Pred2} + 0,67 \times \text{Pred3},$$

де -10,65 – вільний член рівняння (β<sub>0</sub>);

Pred1 – значення сумарного бала за NIHSS;

Pred2 – обсяг вторинного інтравентрикулярного крововиливу (мл);

Pred3 – сироваткова концентрація гепсидину (нг/мл).

Результати оцінювання інформативності та якості розробленої математичної моделі: AUC±SE (95 % ДІ) = 0,93 ± 0,03 (0,85–0,98) (p < 0,0001), рівень значущості тесту Хосмера–Лемешова – p = 0,9931, точність прогнозування – 85,3 % (*рис. 2*).

На підставі ROC-аналізу визначили порогове значення β<sub>2</sub> (>-0,58), яке є інтегральним предиктором несприятливого функціонального наслідку гострого періоду ССВМК (Se = 85,7 %, Sp = 85,0 %).

## Обговорення

У результаті дослідження виявили прямі зв'язки вмісту гепсидину в сироватці крові хворих на ССВМК із кількісними нейровізуалізаційними показниками (ОВМК, ОБВШК, ЗОІКГ). Сироваткова концентрація гепсидину вірогідно вища в пацієнтів із тяжчим ушкодженням церебральних структур за даними комп'ютерно-томографічного дослідження, на вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів із ССВМК впливали не тільки ОБМК, але і ЗОІКГ, що також враховує ОБВШК. Отже, і пацієнти, в яких зафіксовані несприятливі варіанти перебігу (клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації) та наслідку гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за mRS), уже в першу добу захворювання вірогідно відрізнялися вищою сироватковою концентрацією гепсидину. Результати дослідження збігаються з даними X. Y. Xiong et al. (2015), які встановили: ініціальні сироваткові рівні гепсидину незалежно асоційовані з балом за mRS через 3 місяці від дебюту внутрішньомозкового крововиливу, пацієнти

із вищим вмістом гепсидину в сироватці крові мали гірші наслідки [13].

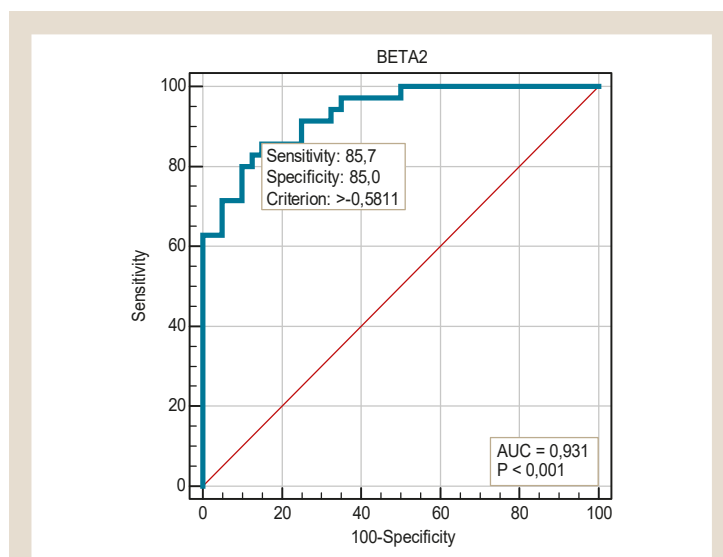
За сучасними уявленнями, одним із провідних індукторів синтезу гепсидину гепатоцитами та його секреції в системний кровообіг є прозапальна активація [8], що також є важливою складовою механізмів вторинного ураження церебральних структур, які ініційовані внутрішньомозковим крововиливом [5], і ступінь деструкції (об'єм крововиливу) безпосередньо впливає на вираженість прозапальної активації [14]. На нашу думку, це, найімовірніше, пояснює прямі кореляційні зв'язки, які виявили між вмістом гепсидину в сироватці крові та кількісними нейровізуалізаційними показниками (ОВМК, ОВВШК, ЗОІКГ) у хворих на ССВМК, а також вищі сироваткові концентрації гепсидину в пацієнтів із тяжчим ушкодженням церебральних структур.

Сучасна концепція поглядів на механізми регуляторного впливу гепсидину на гомеостаз заліза в мозку включає положення щодо дуальної спрямованості цих ефектів. Так, гепсидин призводить до інтерналізації та деградації феропортину на поверхні клітин-експортерів заліза, зокрема на поверхні ендотеліоцитів, які входять до складу гематоенцефалічного бар'єра, що за відсутності прозапальної активації запобігає збільшенню вмісту заліза в мозку, а отже реалізує нейропротекторні ефекти [11]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що попереднє введення гепсидину суттєво знижує вираженість і негативні наслідки залізоопосередкованої нейротоксичності [10, 15]. У разі деструкції гематоенцефалічного бар'єра в умовах гострої церебральної геморагії сироватковий гепсидин суттєво потенціює негативний вплив прозапальної активації на регуляцію метаболізму заліза в мозку, зумовлюючи збільшення накопичення заліза в церебральних структурах, посилюючи залізоопосередковану нейротоксичність [9, 11, 16].

З даними щодо негативних наслідків впливу гепсидину на регуляцію гомеостазу заліза в мозку за наявності прозапальної активації, що індукована гострою церебральною геморагією, узгоджується встановлена за результатами множинного логістичного аналізу наявність сироваткової концентрації гепсидину у спектрі предикторів несприятливих варіантів наслідків гострого періоду ССВМК. Встановили, що визначення вмісту гепсидину в сироватці крові надає цінну діагностичну інформацію щодо верифікації короткострокового вітального та функціонального прогнозу в цих хворих. Розроблено високочутливі мультипредикторні моделі множинної логістичної регресії, що враховують сироваткову концентрацію гепсидину та клініко-нейровізуалізаційні дані та дають можливість визначати індивідуальний ризик несприятливих варіантів наслідків гострого періоду ССВМК із точністю >85 % (AUC = 0,93,  $p < 0,0001$ ).

## Висновки

1. Сироваткова концентрація гепсидину у хворих на ССВМК корелює з об'ємом інтрацеребральної геморагії ( $R = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), об'ємом вторинного внутрішньомозкового крововиливу ( $R = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) та загальним об'ємом інтракраніальної геморагії ( $R = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ).



**Рис. 2.** ROC-крива поєданого застосування сумарного бала за шкалою NIHSS, об'єму вторинного внутрішньомозкового крововиливу та сироваткової концентрації гепсидину протягом 24 годин після госпіталізації у структурі розробленої мультипредикторної математичної моделі для визначення функціонального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК.

2. Вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів з об'ємом ССВМК >30 мл перевищує відповідне значення у хворих з об'ємом інтрацеребральної геморагії  $\leq 30$  мл на 69,0 % ( $p < 0,0001$ ).

3. Інтеграція показника сироваткової концентрації гепсидину з клініко-нейровізуалізаційними даними у структуру мультипредикторних логістичних регресійних моделей дає змогу визначити вітальний і функціональний прогноз наслідку гострого періоду ССВМК із точністю >85 % (AUC = 0,93,  $p < 0,0001$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні діагностичної інформативності інтегрального оцінювання показників метаболізму заліза в пацієнтів у гострому періоді ССВМК.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2020

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0001-9878-5798](https://orcid.org/0000-0001-9878-5798)

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

## Information about authors:

Kozolkin O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kuznetsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Козёлкин 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.








## Список літератури

- [1] Dastur C. K., Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017. Vol. 2. Issue 1. P. 21-29. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000047>
- [2] Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults / T. Tatlisumak et al. *Nature Reviews. Neurology*. 2018. Vol. 14. Issue 4. P. 237-250. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.17>
- [3] Gregson B. A., Mitchell P., Mendelow A. D. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 5. P. 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022694>
- [4] Kuznetsov A. A. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 4. С. 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.137097>
- [5] Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury / P. K. Belur et al. *Neurosurgical Focus*. 2013. Vol. 34. Issue 5. P. E9. <https://doi.org/10.3171/2013.2.FOCUS1317>
- [6] Wan J., Ren H., Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*. 2019. Vol. 4. Issue 2. P. 93-95. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000205>
- [7] Brain iron overload following intracranial haemorrhage / T. Garton et al. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016. Vol. 1. Issue 4. P. 172-184. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000042>
- [8] Sangkhae V., Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition*. 2017. Vol. 8. Issue 1. P. 126-136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- [9] Toll-Like Receptor 4/MyD88-Mediated Signaling of Hepcidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage / X. Y. Xiong et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 14. P. 1025-1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021881>
- [10] Hepcidin Protects Neuron from Hemin-Mediated Injury by Reducing Iron / Y. F. Zhou et al. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00332>
- [11] Vela D. The Dual Role of Hepcidin in Brain Iron Load and Inflammation. *Frontiers in Neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00740>
- [12] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті : наказ МОЗ України від 17.04.2014 № 275. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>
- [13] Serum hepcidin concentrations correlate with serum iron level and outcome in patients with intracerebral hemorrhage / X. Y. Xiong et al. *Neurological Sciences*. 2015. Vol. 36. Issue 10. P. 1843-1849. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2266-2>
- [14] Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients / Y. Sun et al. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017. Vol. 35. Issue 3. P. 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.037>
- [15] Pre-treatment of rats with ad-hepcidin prevents iron-induced oxidative stress in the brain / J. Gong et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016. Vol. 90. P. 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.016>
- [16] Intraspinal TLR4 activation promotes iron storage but does not protect neurons or oligodendrocytes from progressive iron-mediated damage / E. Z. Goldstein et al. *Experimental Neurology*. 2017. Vol. 298. Part A. P. 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.015>
- [4] Kuznetsov, A. A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.137097>
- [5] Belur, P. K., Chang, J. J., He, S., Emanuel, B. A., & Mack, W. J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurgical Focus*, 34(5), Article E9. <https://doi.org/10.3171/2013.2.FOCUS1317>
- [6] Wan, J., Ren, H., & Wang, J. (2019). Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 4(2), 93-95. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000205>
- [7] Garton, T., Keep, R. F., Hua, Y., & Xi, G. (2016). Brain iron overload following intracranial haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 1(4), 172-184. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000042>
- [8] Sangkhae, V., & Nemeth, E. (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition*, 8(1), 126-136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- [9] Xiong, X. Y., Liu, L., Wang, F. X., Yang, Y. R., Hao, J. W., Wang, P. F., Zhong, Q., Zhou, K., Xiong, A., Zhu, W. Y., Zhao, T., Meng, Z. Y., Wang, Y. C., Gong, Q. W., Liao, M. F., Wang, J., & Yang, Q. W. (2016). Toll-Like Receptor 4/MyD88-Mediated Signaling of Hepcidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage. *Circulation*, 134(14), 1025-1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021881>
- [10] Zhou, Y. F., Zhang, C., Yang, G., Qian, Z. M., Zhang, M. W., Ma, J., Zhang, F. L., & Ke, Y. (2017). Hepcidin Protects Neuron from Hemin-Mediated Injury by Reducing Iron. *Frontiers in Physiology*, 8, Article 332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00332>
- [11] Vela, D. (2018). The Dual Role of Hepcidin in Brain Iron Load and Inflammation. *Frontiers in Neuroscience*, 12, Article 740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00740>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2014, April 17). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hemorahichnomu insulti [On Approval and Introduction of Medical and Technological Documents for Standardization of Care in Ischemic Stroke (No. 275)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>
- [13] Xiong, X. Y., Chen, J., Zhu, W. Y., Zhao, T., Zhong, Q., Zhou, K., Meng, Z. Y., Wang, Y. C., Wang, P. F., Fang, H., & Yang, Q. W. (2015). Serum hepcidin concentrations correlate with serum iron level and outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurological Sciences*, 36(10), 1843-1849. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2266-2>
- [14] Sun, Y., You, S., Zhong, C., Huang, Z., Hu, L., Zhang, X., Shi, J., Cao, Y., & Liu, C. F. (2017). Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients. *The American Journal of Emergency Medicine*, 35(3), 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.037>
- [15] Gong, J., Du, F., Qian, Z. M., Luo, Q. Q., Sheng, Y., Yung, W. H., Xu, Y. X., & Ke, Y. (2016). Pre-treatment of rats with ad-hepcidin prevents iron-induced oxidative stress in the brain. *Free Radical Biology and Medicine*, 90, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.016>
- [16] Goldstein, E. Z., Church, J. S., Pukos, N., Gottipati, M. K., Popovich, P. G., & McTigue, D. M. (2017). Intraspinal TLR4 activation promotes iron storage but does not protect neurons or oligodendrocytes from progressive iron-mediated damage. *Experimental Neurology*, 298(Pt. A), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.015>

## References

- [1] Dastur, C. K., & Yu, W. (2017). Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(1), 21-29. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000047>
- [2] Tatlisumak, T., Cucchiara, B., Kuroda, S., Kasner, S. E., & Putaala, J. (2018). Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nature Reviews. Neurology*, 14(4), 237-250. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.17>
- [3] Gregson, B. A., Mitchell, P., & Mendelow, A. D. (2019). Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke*, 50(5), 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022694>

# Імунопатологічні реакції, ендотеліальна дисфункція та патологічний ангіогенез як незалежний механізм розвитку дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із серцевою недостатністю коронарогенного та некоронарогенного ґенезу

О. В. Распутняк \*<sup>1,B,D</sup>, Т. І. Гавриленко <sup>2,C</sup>, К. В. Руденко <sup>1,A</sup>, Н. О. Рижкова <sup>2,B</sup>,  
О. А. Підгайна <sup>2,B,E</sup>, О. В. Рибаківа <sup>1,F</sup>, В. П. Залевський <sup>1,B</sup>, О. М. Ломаковський <sup>2,B</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, <sup>2</sup>ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» 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

Продовження вивчення потребують прояви та роль імунопатологічної реакції, патологічного ангіогенезу, а також ендотеліальної дисфункції в розвитку дезадаптивного ремоделювання серця в разі розвитку важкої серцевої недостатності.

**Мета роботи** – вивчити особливості імунопатологічної реакції (імунозапальної та аутоімунної), а також прояви патологічного ангіогенезу й ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із дезадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) при важкій серцевій недостатності коронарогенного та некоронарогенного ґенезу.

**Матеріали та методи.** Обстежили 94 осіб: 20 практично здорових пацієнтів склали групу контролю, а 74 пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) III–IV класу NYHA з дезадаптивним ремоделюванням ЛШ поділили на дві групи залежно від етіології СН. Перша група – 31 пацієнт із СН коронарогенного ґенезу, друга – 43 хворих на СН некоронарогенного ґенезу.

Усім пацієнтам виконали коронарорентрографію та ехокардіографію, визначили кількість і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові (проточна цитометрія). Імунозапальні реакції характеризували за наявністю фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) і за концентрацією С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові (імуноферментний аналіз). Для характеристики аутоімунізації визначали рівень автоантитіл проти антигенів міокарда та судин в реакції споживання комплементу. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) і судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) (ІФА метод).

**Результати.** Встановили, що незалежно від етіології СН ЛШ дезадаптивне ремоделювання асоціюється з активацією імунної системи: збільшенням загального пулу та субпопуляцій Т-лімфоцитів, активацією системного запалення (С-реактивний білок), активацією аутоімунного процесу з підвищенням кількості автоантитіл до міокарда та судин, патологічним ангіогенезом, про що може свідчити низький рівень ФНП- $\alpha$  й істотно підвищений рівень СЕФР, а також з ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ЕТ-1 і СЕФР).

**Висновки.** Істотно підвищені рівні СЕФР можна вважати додатковим інтегральним маркером, що характеризує імунне запалення, ендотеліальну дисфункцію та патологічний ангіогенез та є підставою для визначення незворотного ремоделювання серця при важкій серцевій недостатності.

## Ключові слова:

серцева недостатність, дезадаптивне ремоделювання лівого шлуночка, патологічний ангіогенез, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , судинний ендотеліальний фактор росту, ендотелін-1.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 175-183

\*E-mail: rasputnik.olga@gmail.com

## Immunopathological reactions, endothelial dysfunction and pathological angiogenesis as independent mechanisms of maladaptive left ventricular remodeling in ischemic and nonischemic heart failure patients

O. V. Rasputniak, T. I. Havrylenko, K. V. Rudenko, N. O. Ryzhkova, O. A. Pidhaina, O. V. Rybakova, V. P. Zalevskyi, O. M. Lomakovskiy

Regardless of the great progress in studying the heart failure (HF) pathophysiology, the question about involvement of immune cells activation, systemic inflammation, inflammatory cytokine dysregulation and endothelial dysfunction in maladaptive left ventricular (LV) remodeling in ischemic and nonischemic HF patients is still open to discussion.

**The aim** was to study the characteristics of immunopathological reactions (immunoinflammatory and autoimmune), endothelial dysfunction and pathologic angiogenesis in maladaptive LV remodeling in ischemic and nonischemic HF patients.

**Materials and methods.** A total of 20 healthy volunteers, 31 ischemic HF patients (group 1) and 43 nonischemic HF patients (group 2) were enrolled in the study. All the patients underwent coronarography, ventriculography, echocardiographic examination. The main lymphocyte subset counts (flow cytometry), serum concentration of C-reactive protein (CRP), vascular endothelial growth factor A (VEGF), TNF $\alpha$ , endothelin-1 (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)), autoantibodies to myocardium and vessels were detected.

**Results.** Regardless of the HF etiology, all the examined patients demonstrated echocardiographic features of maladaptive LV remodeling and severe intracardiac hemodynamic disorders that was associated with immune system activation, namely increased total and subset lymphocyte counts, chronic systemic inflammation (CRP), autoimmune process with an increase in autoanti-

## Key words:

heart failure, left ventricular remodeling, pathological angiogenesis, TNF-alpha, VEGF, endothelin-1.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 175-183



bodies to myocardium and vessels, and endothelial dysfunction (increased endothelin-1 and VEGF). Under-expression of TNF- $\alpha$  combined with over-expression of VEGF seemed to indicate pathological angiogenesis in ischemic and nonischemic HF patients

**Conclusions.** Significantly increased VEGF levels in heart failure patients can be considered as additional integral key marker of immune inflammation, endothelial dysfunction and pathological angiogenesis and may indicate maladaptive cardiac remodeling in severe heart failure.

#### Ключевые слова:

сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование левого желудочка, патологический ангиогенез, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 175-183

## Иммунопатологические реакции, эндотелиальная дисфункция и патологический ангиогенез как независимый механизм развития дезадаптивного ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью коронарогенного и некоронарогенного генеза

О. В. Распутняк, Т. И. Гавриленко, К. В. Руденко, Н. А. Рыжкова, Е. А. Подгайна, Е. В. Рыбакова, В. П. Залевский, А. Н. Ломаковский

Более глубокого изучения требуют проявления и роль иммунопатологической реакции, патологического ангиогенеза, а также эндотелиальной дисфункции в развитии дезадаптивного ремоделирования сердца при сердечной недостаточности.

**Цель работы** – изучение особенностей иммунопатологических реакций (иммуновоспалительной и аутоиммунной), эндотелиальной дисфункции и патологического ангиогенеза у пациентов с дезадаптивным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) при сердечной недостаточности (СН) коронарогенного и некоронарогенного генеза.

**Материалы и методы.** Обследовали 94 человека: 20 практически здоровых лиц составили группу контроля, а 74 пациента с СН III–IV класса NYHA с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ поделили на две группы в зависимости от этиологии СН. Первая группа – 31 пациент с СН коронарогенного генеза, вторая – 43 больных СН некоронарогенного генеза.

Всем пациентам выполнена коронароангиография и эхокардиография, определяли количество и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (проточная цитометрия). Иммуновоспалительные реакции характеризовали по содержанию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и по концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (иммуноферментный анализ). Для характеристики аутоиммунизации определяли уровень аутоантител против антигенов миокарда и сосудов в реакции потребления комплемента. Эндотелиальную дисфункцию оценивали по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) (ИФА-метод).

**Результаты.** Установили, что независимо от этиологии СН ЛЖ дезадаптивное ремоделирование ассоциируется с активацией иммунной системы, а именно увеличением общего пула и субпопуляций Т-лимфоцитов, активацией системного воспаления (С-реактивный белок), активацией аутоиммунного процесса с повышением количества аутоантител к миокарду и сосудам, патологическим ангиогенезом (низкий уровень ФНП $\alpha$  и значительно повышенный уровень СЭФР), а также с эндотелиальной дисфункцией (повышение уровня ЭТ-1 и СЭФР).

**Выводы.** Значительное повышение уровня СЭФР можно считать дополнительным интегральным маркером, который характеризует иммунное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и патологический ангиогенез, а также является основанием для определения необратимого ремоделирования сердца при тяжелой сердечной недостаточности.

Останнє десятиліття характеризується фундаментальними змінами в розумінні патогенезу, а відтак і змінами у стратегії лікування серцевої недостатності (СН) завдяки впровадженню у клінічну практику новітніх технологій впливу на її етіологію (реваскуляризація міокарда, імплантація ресинхронізаційних пристроїв тощо) [1–3].

Незважаючи на це, серцева недостатність є однією з найважливіших і невіршених проблем сучасної кардіології, оскільки прогноз для пацієнтів із СН невтішний, а рівень захворюваності та смертності надзвичайно високий [1–4].

Хоча нейрогуморальну активацію вважають одним із провідних механізмів формування та прогресування СН, застосування стратегій впливу на цей механізм за допомогою інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину II, бета-блокаторів, інгібіторів рецепторів мінералокортикоїдів показало, що на певному етапі розвитку СН її прогрес стає незалежним ані від етіології, ані від активації нейрогуморальної системи [4].

Зважаючи на етіологію, якщо виключити сімейні форми дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), розрізняють коронарогенну (пов'язану з ураженням коронарних артерій) і некоронарогенну (велика група захворювань, коли коронарні артерії не вражені) серцеву недостатність.

Зміни в міокарді як органі-мішені, що відбуваються при коронарогенній і некоронарогенній ДКМП та супроводжуються прогресуванням систолічної неспроможності серця, називають ремоделюванням серця. Доведено, що інтенсивність клінічних ознак і прогноз при СН прямо залежить від виразності ремоделювання [4–7].

Цей процес охоплює певні зміни на молекулярному та клітинному рівні в міокарді, а також зміни в інтерстиції серця (екстрацелюлярному матриксі), результатом яких є клінічна маніфестація (симптоми СН), та проявляється змінами розміру (збільшення, кардіомегалія), форми (сферичність), структури (розвиток фіброзу, активація апоптозу) та функції (зниження серцевого викиду) серця [4,5,7].

Якщо процес ремоделювання серця при хронічній серцевій недостатності (ХСН) запускає тривала нейрогуморальна активація, що спричинена етіологічними чинниками, то на певному етапі розвитку СН власне ремоделювання стає нейрогормонально незалежним механізмом, який зумовлює незворотне прогресування серцевої недостатності та таке критичне погіршення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), що тільки трансплантація стає можливим порятунком [2–4,6,7].

Механізм розвитку такого дезадаптивного ремоделювання залишається предметом наукових дебатів. У цьому аспекті потребують вивчення імунозапальні й автоімунні реакції на тлі ендотеліальної дисфункції, що можуть бути механізмом, що відповідальний за незворотне та незалежне від нейрогормональної активності прогресування ремоделювання серця, а також за прогресивне зниження його скоротливої здатності у хворих на серцеву недостатність [7–9].

## Мета роботи

Вивчити особливості імунопатологічної реакції (імунозапальної та автоімунної), а також прояви патологічного ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із дезадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка при важкій серцевій недостатності коронарогенного та некоронарогенного ґенезу.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 94 осіб: 20 практично здорових осіб (група контролю) та 74 пацієнтів із СН III–IV класу NYHA. Хронічну серцеву недостатність діагностували згідно з рекомендаціями щодо діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1,2]. Пацієнтам із клінічними ознаками серцевої недостатності виконали коронарорентрографію, за результатами якої хворих поділили на дві групи: 1 – 31 особа з ураженнями коронарних артерій (середній вік –  $56,9 \pm 1,9$  року, фракція викиду (ФВ) ЛШ –  $26,9 \pm 1,5$  %) – коронарогенна ДКМП; 2 група – 43 пацієнти без уражень коронарних артерій (середній вік –  $37,2 \pm 2,4$  року, ФВ ЛШ –  $28,3 \pm 1,2$  %) – некоронарогенна ДКМП. 18 пацієнтів групи 1 мали в анамнезі інфаркт міокарда. В усіх хворих були клінічні ознаки ХСН протягом 0,5–1,5 року й отримували базову медикаментозну терапію серцевої недостатності в максимально переносних дозах.

Діагноз ХСН встановлювали, базуючись на скаргах хворого, відомостях щодо анамнезу захворювання, показниках гемодинаміки та скоротливої функції за даними ЕхоКГ. Під час ЕхоКГ оцінювали кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП).

Для визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки всім хворим першої та другої груп виконували вентрикулографію. Вимірювали систолічний тиск у лівому шлуночку (СТ ЛШ), початковий і кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку (ПДТ ЛШ, КДТ ЛШ), систолічний тиск у правому шлуночку (СТ ПШ), початковий і кінцевий діастолічний тиск у правому шлуночку (ПДТ ПШ, КДТ ПШ), систолічний і діастолічний тиск у легеневій артерії (СТ ЛА, ДТ ЛА).

Реваскуляризацію міокарда виконали 20 пацієнтам 1 групи, у двох із них реваскуляризацію поєднано з імплантацією ресинхронізаційних пристроїв. В 11 пацієнтів 1 групи реваскуляризація не виконана через високий ризик операції у зв'язку з важкістю клінічних і гемодина-

мічних проявів серцевої недостатності. Трьом із цих 11 пацієнтів імплантували ресинхронізаційні пристрої, ще одному хворому першої групи виконали радіочастотну абляцію тріпотіння передсердь.

У другій групі 26 пацієнтам призначили ресинхронізаційну терапію. Всі пацієнти першої та другої груп отримували базову медикаментозну терапію серцевої недостатності в максимально переносних дозах.

У всіх обстежених параметри імунологічної реактивності визначали, порівнюючи з відповідними показниками 20 практично здорових осіб (група контролю).

Матеріал для імунологічного дослідження – периферична кров (ПК), яку брали натще.

У всіх пацієнтів 1 і 2 груп, у групі контролю для характеристики показників імунної реактивності визначали кількість і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові за рівнем експресії поверхневих клітинних маркерів за допомогою проточної лазерної цитофлуориметрії (цитометр FACScan фірми Becton Dikenson, США), використовуючи моноклональні антитіла виробництва Caltag laboratories, США. Визначали вміст клітин, що мають мембранні фенотипи CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> (Т-Лф), CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup> (Т-хелпери), CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup> (цитотоксичні Т-клітини), CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup> (NK-клітини), CD3<sup>+</sup>19<sup>+</sup> (В-Лф).

Імунозапальні реакції оцінювали за наявністю фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) та за концентрацією С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові. Рівні СРБ (тест-система DAI, США), ФНО- $\alpha$ , (тест-система ProCon, РФ) визначали за методом ІФА. Для характеристики автоімунізації визначали рівень автоантитіл проти антигенів міокарда та судин у реакції споживання комплекменту. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) та судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). Уміст СЕФР та ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнтів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів Invitrogen (США) і Biomedica Gruppe (Австрія) відповідно за інструкцією виробника.

Облік ІФА здійснили на імуноферментному аналізаторі iEMS LabSystems (Фінляндія).

Результати опрацювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Дані наведені як середнє значення  $\pm$  помилка середнього арифметичного. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Виконали параметричний кореляційний аналіз Пірсона між показниками імунної реактивності та показниками ремоделювання серця.

## Результати

Результати, що отримали під час ЕхоКГ, показали: в пацієнтів обох груп істотно знижена скоротливість ЛШ, а це проявлялось у значущому зниженні фракції викиду ЛШ ( $26,9 \pm 1,5$  % у групі коронарогенної ДКМП та  $28,3 \pm 1,2$  % у групі пацієнтів із некоронарогенною ДКМП). В обох групах пацієнтів із серцевою недостатністю виявили ознаки вираженого дезадаптивного ремоделювання серця, що характеризувались істотним збільшенням розмірів ЛШ (кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного), його об'ємів (кінцево-діастолічного

**Таблиця 1.** Показники серцевої гемодинаміки пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу за даними ЕхоКГ

Показники, одиниці вимірювання	Референтні значення	1 група	2 група
КДР ЛШ, см	4,9 ± 0,6	7,1 ± 0,3	7,0 ± 0,2
КСР ЛШ, см	3,7 ± 0,2	6,1 ± 1,3	6,0 ± 0,2
КДО ЛШ, мл	109,7 ± 11,4	280,1 ± 24,9	270,9 ± 13,6
КСО ЛШ, мл	34,9 ± 7,2	204,1 ± 16,7	192,0 ± 12,0
ФВ ЛШ, %	65,6 ± 7,9	27,4 ± 1,7	28,3 ± 1,2
ЛП, см	3,8 ± 0,3	5,3 ± 0,1	5,7 ± 0,2

**Таблиця 2.** Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу за даними вентрикулографії

Показники, одиниці вимірювання	Референтні значення	1 група	2 група
СТ ЛШ, мм рт. ст.	100–130	134,3 ± 10,0	108,4 ± 5,9
ПДТ ЛШ, мм рт. ст.	0–5	7,7 ± 1,7	9,3 ± 2,3
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	5–10	25,8 ± 3,1	24,4 ± 2,8
СТ ПШ, мм рт. ст.	25–35	68,0 ± 4,6	52,3 ± 4,4
ПДТ ПШ, мм рт. ст.	0–5	3,40 ± 0,96	8,1 ± 3,1
КДТ ПШ, мм рт. ст.	5–10	12,6 ± 1,6	15,7 ± 2,7
СТ ЛА, мм рт. ст.	25–35	67,6 ± 4,6	55,7 ± 3,6
ДТ ЛА, мм рт. ст.	5–10	32,8 ± 2,2	27,4 ± 2,4

**Таблиця 3.** Імунологічні показники в пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група	1 група	2 група
Абсолютна кількість лімфоцитів, ×10 <sup>9</sup> /л	1,80 ± 0,02	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
CD3 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2*	1,8 ± 0,3*
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,70 ± 0,04	0,9 ± 0,1*	1,0 ± 0,2*
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,50 ± 0,03	0,7 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*
ФНП-α, пг/мл	49,8 ± 4,4	9,2 ± 1,3*	16,1 ± 3,3*
СРБ, мг/л	1,3 ± 0,2	9,4 ± 1,1*	8,0 ± 0,9*
ЕТ-1, фмоль/л	0,20 ± 0,04	0,7 ± 0,3*	1,4 ± 0,4*
СЕФР, пг/мл	174,4 ± 14,2	1029,2 ± 213,1*	915,6 ± 110,2*
ААТ до міокарда, у. о.	0	19,5 ± 2,0*	19,7 ± 1,0*
ААТ до судин, у. о.	0	13,8 ± 1,8*	16,1 ± 1,0*

\*: вірогідна різниця показників щодо контрольної групи, p < 0.05.

та кінцево-систоличного), а також суттєвим збільшенням розмірів лівого передсердя. Результати ЕхоКГ дослідження наведені в таблиці 1.

Показники гемодинаміки, що отримані під час ЕхоКГ дослідження, у групах вірогідно не відрізнялися.

Результати вентрикулографії (табл. 2) показали, що в пацієнтів обох груп виявили надзвичайно виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, як-от суттєве підвищення і початкового, і кінцево-діастолічного тиску в лівому та правому шлуночках, а також виражену гіпертензію в легеневій артерії; це свідчить про виражену декомпенсацію роботи і лівого, і правого шлуночків.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що отримані під час вентрикулографії, у групах вірогідно не відрізнялись.

Показники, що одержані під час імунологічного обстеження пацієнтів обох груп і групи контролю, наведені в таблиці 3. Імунологічне обстеження хворих обох груп

показало вірогідне підвищення субпопуляцій лімфоцитів унаслідок збільшення їхньої абсолютної кількості.

Лімфоцити – єдині клітини в організмі, чий розвиток не завершується без утручання зовнішніх факторів, антигенів. Саме реакція лімфоцитів на антигенні стимули є основою адаптивної імунної відповіді: активація антигеном специфічних клонів лімфоцитів і диференціювання їх в ефекторні клітини забезпечує видалення антигена з організму [18,19].

Виявлене істотне підвищення кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>19<sup>+</sup>) та їхніх субпопуляцій (CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup> і CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>) свідчить, що вони можуть зумовлювати активніший і швидший розвиток і запального процесу, й імунної відповіді, що залежать від здатності імунокомпетентних клітин секретувати цитокіни, зокрема судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), ФНПα, а також СРБ.

Цитокіни – біологічно активні речовини, які мають характеристики тканинних гормонів, відіграють особливо важливу роль у розвитку запальної та імунної відповіді. Вважають, що ФНПα – один із головних прозапальних цитокінів [5,8]. У нормі він відіграє фундаментальну фізіологічну роль, беручи участь в імунорегуляції, але в деяких випадках здатен викликати патологічну дію, спричиняючи розвиток і прогресування запалення, мікросудинної гіперкоагуляції, гемодинамічних порушень і метаболічного виснаження (кахексія) при різних захворюваннях людини інфекційної та неінфекційної природи [5,8,12–14].

Хоча основними продуцентами цього цитокіну є мононуклеарні фагоцити, в експериментальних роботах показано: кардіоміоцити можуть продукувати ФНПα самостійно у відповідь на підвищення напруження стінки серця, яке відбувається у разі підвищення кінцево-діастолічного тиску [8]. Біологічно активна розчинна форма ФНПα утворюється з мембрано-асоційованої, виявляє біологічну активність після зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами, що експресовані на багатьох клітинах, зокрема на кардіоміоцитах і клітинах судинного ендотелію.

У пацієнтів обох груп, тобто незалежно від етіології серцевої недостатності, вміст ФНПα суттєво нижчий, ніж у контрольній групі (табл. 3), хоча вважають обов'язковим підвищення рівня цього цитокіна в разі серцевої недостатності [14].

Для пояснення результатів, що одержали, надзвичайно цікаві дані, опубліковані Neba et al. [15], які в досліді на щурах показали: ФНПα, крім прозапальних, має анти-проангіогенні ефекти, що залежать від його рівня у крові. Автори повідомляють, що низькі концентрації ФНПα промотують, а високі концентрації цього цитокіна інгібують ангиогенез. Отже, для збільшення ангиогенезу потрібні низькі, а не високі концентрації цього важливого цитокіну.

Цей подвійний ефект ФНПα може бути залежним від балансу між ангиогенними й антиангиогенними факторами, індукованими через цей цитокін судинним ендотеліальним фактором росту (СЕФР).

СЕФР – головний регулятор утворення мікросудин, у тому числі капілярів. Але СЕФР необхідний не лише для формування нормальних судин, але і для їхнього дозрівання та функціонування. Тривале зниження концентрації або блокада СЕФР призводять до погіршення виживаності ендотеліальних клітин, зменшення кількості термінальних артерій і капілярів у тканинах [16,17].

СЕФР притаманна ще одна функція – модуляція запалення шляхом активації хемотаксису й інфільтрації тканин моноцитами/макрофагами та лімфоцитами [20,21].

У наших дослідженнях концентрація СЕФР у хворих із СН і коронарогенного, і некоронарогенного ґенезу вірогідно (майже у 6 разів у 1 групі та в 5,3 раза у групі 2) перевищувала відповідні рівні в контрольній групі. Це може свідчити про активацію імунного запалення, а також про активацію патологічного ангиогенезу, ендотеліальну дисфункцію в обстежених.

Низький рівень ФНП $\alpha$ , але підвищений рівень СЕФР у пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від її етіології можна пояснити підвищеною потребою міокарда у васкуляризації на стадії дезадаптивного ремоделювання [22].

Щодо ендотеліальної дисфункції відомо, що в разі тривалого ушкодження ендотелію починає відігравати ключову роль у патогенезі низки системних патологій, як-от артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, інсульту, інфаркту, цукрового діабету, серцевої недостатності тощо [9–11].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є також однією з ключових ланок серцево-судинного континууму. У розвитку ремоделювання серця при серцевій недостатності роль ЕД залишається недостатньо вивченою [9–12].

Секреторна активність ендотелію залежить від його функціонального стану, який визначається насамперед інформацією, що він отримує. Ушкодження ендотелію викликає вазоспазм шляхом виділення у кровотік потужного вазоконстриктора ендотеліну-1.

В обстежених хворих на серцеву недостатність в обох групах, тобто незалежно від етіології СН, виявили вірогідне збільшення рівня ET-1 порівняно з групою контролю в 7 разів у пацієнтів 1 групи та у 3,5 раза в пацієнтів 2 групи. Це свідчить про надзвичайну вираженість ендотеліальної дисфункції в разі важкої серцевої недостатності.

Активність системного запалення в організмі визначають за вмістом у сироватці крові СРБ. Відзначимо, що ФНП- $\alpha$  – потужний стимулятор такої системної реакції організму, як синтез білків гострої фази, до яких належить С-реактивний білок.

Збільшення рівня класичного білка гострої фази – СРБ – характерна ознака запалення та тканинної деструкції. Збільшення концентрації СРБ навіть у межах нормальних значень (майже 3 мг/л) пов'язане з підвищеним ризиком виникнення гострого коронарного синдрому та показує субклінічне запалення судинної стінки, тобто ендотеліт [23].

У всіх обстежених і в 1 групі, і 2 групі концентрація СРБ у сироватці крові вірогідно вища за відповідний показник у групі контролю (в 7 разів у 1 групі, у 6 разів у 2 групі) (табл. 3).

Варто відзначити, що цей білок гострої фази – не тільки маркер запалення, але й бере участь у виникненні та прогресуванні захворювання, оскільки СРБ запускає класичний шлях активації комплементу; активує макрофаги, стимулює вироблення ними тканинного фактора, вільних радикалів; активує В-, Т-лімфоцити та натуральні кілери [23].

Гуморальна імунна відповідь – кульмінація низки клітинних і молекулярних взаємодій, що відбуваються

**Таблиця 4.** Кореляційні зв'язки між показниками серцевої гемодинаміки та імунної реактивності

Показник	1 група	2 група
СЕФР – КДР ЛШ	+0,55	–
СЕФР – КДО ЛШ	+0,75	–
СЕФР – КСР ЛШ	+0,63	–
СЕФР – ФНП $\alpha$	–0,54	–0,41
ФНП $\alpha$ – КДО ЛШ	–0,41	–
СЕФР – СРБ	+0,40	+0,30
ЕТ 1 – СРБ	+0,40	–
ЕТ 1 – СТ ПШ	–	+0,40
ЕТ 1 – ПДТ ПШ	–	+0,50

в певній послідовності: Т-клітини розпізнають антиген, представлений їм антиген-презентуючими клітинами, та переходять в активований стан; Т-хелпери презентують В-лімфоцитам антигенні фрагменти; активовані В-лімфоцити проліферують і диференціюються в антитіло-утворювальні клітини; починається синтез антитіл, і від їхнього класу залежить інтенсивність і характер імунної відповіді.

Антитіла (імуноглобуліни) – особливий клас глікопротеїнів, що наявні на поверхні В-лімфоцитів як мембранозв'язані рецептори, в сироватці крові та тканинній рідині як розчинні молекули, що мають здатність вибірково зв'язуватися з антигенами. Для кожного антигена формуються відповідні йому плазматичні клітини, які виробляють специфічні для цього антигена антитіла [24].

Автоімунні реакції розвиваються в разі порушення розвитку та підтримки автотолерантності. Прояви цих реакцій залежать від характеру імунних механізмів, які переважають під час відповіді на автоантиген.

Як чужорідні автоантигени можуть розпізнаватися й автоантигени, які утворилися внаслідок змін в організмі деяких функцій органів і структур, як-от у випадку пошкодження тканини, запального процесу або впливу ліків. Автоантитіла відіграють передусім фізіологічну, захисну роль в організмі. Вони сприяють видаленню старих, пошкоджених клітин, шляхом зв'язування зі специфічним рецептором, а також видаленню продуктів метаболізму та підтримці антигенного гомеостазу. Макрофаги розпізнають цей рецептор і видаляють старі клітини [25].

Підтвердженням того, що автоантитіла відіграють патогенну роль у разі будь-якої нозологічної форми, є факт виявлення їх у великій кількості порівняно з контрольною групою [26].

У нашій роботі визначали автоантитіла до тканин міокарда та судинної стінки в реакції споживання комплекменту. Суть реакції полягає в тому, що коли до свіжої сироватки, яка містить антитіла, додати гомологічний антиген, то активність комплекменту цієї сироватки знизиться в результаті його «споживання» комплексом антиген – антитіло. Ступінь реакції визначають в умовних одиницях: 0–10 ум. од. – Н (низький ступінь активності), 20 і 30 ум. од. – В (високий ступінь активності).

В усіх обстежених незалежно від етіології серцевої недостатності виявили підвищені титри автоантитіл до міокарда та судинної стінки.

Під час кореляційного аналізу виявили кореляційні зв'язки між показниками дезадаптивного ремоделювання серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки з показниками імунної реактивності й ендотеліальної дисфункції (табл. 4).



## Обговорення

Серцева недостатність і несприятливе ремоделювання серця – спільний фінал для багатьох серцево-судинних захворювань. І якщо на перших стадіях серцевої недостатності ремоделювання є адаптивним процесом, який допомагає міокарду протидіяти механічному стресу, то з прогресуванням ремоделювання відбувається незворотне пошкодження кардіоміоцитів й екстрацелюлярного матриксу. На пізніх стадіях, на жаль, цей корисний адаптивний процес майже завжди стає дезадаптивним і є доведеною негативною прогностичною детермінантою [4,27]. Механізм, відповідальний за розвиток незворотного ремоделювання та перехід серцевої недостатності від стадії компенсації до стадії декомпенсації, залишається не до кінця зрозумілим.

Застосували комплексний підхід, дослідивши вплив імунопатологічних реакцій (імунозапальної та аутоімунної), а також ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із важкою (III–IV клас NYHA) серцевою недостатністю коронарного та некоронарного генезу на розвиток дезадаптивного ремоделювання серця.

Результати дослідження показали, що виражене ремоделювання серця наявне в усіх хворих із важкою СН незалежно від її етіології. Дезадаптивне ремоделювання асоціюється з активацією імунної системи: збільшенням загального пулу та субпопуляцій Т-лімфоцитів, активацією системного запалення (С-реактивний білок), активацією аутоімунного процесу з підвищенням кількості аутоантитіл до міокарда та судин, патологічним ангіогенезом, про що свідчили низький рівень ФНПа й істотно підвищений рівень СЕФР, а також з ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ET-1 і СЕФР) у всіх обстежених незалежно від етіології серцевої недостатності.

Відомо, що ФНПа відіграє ключову роль у розвитку запальної реакції та імунної відповіді, а також що про-запальні цитокіни, в тому числі ФНО- $\alpha$ , секретуються активованими Т-лімфоцитами [13,14].

Важливо навести схематичну послідовність подій, що відбуваються в організмі у відповідь на дію пошкоджувального агента (мікроорганізм, травма, вплив токсинів тощо). Тривалий час розрізняли два окремі процеси: запалення (обмеження та репарація пошкодження) та імунна відповідь (специфічна нейтралізація в організмі збудників, що потрапили в організм, та створення несприйняття на випадок повторного контакту з мікроорганізмом) [8,12].

Але насправді ці процеси нероздільні, оскільки більшість клітинних елементів і біологічно активних речовин, задіяних у захисних реакціях організму, одночасно беруть участь у розвитку запальної реакції та імунної відповіді.

ФНПа бере безпосередню участь у регуляції всіх ланок запального процесу. Він стимулює альтерацію, а також адгезію імункомпетентних клітин до ендотеліальних клітин судин [12].

Щодо ендотеліальної дисфункції, то логічно припустити, що вона не може не впливати на прогрес ремоделювання серця.

Згідно з сучасними уявленнями, в нормі ендотелій – активний орган, який бере активну участь у численних регуляторних функціях в організмі, зокрема імунній

відповіді та запаленні (продукція ендотеліальними клітинами про- і протизапальних факторів). Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, що активно вивчають протягом понад десятиріччя, досі не втратила актуальності не тільки через широкий спектр захворювань, з якими асоційована ендотеліальна дисфункція, не тільки внаслідок різноманіття процесів, що перебувають під контролем судинного ендотелію, але й через те, що у сфері дослідження патофізіологічних механізмів, які лежать в основі порушення функціонального стану судинного ендотелію, залишається чимало невивчених аспектів. До них належить і питання ЕД як механізму незворотності прогресування ремоделювання серця у разі розвитку СН.

Ендотелін-1, який є потужним вазоконстриктором, негативно впливає на інотропну функцію міокарда шляхом збільшення післянавантаження серця через підвищення загального периферичного опору та звуження коронарних артерій. Доведено роль ET-1 у модуляції структурного ремоделювання серця та судин, а також у визначенні найближчого та віддаленого прогнозу у хворих із важкою СН [9–11].

У фаховій літературі наведений також погляд на ендотеліальну дисфункцію при серцевій недостатності як на ендотеліт [11]. Згідно з цією позицією, запалення може активувати системний ендотеліт. Цей процес призводить до затримки рідини через судинні, ниркові та нейрогормональні механізми, а застій та активація розтягнення ендотелію погіршують стан уже наявного системного ендотеліту, що призводить до констрикції вен, спричиняючи централізацію кровообігу. Централізація кровообігу зумовлює погіршення скоротливості серця та подальше затримання рідини, замикається хибне коло, що проявляється декомпенсацією [27].

Щодо результатів нашого дослідження, істотне підвищення рівня ET-1, що свідчило про виражену ендотеліальну дисфункцію, а також суттєве підвищення рівня СРБ, виявили в обох групах. Це підтверджує теорію системного ендотеліту за наявності СН.

У 1 групі отримали позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ET-1 і систолічним тиском у правому шлуночку ( $r = +0,4, p < 0,05$ ), початковим діастолічним тиском у правому шлуночку ( $r = +0,5, p < 0,05$ ).

СЕФР – основний регулятор утворення мікросудин, зумовлює вазодилатацію, підвищує проникність судин, впливає на виразність запального процесу та є сполучною ланкою між ангіогенезом і запаленням. Треба зазначити, що фізіологічні функції СЕФР залежать від його рівнів. Значення високих рівнів СЕФР у патогенезі СН не з'ясовано.

На експериментальних моделях довели, що захисні функції притаманні лише низьким рівням СЕФР, а у хворих обох груп, яких обстежили, спостерігали істотне підвищення рівня СЕФР. Встановили позитивні кореляційні зв'язки між рівнями СЕФР і СРБ ( $r = +0,4, p < 0,05$  у 1 групі,  $r = +0,3, p < 0,05$  у 2 групі), що свідчить про чималу вираженість системного й імунного запалення при СН незалежно від її генезу.

Zheng W. et al. в експерименті показали: розтягнення кардіоміоцита, що відбувається при ремоделюванні серця, викликає експресію СЕФР й у власне ендотеліальних клітинах, і коронарних мікроваскулярних клітинах [28].

Тобто ремоделювання, яке на початку розвитку серцевої недостатності спричинене активацією нейрогуморальної системи, надалі прогресує завдяки гіперсекреції СЕФР, активації імунного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Про патологічний ангиогенез у разі важкої (III–IV клас NYHA) серцевої недостатності в пацієнтів і першої, і другої груп свідчать низькі рівні ФНП $\alpha$  і надзвичайно високі рівні СЕФР у сироватці крові порівняно з відповідними показниками у групі контролю.

Про вплив високих рівнів СЕФР на дезадаптивне ремоделювання ЛШ свідчать позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СЕФР і КДР ЛШ ( $r = +0,5, p < 0,05$ ), між рівнем СЕФР і КСР ЛШ ( $r = +0,6, p < 0,05$ ), між рівнем СЕФР і КДО ЛШ ( $r = +0,8, p < 0,05$ ) у групі 1. У цій самій групі виявили і негативний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП $\alpha$  і КДО ЛШ ( $r = -0,4, p < 0,05$ ).

За результатами, що одержали, у разі прогресування серцевої недостатності та ремоделювання серця в пацієнтів із СН III–IV ФК NYHA утворюється хибне коло, в якому беруть участь первинне пошкодження кардіоміоцитів різної етіології, активація імунного запалення, системного запалення, автоімунного процесу, патологічний ангиогенез й ендотеліальна дисфункція, надалі – ще більше пошкодження кардіоміоцитів, прогресування ремоделювання серця й так по колу, поки процес ремоделювання стає незворотним дезадаптивним.

Отже, істотні прояви імунопатологічної реакції (гіперактивація імунної системи й автоімунізація), системне запалення, патологічний ангиогенез та ендотеліальна дисфункція мають вирішальне значення в розвитку незворотності ремоделювання серця та можуть бути відповідальними за перехід серцевої недостатності від стадії компенсації до стадії декомпенсації у хворих із важкою СН незалежно від її етіології. Вивчення особливостей імунопатологічної реакції та ендотеліальної дисфункції – перспективний напрям дослідження для розроблення оптимального алгоритму лікування пацієнтів із важкою серцевою недостатністю.

## Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю III–IV класу за NYHA незалежно від етіології виявили дезадаптивне ремоделювання серця з порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки.

2. Підвищення кількості імунокомпетентних клітин у крові, прозапальних цитокінів, маркерів ангиогенезу та ендотеліальної дисфункції прямо корелює з ремоделюванням серця незалежно від етіології серцевої недостатності. Це може свідчити про їхню незалежну патогенетичну участь у розвитку та прогресуванні дезадаптивного ремоделювання серця.

3. Підвищення рівня СЕФР у поєднанні з низькими концентраціями ФНП $\alpha$  свідчить, що дезадаптивне ремоделювання у хворих із важкою СН супроводжується патологічним ангиогенезом незалежно від її етіології (СЕФР–ФНП $\alpha$   $r = -0,5, p < 0,05$  у 1 групі,  $r = -0,4, p < 0,05$  у 2 групі).

4. Виявлені в пацієнтів із коронарогенною та некоронарогенною СН імунопатологічна реакція (імунозапальна та аутоімунна), системне запалення, патологічний ангиогенез та ендотеліальну дисфункцію можна

оцінювати як незалежний самостійний патогенетичний механізм розвитку та прогресування дезадаптивного ремоделювання серця незалежно від етіології серцевої недостатності.

5. Значущо підвищені рівні СЕФР можна вважати додатковим інтегральним маркером, що характеризує імунне запалення, ендотеліальну дисфункцію та патологічний ангиогенез, а також може бути підставою для оцінювання незворотності ремоделювання серця при важкій серцевій недостатності незалежно від її етіології.

6. Особливості імунопатологічної реакції та ендотеліальної дисфункції, що визначили, потребують продовження вивчення для розроблення оптимального алгоритму лікування пацієнтів із важкою серцевою недостатністю.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вивчити патогенез та обґрунтувати алгоритми лікування дилатативної кардіоміопатії», № держреєстрації 0114U000068.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

## Відомості про авторів:

Распутняк О. В., канд. мед. наук, лікар-кардіолог відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентген-операційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-8716-6753](https://orcid.org/0000-0002-8716-6753)

Гавриленко Т. І., д-р біол. наук, професор, зав. відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1905-8240](https://orcid.org/0000-0002-1905-8240)

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0515-3295](https://orcid.org/0000-0003-0515-3295)

Рижкова Н. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5341-0594](https://orcid.org/0000-0002-5341-0594)

Підгайна О. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2388-3275](https://orcid.org/0000-0003-2388-3275)

Рибаківа О. В., канд. мед. наук, заслужений діяч науки і техніки України, учений секретар, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1620-7749](https://orcid.org/0000-0002-1620-7749)

Залевський В. П., зав. відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентген-операційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0763-069X](https://orcid.org/0000-0003-0763-069X)

Ломаковський О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ІХС, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2490-2733](https://orcid.org/0000-0002-2490-2733)

**Information about authors:**

Rasputniak O. V., MD, PhD, Cardiologist of the Department of Surgical Arrhythmias Treatment, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Havrylenko T. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Medical Coordination, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ryzhkova N. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Pidhaina O. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Rybakova O. V., MD, PhD, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academic Secretary, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zalavskiy V. P., MD, Head of the Department of Surgical Arrhythmias Treatment, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Lomakovskiy O. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Cardiovascular Disease, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

**Сведения об авторах:**

Распутняк О. В., канд. мед. наук, кардиолог, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Гавриленко Т. И., д-р биол. наук, профессор, зав. отделом иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Руденко К. В., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по лечебно-координационной работе, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Рыжкова Н. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Подгайная Е. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Рыбакова Е. В., канд. мед. наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, ученый секретарь, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Залевский В. П., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Ломаковский А. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

**Список літератури**

- [1] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Додаток 1. С. 1-66.

- [2] 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>
- [3] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016 Vol. 37. Issue 29. P. 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment / M. A. Konstam et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011. Vol. 4. Issue 1. P. 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
- [5] Frierl R. A., Mortensen R. M. Immune Cell and Other Noncardiomyocyte Regulation of Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Circulation*. 2015. Vol. 131. Issue 11. P. 1019-1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008788>
- [6] King M., Kingery J., Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*. 2012. Vol. 85. Issue 12. P. 1161-1168.
- [7] Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch et al. *The Lancet*. 2014. Vol. 383. Issue 9932. P. 1933-1943. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60107-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60107-0)
- [8] Hilfiker-Kleiner D., Landmesser U., Drexler H. Molecular Mechanisms in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48. Issue 9. Suppl. A. P. A56-A66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.007>
- [9] Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes / P. L. da Lus, P. Libby, F. R. M. Laurindo, A. C. P. Chagas. London: Academic Press, 2018. 758 p.
- [10] Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure / C. Premer, A. J. Kanelidis, J. M. Hare, I. H. Schulman. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019. Vol. 3. Issue 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006>
- [11] Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiologic Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P. S. Azevedo et al. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016. Vol. 106. Issue 1. P. 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- [12] Curbing Inflammation in the Ischemic Heart Disease / P. R. Evora et al. *International Journal of Inflammation*. 2013. Vol. 2013. P. 183061. <https://doi.org/10.1155/2013/183061>
- [13] Zhang Y., Bauersachs J., Langer H. F. Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19. Issue 11. P. 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
- [14] Амбросова Т. Н. Роль цитокінової системи в формуванні хронічної серцевої недостатності. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. № 4. С. 61-67.
- [15] Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats / G. Heba et al. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2001. Vol. 52. Issue 1. P. 39-52.
- [16] Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал*. 2011. № 4. С. 87-95.
- [17] Мангиліва Т. А. Система судинного ендотеліального фактора росту і артеріальна гіпертензія. *Серце і судини*. 2012. № 4. С. 107-115.
- [18] Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012. Vol. 32. Issue 9. P. 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- [19] Hofmann U., Frantz S. Role of Lymphocytes in Myocardial Injury, Healing, and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. Issue 2. P. 354-367. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>
- [20] Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart / T. Zhao et al. *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167. Issue 6. P. 2638-2645. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.127>
- [21] The effects of VEGF-R1 and VEGF-R2 ligands on angiogenic responses and left ventricular function in mice / J. Huusko et al. *Cardiovascular Research*. 2010. Vol. 86. Issue 1. P. 122-130. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp382>
- [22] Ramji D. P., Davies T. S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015. Vol. 26. Issue 6. P. 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003>



- [23] Libby P., Bornfeldt K. E., Tall A. R. 2016. Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circulation Research*. Vol. 118. Issue 4. P. 531-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308334>
- [24] Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение. Москва : Лабора, 2007. 560 с.
- [25] Kay M. Physiologic Autoantibody and Immunoglobulin Interventions During Aging. *Current Aging Science*. 2013. Vol. 6. Issue 1. P. 56-62. <https://doi.org/10.2174/1874609811306010008>
- [26] Якобисяк М. Імунологія. Вінниця : Нова книга, 2004. 672 с.
- [27] Alem M. M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 13. P. 3198. <https://doi.org/10.3390/ijms20133198>
- [28] Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF- $\beta$  / W. Zheng et al. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2001. Vol. 280. Issue 2. P. H909-H917. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909>
- References**
- [1] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychoy, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [2] 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>
- [3] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Capapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] Konstam, M. A., Kramer, D. G., Patel, A. R., Maron, M. S., & Udelson, J. E. (2011). Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(1), 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
- [5] Frieler, R. A., & Mortensen, R. M. (2015). Immune Cell and Other Noncardiomyocyte Regulation of Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Circulation*, 131(11), 1019-1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008788>
- [6] King, M., Kingery, J., & Casey, B. (2012). Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*, 85(12), 1161-1168.
- [7] Heusch, G., Libby, P., Gersh, B., Yellon, D., Böhm, M., Lopuschuk, G., & Opie, L. (2014). Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *The Lancet*, 383(9932), 1933-1943. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60107-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60107-0)
- [8] Hilfiker-Kleiner, D., Landmesser, U., & Drexler, H. (2006). Molecular Mechanisms in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(9, Suppl. A), A56-A66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.007>
- [9] da Lus, P. L., Libby, P., Laurindo, F. R. M., & Chagas, A. C. P. (2018). *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Academic Press.
- [10] Premer, C., Kanelidis, A. J., Hare, J. M., & Schulman, I. H. (2019). Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpigo.2018.12.006>
- [11] Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(1), 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- [12] Evora, P. R., Nather, J., Tubino, P. V., Albuquerque, A. A., Celotto, A. C., & Rodrigues, A. J. (2013). Curbing Inflammation in the Ischemic Heart Disease. *International Journal of Inflammation*, 2013, Article 183061. <https://doi.org/10.1155/2013/183061>
- [13] Zhang, Y., Bauersachs, J., & Langer, H. F. (2017). Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 19(11), 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/ehf.942>
- [14] Ambrosova, T. N. (2013). Rol' tsitokinovoi sistemy v formirovanii khronicheskoi serdечноi nedostatčnosti [Role of cytokine system on the chronic heart failure]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, (4), 61-67. [in Russian].
- [15] Heba, G., Krzemiński, T., Porc, M., Grzyb, J., & Dembińska-Kieć, A. (2001). Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 52(1), 39-52.
- [16] Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. A., & Parkhomenko, A. N. (2011). Sosudisty endotelial'nyi faktor rosta v klinike vnutrennikh zabolovanii i ego patogeneticheskoe znachenie [Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (4), 87-95. [in Russian].
- [17] Mangiliova, T. A. (2012). Sistema sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta i arterial'naya gipertenziya [Vascular endothelial growth factor system and arterial hypertension]. *Sertse i sudyny*, (4), 107-115. [in Russian].
- [18] Libby, P. (2012). Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- [19] Hofmann, U., & Frantz, S. (2015). Role of Lymphocytes in Myocardial Injury, Healing, and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 116(2), 354-367. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>
- [20] Zhao, T., Zhao, W., Chen, Y., Liu, L., Ahokas, R. A., & Sun, Y. (2013). Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart. *International Journal of Cardiology*, 167(6), 2638-2645. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.127>
- [21] Huusko, J., Merentie, M., Dijkstra, M. H., Ryhänen, M. M., Karvinen, H., Rissanen, T. T., Vanwildemeersch, M., Hedman, M., Lippinen, J., Heinonen, S. E., Eriksson, U., Shibuya, M., & Ylä-Herttua, S. (2010). The effects of VEGF-R1 and VEGF-R2 ligands on angiogenic responses and left ventricular function in mice. *Cardiovascular Research*, 86(1), 122-130. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp382>
- [22] Ramji, D. P., & Davies, T. S. (2015). Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(6), 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003>
- [23] Libby, P., Bornfeldt, K. E., & Tall, A. R. (2016). Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circulation Research*, 118(4), 531-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308334>
- [24] Dati, F., & Metzmann, E. (2007). *Belki. Laboratornye testy i klinicheskoe primeneniye* [Proteins. Laboratory Testing and Clinical Use]. Labora. [in Russian].
- [25] Kay, M. (2013). Physiologic Autoantibody and Immunoglobulin Interventions During Aging. *Current Aging Science*, 6(1), 56-62. <https://doi.org/10.2174/1874609811306010008>
- [26] Yakobysiak, M. (2004). *Imunohiia* [Immunology]. Nova knyha. [in Ukrainian].
- [27] Alem, M. M. (2019). Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), Article 3198. <https://doi.org/10.3390/ijms20133198>
- [28] Zheng, W., Seftor, E. A., Meininger, C. J., Hendrix, M. J., & Tomanek, R. J. (2001). Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF- $\beta$ . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 280(2), H909-H917. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909>



# The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin

V. A. Lysenko<sup>id</sup>\*B,C,D, V. V. Syvolap<sup>id</sup>A,C,E,F, M. S. Potapenko<sup>C,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

## Key words:

serum NGAL, left ventricular systolic function, chronic heart failure of ischemic origin, renal dysfunction, biomarker of tubulo-interstitial injury.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 184-188

\*E-mail: vladm.d22@gmail.com

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is considered one of the most informative biomarkers of chronic kidney disease (CKD). NGAL can also serve as a biomarker of cardiovascular disease and heart failure (HF). However, the relationship between systolic function and serum NGAL concentrations in patients with chronic HF (CHF) of ischemic origin remains insufficiently studied.

**The aim.** To study the influence of tubulo-interstitial injury marker NGAL on systolic function in patients with CHF of ischemic origin.

**Materials and methods.** The study included 51 patients with CHF, stage II AB, NYHA II-IV FC. Doppler echocardiographic examination was performed on the device Esaote MyLab Eight (Italy) according to standard methods. NGAL levels were analyzed using an ELISA kit (E-EL-H0096, Elabscience, USA). Depending to the concentration of serum NGAL, the patients were divided into 2 subgroups. In the first group (n = 37), the NGAL level was higher than 168 ng/ml, in the second (n = 14) – less than 168 ng/ml.

**Results.** The mean serum NGAL concentration in the first subgroup was 192 (183; 200) ng/ml, in the second subgroup – 154 (134; 160) ng/ml. The patients with CHF of ischemic origin with tubulo-interstitial injury (according to the serum concentration of NGAL) did not differ significantly from the patients with CHF of ischemic origin without tubulo-interstitial injury in age (P = 0.950), height (P = 0.983), weight (P = 0.681), body surface area (P = 0.975). Most of left ventricular systolic function indicators showed a downward tendency (S 6.90 ± 2.85 cm/s vs. 7.67 ± 2.83 cm/s (P = 0.536); S lat 7.33 ± 2.08 cm/s vs. 11.00 ± 4.00 cm/s (P = 0.467); TEI LV 0.56 ± 0.26 c.u. vs. 0.49 ± 0.14 c.u. (P = 0.747)) in the patients with CHF of ischemic origin with elevated serum levels of NGAL compared to similar indicators in the patients with CHF of ischemic origin without tubulo-interstitial injury. The index of LVEF was significantly lower in the patients with CHF with elevated serum NGAL compared to that in the patients with CHF with normal serum NGAL (50.43 ± 17.85 % vs. 63.29 ± 13.24 % (P = 0.021)).

**Conclusions.** Serum NGAL was not only the sensitive marker of tubulo-interstitial injury in patients with CHF of ischemic origin, but also appeared to be a predictor of changes in systolic heart function.

## Ключові слова:

сироватковий NGAL, систолічна функція лівого шлуночка, хронічна серцева недостатність ішемічного ґенезу, ниркова дисфункція, біомаркер ураження тубулоінтерстицію.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 184-188

## Зв'язок систолічної функції серця та рівня NGAL у сироватці крові хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу

В. А. Лисенко, В. В. Сиволап, М. С. Потапенко

Ліпокалін, асоційований із нейтрофільною желатиназою (NGAL), вважають одним із найінформативніших біомаркерів хронічної хвороби нирок (ХХН). NGAL може бути біомаркером серцево-судинних захворювань і серцевої недостатності. Недостатньо вивчено питання щодо зв'язку систолічної функції у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу з вмістом NGAL у сироватці крові.

**Мета роботи** – дослідити зв'язок маркера ураження тубулоінтерстицію NGAL із систолічною функцією у хворих на ХСН ішемічного ґенезу.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 51 особу, яка хвора на ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою. Рівень NGAL аналізували за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз) (E-EL-H0096, Elabscience, США). За показниками вмісту сироваткового NGAL хворих на ХСН поділили на 2 групи: у першій (n = 37) цей показник становив понад 168 нг/мл, у другій (n = 14) – менше ніж 168 нг/мл.

**Результати.** Середній вміст NGAL у сироватці в першій групі становив 192 (183; 200) нг/мл, у другій – 154 (134; 160) нг/мл. Хворі на ХСН ішемічного ґенезу з ураженням тубулоінтерстицію (за вмістом NGAL у сироватці) вірогідно не відрізнялися від пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу без ураження тубулоінтерстицію за віком (p = 0,950), зростом (p = 0,983), вагою (p = 0,681), площею поверхні тіла (p = 0,975). Більшість показників систолічної функції лівого шлуночка свідчила про тенденцію до її зниження (S 6,90 ± 2,85 см/с проти 7,67 ± 2,83 см/с (p = 0,536); S lat 7,33 ± 2,08 см/с проти 11,00 ± 4,00 см/с (p = 0,467); TEI LV 0,56 ± 0,26 ум. од. проти 0,49 ± 0,14 ум. од. (p = 0,747)) у хворих на ХСН ішемічного ґенезу з підвищеним рівнем NGAL у сироватці порівняно з відповідними показниками у хворих на ХСН ішемічного ґенезу без ураження тубулоінтерстицію. Показник ФВ ЛШ вірогідно менший у хворих на ХСН із підвищеним рівнем NGAL у сироватці порівняно з показником пацієнтів із ХСН і нормальним вмістом NGAL у сироватці (50,43 ± 17,85 % проти 63,29 ± 13,24 % (p = 0,021)).

**Висновки.** Сироватковий NGAL – не тільки чутливий маркер ураження тубулоінтерстицію нирок у хворих на ХСН ішемічного ґенезу, але і предиктор змін систолічної функції серця.

## Взаимосвязь систолической функции сердца и уровня NGAL в сыворотке крови у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

В. А. Лысенко, В. В. Сыволап, М. С. Потапенко

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), считают одним из самых информативных биомаркеров хронической болезни почек (ХБП). NGAL может быть биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности. Недостаточно изучен вопрос о взаимосвязи систолической функции у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза с содержанием NGAL в сыворотке крови.

**Цель работы** – исследовать взаимосвязь маркера поражения тубулоинтерстиция NGAL с систолической функцией у больных ХСН ишемического генеза.

**Материалы и методы.** В исследование включили 51 больного ХСН ишемического генеза, II А–Б стадии, II–IV ФК по NYHA. Допплер-эхокардиографическое исследование проведено на аппарате Esaote MyLab Eight (Италия) по стандартной методике. Уровень NGAL анализировали с помощью набора ELISA kit (иммуоферментный анализ) (E-EL-H0096, Elabscience, США). По содержанию сывороточного NGAL больных ХСН разделили на 2 группы: в первой (n = 37) этот показатель был выше 168 нг/мл, во второй (n = 14) – меньше 168 нг/мл.

**Результаты.** Среднее содержание NGAL в сыворотке в первой группе составило 192 (183; 200) нг/мл, во второй – 154 (134; 160) нг/мл. Больные с ХСН ишемического генеза с поражением тубулоинтерстиция (по содержанию NGAL в сыворотке) достоверно не отличались от пациентов с ХСН ишемического генеза без поражения тубулоинтерстиция по возрасту (p = 0,950), росту (p = 0,983), весу (p = 0,681), площади поверхности тела (p = 0,975). Большинство показателей систолической функции левого желудочка свидетельствовало о тенденции к ее снижению (S 6,90 ± 2,85 см/с против 7,67 ± 2,83 см/с (p = 0,536); S lat 7,33 ± 2,08 см/с против 11,00 ± 4,00 см/с (p = 0,467); TEI LV 0,56 ± 0,26 у. е. против 0,49 ± 0,14 у. е., (p = 0,747)) у больных ХСН ишемического генеза с повышенным уровнем NGAL в сыворотке по сравнению с соответствующими показателями пациентов с ХСН ишемического генеза без поражения тубулоинтерстиция. Показатель ФВ ЛЖ существенно ниже у больных ХСН с повышенным уровнем NGAL в сыворотке по сравнению с показателем пациентов с ХСН и нормальным содержанием NGAL в сыворотке (50,43 ± 17,85 % против 63,29 ± 13,24 % (p = 0,021)).

**Выводы.** Сывороточный NGAL – не только чувствительный маркер поражения тубулоинтерстиция почек у больных ХСН ишемического генеза, но и предиктор изменений систолической функции сердца.

**Ключевые слова:**  
сывороточный NGAL, систолическая функция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза, почечная дисфункция, биомаркер поражения тубулоинтерстиция.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 184-188

Renal dysfunction is one of the most common and important comorbidities in chronic heart failure (CHF) and is associated with unfavorable outcome, including mortality [1].

Neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is considered one of the most informative biomarkers of acute renal failure (ARF) and chronic kidney disease (CKD) [2]. It is a low molecular weight glycosylated protein (25 kDa) of the lipocalin family, and is encoded by a gene that is expressed in constantly low amounts in neutrophils, hepatocytes, renal proximal and distal tubular epithelial cells. In healthy humans, its serum and urine concentrations are less than 20 ng/ml [3].

NGAL has been shown to be involved in inflammatory, atherosclerotic processes and may serve as a biomarker of cardiovascular disease and CHF [2,4].

In patients with CHF, an increase in all-cause mortality and hospitalization have been associated with NGAL activation in cardiomyocytes and an increase in its level [5].

Elevated plasma NGAL level in ARF and CKD is correlated with an increase in its urine concentration, but does not reflect genuine kidney damage, since extrarenal NGAL production rather contributes to these results [3].

Serum NGAL levels may be elevated in patients with coronary heart disease and CHF, including patients without renal dysfunction and are correlated with the severity of heart disease. Besides, NGAL has proven its prognostic significance in the elderly patients without kidney disease in a study on morbidity and cardiovascular mortality [6].

However, the relationship between systolic function in patients with CHF of ischemic origin and serum NGAL concentration remains insufficiently studied.

### Aim

To study the influence of tubulo-interstitial injury marker NGAL on systolic function in patients with CHF of ischemic origin.

### Materials and methods

The study was conducted on the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy (Zaporizhzhia State Medical University) in the Cardiology Department of City Hospital No. 6 (Zaporizhzhia), in accordance with the Good Clinical Practice guidelines and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zaporizhzhia State Medical University.

After obtaining written informed consents, the study included 51 patients with CHF of ischemic origin, stage II AB, New York Heart Association (NYHA) II–IV functional class (FC). The diagnosis of CHF of ischemic origin was made in accordance with the Recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (2017) of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of Heart Failure [7]. Doppler echocardiographic examination was performed on a device Esaote MyLab Eight (Italy) according to standard methods [8].

Blood samples were taken in the morning on an empty stomach and placed into chilled EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) vacuum tubes immediately after collection. Then, the samples were centrifuged for 10 minutes in a refrigerated centrifuge, and the plasma and serum were stored at -80 °C. NGAL levels were analyzed using an ELISA kit (E-EL-H0096, Elabscience, USA) in a diagnostic center Medlife-Bio (Director – O. S. Ostashinskaya). Sensitivity 0.10

**Table 1.** Types of LV geometry in CHF patients with normal or elevated serum NGAL levels

Type of LV geometry	Group of CHF patients with normal serum NGAL level, n = 14	Group of CHF patients with elevated serum NGAL level, n = 37	P
Normal	0 % (0)	14 % (5)	0.1461
Eccentric hypertrophy	58 % (8)	70 % (26)	0.3846
Concentric hypertrophy	21 % (3)	16 % (6)	0.6759
Eccentric remodeling	21 % (3)	0 % (0)	0.0060
Concentric remodeling	0 % (0)	0 % (0)	1.0000

ng/ml. The measurement range of the kit is 0.16–10.00 ng/ml with a variation of the internal analysis coefficient <10 %. NGAL levels were expressed in ng/ml.

The patients were divided into 2 subgroups based on the concentration of serum NGAL. The cut-off values of NGAL (168 ng/ml) was obtained by ROC analysis depending on the composite endpoint (death, acute coronary syndrome (ACS), stroke, decompensated HF).

In the first group (n = 37), the NGAL level was higher than 168 ng/ml, in the second (n = 14) – less than 168 ng/ml. The mean serum NGAL level in the first group was 192 (183; 200) ng/ml, in the second group – 154 (134; 160) ng/ml. The patients with CHF of ischemic origin with tubulo-interstitial injury (according to the serum NGAL concentration) didn't differ significantly from the patients with CHF of ischemic origin without tubulo-interstitial injury in age (P = 0.950), height (P = 0.983), weight (P = 0.681), body surface area (P = 0.975).

Statistical processing of the material was performed using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPBZ8041382130ARCN10-J. The Shapiro–Wilk test was used to ascertain the normality of the quantitative data. The parameters with normal distribution were given as the arithmetic mean and standard deviation (M ± SD). The results without normal distribution were demonstrated by descriptive statistics as median, lower and upper quartiles – Me (Q25; Q75). The normal and non-normal distributed quantitative variables in the groups were compared by T-test or Mann-Whitney test, respectively, after ascertaining the normality of distribution. The difference was considered statistically significant at a P-value <0.05. All the tests were two-tailed.

## Results

There was no significant difference between the main parameters of LVDD (P = 0.858), right ventricle (P = 0.423), left atrium (P = 0.916) in the groups of patients with CHF with and without an increase in serum NGAL. Nevertheless, the patients with CHF with elevated serum NGAL levels were likely to have a greater EDV LV (185.64 ± 68.80 ml vs. 178.80 ± 58.74 ml, P = 0.042), LVDS (4.46 ± 1.25 cm vs. 3.86 ± 0.82 cm, P = 0.024) than those in the patients with CHF with normal serum NGAL levels. On the absolute wall thickness and left ventricular myocardial mass index side, the groups of patients with CHF with elevated or normal serum NGAL levels did not differ statistically, although there was an upward trend with an increase in serum NGAL concentration. The relative left ventricular posterior wall thickness was significantly increased in the patients with CHF and elevated serum NGAL levels (0.35 ± 0.09 cm vs. 0.34 ± 0.14 cm, P = 0.029).

Differences in types of left ventricular (LV) geometry were an increase in the percentage of eccentric hypertrophy to 70 % with a reduction in eccentric remodeling in the HF patients with high serum NGAL concentrations (P = 0.006). Most of the patients in both groups had eccentric hypertrophy (70 % vs. 58 %, P = 0.3846), but this difference did not reach statistical significance (Table 1).

The vast majority of the left ventricular systolic function indicators trended downward (S 6.90 ± 2.85 cm/s vs. 7.67 ± 2.83 cm/s (P = 0.536); S lat 7.33 ± 2.08 cm/s vs. 11.00 ± 4.00 cm/s (P = 0.467); TEI LV 0.56 ± 0.26 ppm vs. 0.49 ± 0.14 ppm (P = 0.747)) in the patients with CHF of ischemic origin and elevated levels of serum NGAL compared with those in the patients with CHF of ischemic origin without tubulo-interstitial injury. LV ejection fraction (LV EF) was significantly reduced in the CHF patients with elevated serum NGAL compared to the CHF patients with normal serum NGAL (50.43 ± 17.85 % vs. 63.29 ± 13.24 % (P = 0.021)).

The vast majority of CHF patients regardless of serum NGAL levels had diastolic dysfunction of "relaxation disorder" type (57 % vs. 49 %, P = 0.6123) with a slight predominance of "pseudonormal" diastolic filling pattern of the LV (35 % vs. 14 %) P = 0.1476) in the CHF patients with elevated serum NGAL levels. The serum NGAL involvement in pathological heart remodeling in the CHF patients was evident by correlations between its concentration and LVDS (r = 0.31; P = 0.02), LV EF (r = -0.40; P = 0.007), lateral mitral valve annulus diastolic velocity e' (r = -0.32; P = 0.02).

## Discussion

In physiological conditions, NGAL is expressed at a low level in the epithelium of a variety of human tissues and organs including kidney, heart, stomach, lung and colon. Recent studies have shown an increase in serum NGAL levels in patients with acute and CHF. Poniatowski B. et al. (2009) identified serum and urine NGAL as a sensitive early marker of renal dysfunction in patients with CHF [9].

The GALLANT prospective trial showed that plasma NGAL level at the time of hospital discharge is a powerful prognostic indicator of 30 days outcomes in patients with acute HF. In addition, NGAL was not only a risk predictor for kidney injury, but it was an overall risk biomarker for cardiovascular events in patients with acute HF. NGAL is regarded as one of the earliest markers synthesized in the kidney following acute ischemic or nephrotoxic injury [10].

The study results of K. Damman et al. (2008) have brought out clearly that structural tubular damage is commonly associated with increased urinary NGAL concentrations in patients with CHF [11].

NGAL is an early marker of cardio-renal syndrome in patients with CHF. Alvelos M. et al. (2011) have estimated a cut-off value of serum NGAL above 170 ng/ml (AUC = 0.93, P < 0.001), which was associated with renal function worsening in patients with CHF [12].

In elderly patients (mean age 80 years) with acute decompensated HF, serum NGAL remained a sensitive marker of renal injury, although it had only moderate diagnostic accuracy [13]. According to M. Chioffi and co-authors (2013), serial measurements of NGAL in patients with acute

decompensated HF can accurately predict ARF in the first days of hospital admission [14].

Our findings on the cut-off value of NGAL (168 ng/ml) in patients with CHF of ischemic origin were very close to the cut-off values obtained in the study of M. Alvelos et al. (2011), which is the best evidence of the NGAL prognostic potential as the early marker of cardio-renal syndrome.

As regards the relationship between serum NGAL and LV systolic function in CHF patients, all kinds of opinions on this issue are worth mentioning here. For instance, K. Damman (2014) in his study showed that serum NGAL did not significantly correlate with LVEF or NYHA FC, as well as with other biomarkers such as kidney injury molecule-1 (KIM-1) and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) [15].

At the same time, K. Shrestha et al. (2012) [16] found a significant correlation between serum NGAL levels and blood creatinine ( $r = 0.68$ ,  $P < 0.0001$ ) and glomerular filtration rate ( $r = -0.69$ ,  $P < 0.0001$ ), whereas urine NGAL was weakly correlated with renal function in patients with acute decompensated HF.

Siasos G. et al. (2014) reported a significantly higher level of NGAL in patients with CHF ( $P = 0.007$ ) compared with healthy individuals. NGAL levels were inversely correlated with LVEF in the group of HF patients ( $r = -0.23$ ,  $P = 0.045$ ) [17].

According to our study, LVEF was significantly reduced in the CHF patients with elevated serum NGAL compared with that in the CHF patients with normal serum NGAL ( $50.43 \pm 17.85$  % vs.  $63.29 \pm 13.24$  %,  $P = 0.021$ ).

In a study of E. Martínez-Martínez et al. (2017), a greater increase in serum NGAL levels were significantly associated with lower 6-month LVEF recovery in patients after myocardial infarction (MI). The authors demonstrated that cardiac NGAL expression was increased at 7 days after MI and this effect was dependent on mineralocorticoid receptors activation. The researchers found elevated plasma NGAL levels in coronary heart disease patients even without renal dysfunction and correlated with the severity of the heart disease [18].

In the OPTIMAAL trial, higher serum NGAL levels were also associated with poor LV recovery in HF patients after myocardial infarction [19].

Evangelos Oikonomou et al. (2018) analyzed the relationship between NGAL levels and systolic parameters, loading condition and biomarkers of myocardial fibrosis in patients with stable HF of ischemic origin. The mean age in the CHF group was  $67 \pm 13$  years, 53 % had diabetes mellitus and most of them had NYHA II FC. The median NGAL level was 159 (107; 207) ng/ml. No correlation was found between NGAL and age, body mass index, sex, blood pressure, and blood glucose. At the same time, in the CHF group, the NGAL level was inversely correlated with LV EF ( $\rho = -0.31$ ;  $P = 0.02$ ), but there was no association of NGAL with the NYHA functional classification (NYHA II: 143 (106; 224) ng/ml vs. NYHA III: 167 (112; 241) ng/ml;  $P = 0.13$ ) [5].

We have revealed only the downward trend in some indicators of LV systolic function (S  $6.90 \pm 2.85$  cm/s vs.  $7.67 \pm 2.83$  cm/s ( $P = 0.536$ ); S lat  $7.33 \pm 2.08$  cm/s vs.  $11.00 \pm 4.00$  cm/s ( $P = 0.467$ ); TEI LV  $0.56 \pm 0.26$  ppm vs.  $0.49 \pm 0.14$  ppm ( $P = 0.747$ )) with the increase in serum NGAL levels in the patients with CHF of ischemic origin.

An association between serum NGAL levels and remodeling in LV geometry was found. According to the results of echocardiography in the study of G. Siasos et al. (2014), 53.3 % and 37.2 % of ACS patients demonstrated LV concentric hypertrophy and concentric remodeling, respectively. Eccentric LV hypertrophy was detected in 5.7 % of patients, and only 3.8 % of ACS patients had normal LV geometry. The inverse correlation between serum NGAL and LVEF ( $r = -0.23$ ,  $P = 0.045$ ) was obtained [17].

We obtained evidence suggesting a shift in the distribution of LV geometry types towards increased percentage of eccentric hypertrophy to 70 % with reduced eccentric remodeling in the HF patients with high serum NGAL concentrations ( $P = 0.006$ ).

Shalenkova M. A. (2018) reported a positive correlation between both serum and urine NGAL levels and echocardiographic parameters related to systolic function, size and geometry of the LV reporting that NGAL may serve as an additional biomarker not only of acute renal damage, CKD, but also of the cardiovascular pathology severity and heart remodeling in patients after exacerbation of coronary heart disease [21].

In patients with ischemic CHF, elevated serum NGAL levels were significantly correlated with the clinical stage of HF [19] and HF FC by the NYHA classification [22].

Numerous studies have supported the prognostic value of NGAL in patients with cardiovascular disease. Sahinarslan A. et al. (2011) have found a 12 times higher incidence of MI in coronary heart disease patients with serum NGAL levels greater than 127 ng/ml [20].

Siasos G. et al. (2014) found a higher serum NGAL level (266.00 (144.39; 508.20) ng/ml) in a complicated course of ACS compared to that without complications (172.61 (132.30; 262.68) ng/ml,  $P = 0.023$ ) [17].

NGAL may also predict worsening of renal function and the evolution of cardiorenal syndrome earlier than monitoring serum creatinine levels in patients hospitalized for CHF.

## Conclusions

In patients with CHF of ischemic origin, the serum level of NGAL was not only the sensitive marker of renal tubulo-interstitial injury, but also appeared to be a marker of cardiac remodeling. An increase in serum NGAL above 168 ng/ml in patients with CHF of ischemic origin was associated with the decrease in LVEF by 20 % ( $P = 0.021$ ).

**Prospects for further research** are to study the relationship between markers of tubulo-interstitial injury (KIM-1 and NAG) and cardiac structural and geometric changes in patients with CHF of ischemic origin.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2020  
Після доопрацювання / Revised: 28.12.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 18.01.2021

## Information about authors:

Lysenko V. A., MD, PhD-student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0001-7502-0127](https://orcid.org/0000-0001-7502-0127)



Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics 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, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Відомості про авторів:

Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Сыволоп 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, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Сыволоп 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, доцент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### References

- Damman, K., Masson, S., Hillege, H. L., Voors, A. A., van Velthuisen, D. J., Rossignol, P., Proietti, G., Barbuzzi, S., Nicolosi, G. L., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., & Latini, R. (2013). Tubular Damage and Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 1(5), 417-424. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.007>
- Ronco, C., Legrand, M., Goldstein, S. L., Hur, M., Tran, N., Howell, E. C., Cantalupi, V., Cruz, D. N., Damman, K., Bagshaw, S. M., Di Somma, S., & Lewington, A. (2014). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: Ready for Routine Clinical Use? An International Perspective. *Blood Purification*, 37(4), 271-285. <https://doi.org/10.1159/000360689>
- Kuzmin, O. B., Zhezha, V. V., Belaynin, V. V., Buchneva, N. V., Landar, L. N., & Serdyuk, S. V. (2017). Diagnosticheskaya i prognosticheskaya tsennost' biomarkerov povrezhdeniya pochechnykh kanal'tsev NGAL, KIM-1, L-FABP u patientsov s khronicheskoi bolezn'yu pochek [Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients]. *Nefrologiya*, 21(2), 24-32. [in Russian].
- Bolignano, D., Coppolino, G., Lacquaniti, A., & Buemi, M. (2010). From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(3), 273-276. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02258.x>
- Oikonomou, E., Tsalamandris, S., Karlis, D., Siasos, G., Chrysohou, C., Vogiatzi, G., Dimitropoulos, S., Charalambous, G., Kouskouni, E., & Tousoulis, D. (2018). The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL. *Biomarkers in Medicine*, 12(12), 1323-1330. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0100>
- van Deursen, V. M., Damman, K., Voors, A. A., van der Wal, M. H., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Prognostic Value of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Mortality in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 7(1), 35-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000242>
- Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masouli, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 134(13), e282-e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>
- Poniatowski, B., Malyszko, J., Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J. S., & Dobrzycki, S. (2009). Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Renal Function in Patients with Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 32(2), 77-80. <https://doi.org/10.1159/000208989>
- Maisel, A. S., Mueller, C., Fitzgerald, R., Brikan, R., Hiestand, B. C., Iqbal, N., Clopton, P., & van Veldhuisen, D. J. (2011). Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *European Journal of Heart Failure*, 13(8), 846-851. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr087>
- Damman, K., van Veldhuisen, D. J., Navis, G., Voors, A. A., & Hillege, H. L. (2008). Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 10(10), 997-1000. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.001>
- Alvelos, M., Pimentel, R., Pinho, E., Gomes, A., Lourenço, P., Teles, M. J., Almeida, P., Guimarães, J. T., & Bettencourt, P. (2011). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis of Type 1 Cardio-Renal Syndrome in the General Ward. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(3), 476-481. <https://doi.org/10.2215/CJN.06140710>
- Macdonald, S., Arendts, G., Nagree, Y., & Xu, X. F. (2012). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12, Article 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-8>
- Mortara, A., Bonadies, M., Mazzetti, S., Fracchioni, I., Delfino, P., Chioffi, M., Bersano, C., & Specchia, G. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts worsening of renal function in acute heart failure: methodological and clinical issues. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 14(9), 629-634. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283629ca6>
- Jungbauer, C. G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., Endemann, D., Banas, B., Mack, M., Böger, C. A., Riegger, G., & Luchner, A. (2011). Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European Journal of Heart Failure*, 13(10), 1104-1110. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr102>
- Shrestha, K., Shao, Z., Singh, D., Dupont, M., & Tang, W. H. (2012). Relation of Systemic and Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels to Different Aspects of Impaired Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 110(9), 1329-1335. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.035>
- Siasos, G., Tousoulis, D., Michalea, S., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Athanasiou, D., Tourikis, P., Gouliopoulos, N., Miliou, A., Mourouzis, K., Limperi, M., Mazaris, S., Papavassiliou, A. G., & Stefanadis, C. (2014). Novel Biomarkers Assessing Renal Function in Heart Failure: Relation to Inflammatory Status and Cardiac Remodelling. *Current Medicinal Chemistry*, 21(34), 3976-3983. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140826114656>
- Martínez-Martínez, E., Buonafina, M., Boukhalfa, I., Ibarrola, J., Fernández-Celis, A., Kolkhof, P., Rossignol, P., Giered, N., Mulder, P., López-Andrés, N., Ouvrard-Pascaud, A., & Jaisser, F. (2017). Aldosterone Target NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Is Involved in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction Through NFB Pathway. *Hypertension*, 70(6), 1148-1156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09791>
- Yndestad, A., Landrø, L., Ueland, T., Dahl, C. P., Flo, T. H., Vinge, L. E., Espevik, T., Frøland, S. S., Husberg, C., Christensen, G., Dickstein, K., Kjekshus, J., Øie, E., Gullestad, L., & Aukrust, P. (2009). Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European Heart Journal*, 30(10), 1229-1236. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp088>
- Sahinarlan, A., Kocaman, S. A., Bas, D., Akyel, A., Erçin, U., Zengin, O., & Timurkaynak, T. (2011). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 22(5), 333-338. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283472a71>
- Shalenkova, M. A., Mikhailova, Z. D., & Klimkin, P. F. (2018). NGAL kak marker nekotorykh vyepochechykh oslozhnenii pri ostrom koronarom syndrome [NGAL as a marker for some extrarenal complications in acute coronary syndrome]. *Kardiologiya*, 58(S3), 19-26. [in Russian].
- Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifková, R., Cosentino, F., De Carlo, M., Gallino, A., Landmesser, U., Laurent, S., Lekakis, J., Mikhailidis, D. P., Naka, K. K., Protogerou, A. D., Rizzoni, D., Schmidt-Trucksäss, A., Van Bortel, L., Weber, T., Yamashina, A., Zimlichman, R., ... Townsend, R. R. (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 241(2), 507-532. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>

# Гендерні особливості змін клініко-лабораторних показників у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією під час госпіталізації

В. Д. Сиволап<sup>ID</sup> A,E,F, Н. І. Капшитар<sup>ID</sup> \*B,C,D

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** – визначити гендерні особливості змін рівнів маркерів серцевої недостатності, нейрогуморального стресу та біохімічних показників крові у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ), що ускладнений гострою серцевою недостатністю (ГСН) і гіперглікемією (ГГ) під час госпіталізації.

**Матеріали та методи.** Обстежили 84 хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, без цукрового діабету в анамнезі. Середній вік становив  $67,00 \pm 1,34$  року ( $M \pm m$ ). Залежно від статі хворих поділили на 2 групи: перша ( $n = 52$ ) – пацієнти чоловічої статі, середній вік –  $63,00 \pm 1,56$  року ( $M \pm m$ ); друга ( $n = 32$ ) – пацієнти жіночої статі, середній вік –  $78,00 \pm 1,81$  року. Хворим визначали рівень глікемії під час госпіталізації, середню глікемію впродовж першої доби, варіабельність глікемічного профілю (ГП), рівень копептину, NTproBNP, інсуліну, показники ліпідограми, коагулограми, електролітів крові, розраховували НОМА-індекс. На 12 добу хворих дообстежили для визначення причини розвитку ГГ.

**Результати.** Чоловіки мали вірогідно вищий рівень стандартного відхилення ГП на 33 %, вищий середній рівень глікемії протягом першої доби на 14 %. Встановили тенденцію до вищих показників рівня інсуліну на НОМА-індексу в пацієнтів чоловічої статі порівняно з жінками (у 2,20 раза і 1,95 раза відповідно). У жінок рівень копептину на 12 добу вірогідно вищий, ніж у чоловіків у 2,14 раза, а NTproBNP – у 2,09 раза. У чоловіків визначили тенденцію до зниження відповідних показників протягом гострого періоду ІМ, а у жінок рівні маркерів підвищились на 12 добу. Рівень тропоніну I у хворих чоловічої статі вдвічі вищий порівняно з жінками, але невірогідно. За показниками коагулограми суттєвих відмінностей не визначили. У жінок рівень загального холестерину (ЗХ) на 1 добу перевищував відповідний показник у чоловіків на 14 %, на 12 добу – на 7 %, рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на 1 добу – на 18 %, на 12 добу – на 17 %. У динаміці спостереження рівень ЗХ у чоловіків вірогідно знизився на 10 % ( $p = 0,002$ ), в жінок – на 16 % ( $p < 0,001$ ). Рівень ЛПНЩ у чоловіків зменшився на 17 % ( $p < 0,001$ ), у жінок – на 18 % ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Чоловіки, які хворі на гострий Q-ІМ, ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, мали вірогідно вищі середні рівні глікемії (на 14 %) і стандартного відхилення ГП упродовж першої доби лікування (на 33 %) порівняно з жінками, а також тенденцію до вищого рівня тропоніну I, інсуліну та НОМА-індексу. У жінок, які хворі на гострий Q-ІМ, ускладнений ГСН і ГГ, під час госпіталізації встановили вірогідно вищі рівні копептину (у 2,14 раза) та NTproBNP (у 2,09 раза) на 12 добу, вищі показники загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності на 1 (ЗХ – на 14 %, ЛПНЩ – на 18 %) і на 12 (ЗХ – на 7 %, ЛПНЩ – на 17 %) добу, але визначили кращу динаміку зниження показників ліпідограми на тлі лікування порівняно з чоловіками. Показники коагулограми залежно від статі пацієнтів вірогідно не відрізнялися.

## Ключові слова:

Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, стать пацієнта, гіперглікемія, копептин, глікемічний профіль, ліпідограма.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 189-194

\*E-mail: stonataliya@gmail.com

## Gender features of changes in clinical and laboratory indicators in patients with acute Q-myocardial infarction complicated by acute heart failure and hyperglycemia on admission

V. D. Syvolap, N. I. Kapshytar

**The aim** was to determine the gender characteristics of changes in the levels of heart failure markers, neurohumoral stress and blood biochemical parameters in patients with acute Q-myocardial infarction (Q-MI) complicated by acute heart failure (AHF) and hyperglycemia (HG) on admission.

**Materials and methods.** The study involved 84 patients with Q-MI complicated by AHF and HG on admission without a history of diabetes. The average age was  $67.00 \pm 1.34$  years ( $M \pm m$ ). The patients were divided into 2 groups based on gender. Male patients made up the 1 group ( $n = 52$ ), the mean age was  $63.00 \pm 1.56$  years ( $M \pm m$ ). Group 2 ( $n = 32$ ) included female patients, the mean age was  $78.00 \pm 1.81$  years. The patients underwent measurements of admission blood glucose level, average glycemia during the first day, glycemic profile (GP) variability, the level of copeptin, NTproBNP, insulin, lipid profile, coagulogram, blood electrolytes, and HOMA index was calculated. On the 12<sup>th</sup> day, the patients were further examined in order to determine the cause of the HG development.

**Results.** Men had a significantly higher level of standard deviation of HP by 33 %, and average glycemia during the first day by 14 %. There was a tendency towards higher levels of insulin and HOMA-index in male patients compared with women (2.2 times and 1.95 times, respectively). In women, the level of copeptin on day 12 was significantly higher than in men by 2.14 times, and NTproBNP by 2.09 times. In men, there was a tendency towards a decrease in these indicators during the acute period of Q-MI, and the levels of markers increased on the 12<sup>th</sup> day in women. Troponin I levels in male patients was 2 times higher compared to those in women, but not significantly. No significant differences were found in terms of coagulogram indicators. In women, the level

## Key words:

myocardial infarction, heart failure, patient gender, hyperglycemia, copeptin, glycemic profile, lipid profile.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 189-194

of total cholesterol (TC) on day 1 exceeded that in men by 14 %, on day 12 – by 7 %, the level of low density lipoproteins (LDL) on day 1 – by 18 %, on day 12 – by 17 %. In a dynamic follow-up, the level of TC in men significantly decreased by 10 % ( $P = 0.002$ ), and in women by 16 % ( $P < 0.001$ ). The LDL level in men decreased by 17 % ( $P < 0.001$ ), and in women by 18 % ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions.** The men with acute Q-MI complicated by AHF and HG on admission had significantly higher mean levels of glycemia (by 14 %) and standard deviation of HF during the first day of treatment (by 33 %) as compared to women, and also they showed the tendency to higher levels of troponin I, insulin and HOMA index. Female patients with acute Q-MI complicated by AHF and HG on admission, were found to have significantly higher levels of copeptin (2.14 times) and NTproBNP (2.09 times) on day 12, higher levels of TC and LDL on day 1 (GC by 14 %, LDL by 18 %) and on day 12 (GC by 7 %, LDL by 17 %), but they had better dynamics of the decrease in lipid profile indicators during treatment compared with that in men. Coagulogram indices did not differ significantly depending on the patient gender.

#### Ключевые слова:

Q-инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, пол пациента, гипергликемия, копеппин, гликемический профиль, липидограмма.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 189-194

## Гендерные особенности изменений клиничко-лабораторных показателей у больных острым Q-инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью и гипергликемией при госпитализации

В. Д. Сыволап, Н. И. Капшитарь

**Цель работы** – определить гендерные особенности изменений уровней маркеров сердечной недостаточности, нейрогуморального стресса и биохимических показателей крови у больных острым Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН) и гипергликемией (ГГ) при госпитализации.

**Материалы и методы.** Обследовали 84 больных Q-ИМ, осложненным ОСН и ГГ при госпитализации, без сахарного диабета в анамнезе. Средний возраст составил  $67,00 \pm 1,34$  года ( $M \pm m$ ). В зависимости от пола больных поделили на 2 группы: первая ( $n = 52$ ) – пациенты мужского пола, средний возраст –  $63,00 \pm 1,56$  года ( $M \pm m$ ), вторая ( $n = 32$ ) – пациенты женского пола, средний возраст –  $78,00 \pm 1,81$  года. Больным определяли уровень гликемии при госпитализации, среднюю гликемию в течение первых суток, вариабельность гликемического профиля (ГП), уровень копептина, NTproBNP, инсулина, показатели липидограммы, коагулограммы, электролитов крови, рассчитывали НОМА-индекс. На 12 сутки больных дообследовали для определения причины развития ГГ.

**Результаты.** Мужчины имели достоверно более высокий уровень стандартного отклонения ГП на 33 %, средней гликемии в течение первых суток на 14 %. Отмечена тенденция к более высоким показателям уровня инсулина и НОМА-индекса у пациентов мужского пола по сравнению с женщинами (в 2,20 раза и 1,95 раза соответственно). У женщин уровень копептина на 12 сутки достоверно выше, чем у мужчин в 2,14 раза, а NTproBNP – в 2,09 раза. У мужчин установлена тенденция к снижению соответствующих показателей в течение острого периода ИМ, у женщин уровни маркеров повысились на 12 сутки. Уровень тропонина I у больных мужского пола в 2 раза выше по сравнению с женщинами, но недостоверно. По показателям коагулограммы не установили существенные различия. У женщин уровень общего холестерина (ОХ) в 1 сутки превышал соответствующий показатель у мужчин на 14 %, на 12 сутки – на 7 %, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в 1 сутки – на 18 %, на 12 сутки – на 17 %. В динамике наблюдения уровень ОХ у мужчин достоверно снизился на 10 % ( $p = 0,002$ ), у женщин – на 16 % ( $p < 0,001$ ). Уровень ЛПНП у мужчин снизился на 17 % ( $p < 0,001$ ), у женщин – на 18 % ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Мужчины с острым Q-ИМ, осложненным ОСН и ГГ при госпитализации, имеют достоверно более высокие средние уровни гликемии (на 14 %) и стандартного отклонения ГП в течение первых суток лечения (на 33 %) по сравнению с женщинами, а также тенденцию к более высоким уровням тропонина I, инсулина и НОМА-индекса. У женщин с острым Q-ИМ, осложненным ОСН и ГГ при госпитализации, установлены достоверно более высокие уровни копептина (в 2,14 раза) и NTproBNP (в 2,09 раза) на 12 сутки, более высокие показатели ОХ и ЛПНП в 1 сутки (ОХ – на 14 %, ЛПНП – на 18 %) и на 12 сутки (ОХ – на 7 %, ЛПНП – на 17 %), однако отмечена лучшая динамика снижения показателей липидограммы на фоне лечения по сравнению с мужчинами. Показатели коагулограммы в зависимости от пола пациентов достоверно не отличались.

Роль гендерного фактора в епідеміології, патофізіології, клінічних проявах і перебігу серцево-судинних захворювань детально показана у фаховій літературі та не викликає сумнівів [1]. З досліджень випливає, що жінки мають вищий ризик несприятливого перебігу гострого Q-інфаркту міокарда (Q-ИМ) порівняно з пацієнтами чоловічої статі [2]. Опубліковано результати, що вказують: незалежним фактором підвищення ризику в жінок є не власне стать пацієнтів, а вихідні характеристики та супутні захворювання [3]. Доведено, що гіперглікемія (ГГ) під час госпіталізації є незалежним фактором ризику несприятливих подій у хворих на ІМ, частіше розвивається в чоловіків [4]. Особливості лабораторних показників у хворих на Q-ИМ на тлі ГГ під час госпіталізації залежно від статі наведено в доступній фаховій літературі недостатньо, а отже необхідні наступні дослідження.

### Мета роботи

Визначити гендерні особливості змін рівнів маркерів серцевої недостатності, нейрогуморального стресу та біохімічних показників крові у хворих на гострий Q-ИМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю (ГСН) і ГГ під час госпіталізації.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорозького державного медичного університету (ЗДМУ) у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда КНП «Міська лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги» ЗМР. Дизайн до-



слідження погоджено з комісією з питань біоетики ЗДМУ (протокол № 3 від 06 лютого 2020 р.) із висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 84 осіб, які хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, без цукрового діабету в анамнезі. Середній вік становив  $67,00 \pm 1,34$  року ( $M \pm m$ ). Середній рівень глікемії під час госпіталізації –  $8,95 [8,4; 10,4]$  ммоль/л ( $Me [Q25; Q75]$ ). Клас ГСН визначали за Killip (Killip I –  $n = 25$ , Killip II –  $n = 36$ , Killip III –  $n = 24$ ). Залежно від статі хворих поділили на 2 групи: перша ( $n = 52$ ) – чоловіки, середній вік –  $63,00 \pm 1,56$  року ( $M \pm m$ ), друга ( $n = 32$ ) – жінки, середній вік  $78,00 \pm 1,81$  року.

На 12 добу для визначення причини розвитку ГГ хворим виконали пероральний глюкозолерантний тест за стандартною методикою [5]. За результатами тесту, в жінок у 14 (44 %) осіб результат нормальний, а отже їх визначили у групу стресової ГГ, в 11 (34 %) виявили порушення толерантності до глюкози, в 7 (22 %) – уперше виявлений цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Серед хворих чоловічої статі в 19 (37 %) осіб встановили стресову ГГ, у 15 (29 %) – порушення толерантності до глюкози, у 18 (34 %) – ЦД 2 типу. За віком, класом ГСН і видом порушення вуглеводного обміну групи дослідження вірогідно не відрізнялись.

Критерії залучення в дослідження: верифікований гострий Q-ІМ, що ускладнений ГСН (I–III клас за Killip) у перші 24 години від початку захворювання; ГГ під час госпіталізації  $>7,8$  ммоль/л; вік – понад 18 років; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда без зубця Q; верифікований діагноз цукрового діабету в анамнезі; відмова хворих від приймання базової медикаментозної терапії; відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз гострого Q-ІМ і ГСН встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними критеріями, згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [6]. ГГ під час госпіталізації визначали при рівні глюкози крові понад  $7,8$  ммоль/л (згідно з рекомендаціями Американської асоціації ендокринологів та Американської діабетичної асоціації [7]). Гіполіпідемічна терапія (згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 р. [6]) включала навантажувальні дози статинів на догоспітальному етапі (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг) з наступним переходом до терапевтичних доз (20 мг або 40 мг для аторвастатину, 10 мг або 20 мг для розувастатину).

На базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (начальник – д. мед. н., професор А. В. Абрамов) імуноферментним методом здійснювали дослідження рівня копептину у плазмі (набір реагентів Phoenix Pharmaceuticals), NTproBNP (набір реактивів NTproBNP ELISA Kit, «Biomedica», Словаччина) та інсуліну (набір реагентів Insulin Rapid AccuBind ELISA Kits, Monobind Insulin, США) в сироватці крові на 1 добу госпіталізації. Ліпідограму досліджували на базі біохімічної лабора-

торії Університетської клініки ЗДМУ (зав. лабораторії – С. В. Горбачова). Рівні загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької (ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів визначали на 1 і 12 добу ферментним методом на автоматичному біохімічному фотометрі Prestige 24i (Японія) за допомогою наборів компанії PZ CORMAY S.A. (LQ CHOL; LQ TG; HDL DIRECT; LDL DIRECT, Польща). На базі біохімічної лабораторії КНП «Міська лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги» ЗМР визначали рівні тропоніну I, глюкози сироватки крові, натрію, калію, протромбіну, фібрिनотену, виконували аутокоагуляційний тест. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР) розраховували за формулою:

$НОМА-ІР = \text{рівень інсуліну сироватки (мкМО/мл)} \times \text{рівень глюкози (ммоль/л)} / 22,5$ .

Значення індексу понад 2,5 вважали інсулінорезистентністю. Всім пацієнтам визначали рівень глікемії на момент госпіталізації та глікемічний профіль (ГП) у першу добу (вимірювання рівня глюкози капілярної крові 06-00, 12-00, 17-00 і 21-00). За результатами вимірювання розраховували стандартне відхилення (ступінь розкиду даних глікемії), коефіцієнт варіації ГП (частку стандартного відхилення від середнього рівня глюкози) та середній рівень глікемії впродовж доби за стандартною методикою [8].

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілкі. Кількісні ознаки наведені як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного) або  $Me [Q25; Q75]$  (медіана, верхній і нижній квартилі) залежно від виду розподілу. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні для незалежних вибірок та критерію Вілкоксона для залежних вибірок. Вірогідними вважали відмінності при рівні  $p < 0,05$ .

## Результати

За рівнем глікемії під час госпіталізації та коефіцієнта варіації ГП групи дослідження вірогідно не відрізнялися (табл. 1).

Чоловіки мали вірогідно вищий рівень стандартного відхилення ГП на 33 %, вищий середній рівень глікемії впродовж першої доби на 14 %. Визначили тенденцію до вищих показників рівня інсуліну на НОМА-індексу в пацієнтів-чоловіків порівняно з жінками (у 2,20 раза та 1,95 раза відповідно). Показник НОМА-індексу в чоловіків перевищував референтні значення та свідчив про наявність інсулінорезистентності. У групі хворих жіночої статі інсулінорезистентність за показником НОМА-індексу не встановили.

Вищі рівні середньої глікемії протягом доби та стандартного відхилення ГП, наявність вираженої гіперінсулінемії та інсулінорезистентності в чоловіків можна пояснити особливостями вибірки хворих, що виявлені після дообстеження, – більшою кількістю хворих з уперше виявленим діабетом.

Пацієнти жіночої статі мали вищі рівні маркерів серцевої недостатності та нейрогуморального стресу, але вірогідно відрізнялись тільки показники на 12 добу.



**Таблиця 1.** Показники вуглеводного обміну залежно від статі пацієнтів

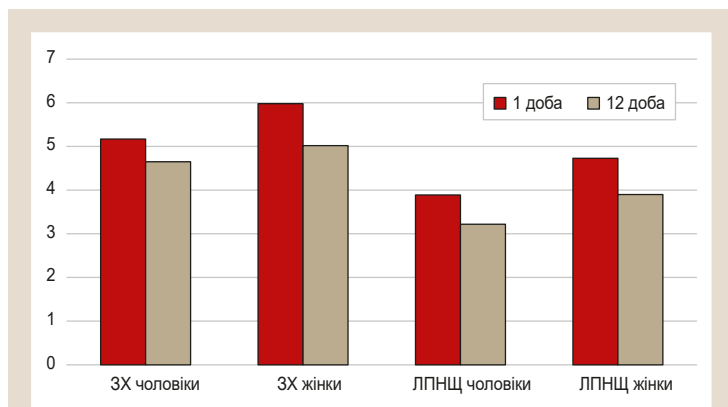
Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки, n = 52	Жінки, n = 32	p-значення
Рівень ГГ під час госпіталізації, ммоль/л	8,9 [8,4; 10,4]	9,0 [8,4;10,8]	0,92
Стандартне відхилення ГП	1,59 [1,04; 2,09]	1,06 [0,75;1,64]	0,03
Середня глікемія впродовж доби, ммоль/л	7,60 [7,04; 8,64]	6,45 [5,90; 7,87]	0,01
Коефіцієнт варіації ГП, %	0,20 [0,13; 0,27]	0,17 [0,12; 0,22]	0,15
Інсулін, мкМО/мл	12,20 [3,68; 17,71]	5,66 [3,29;18,48]	0,38
НОМА-індекс, од.	3,99 [0,47; 7,61]	2,04 [0,52;5,53]	0,33

**Таблиця 2.** Рівні копептину та NTпроBNP залежно від статі пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки, n = 52	Жінки, n = 32	p-значення
Копептин, нг/мл 1 доба	1,92 [0,70; 3,30]	2,77 [1,00; 4,20]	0,21
Копептин, нг/мл 12 доба	1,49 [0,50; 3,80]	3,19 [1,00; 5,40]	0,03
NTпроBNP, пмоль/л 1 доба	37,4 [7,5; 111,7]	50,9 [28,7; 102,7]	0,26
NTпроBNP, пмоль/л 12 доба	32,6 [4,5; 80,4]	68,2 [41,8; 108,1]	0,02

**Таблиця 3.** Показники біохімічного аналізу крові залежно від статі пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки, n = 52	Жінки, n = 32	p-значення
ЗХ 1 доба, ммоль/л	5,17 [4,45; 6,00]	5,98 [5,12; 6,63]	0,030
ЛПВЩ 1 доба, ммоль/л	0,80 [0,63; 1,01]	0,84 [0,64; 1,04]	0,670
ЛПНЩ 1 доба, ммоль/л	3,89 [3,33; 4,94]	4,73 [4,12; 5,42]	0,020
Тригліцериди 1 доба, ммоль/л	1,82 [1,47; 2,36]	1,75 [1,50; 2,02]	0,760
ЗХ 12 доба, ммоль/л	4,65 [3,74; 5,05]	5,02 [4,42; 5,28]	0,030
ЛПВЩ 12 доба, ммоль/л	0,83 [0,61; 0,88]	0,74 [0,61;1,01]	0,420
ЛПНЩ 12 доба, ммоль/л	3,22 [2,64; 3,96]	3,90 [3,20; 4,28]	0,020
Тригліцериди 12 доба, ммоль/л	1,89 [1,66; 2,40]	2,17 [1,76; 2,32]	0,740
АКТ, с	13 [12; 15]	13 [12; 16]	0,630
Фібриноген, г/л	3,77 [3,10; 4,66]	4,21 [3,77; 4,44]	0,700
Протромбін, %	88 [78; 93]	88 [82; 93]	0,440
Калій, ммоль/л	4,22 [3,80; 4,55]	4,00 [3,85; 4,50]	0,790
Натрій, ммоль/л	138 [131; 139]	141 [136; 142]	0,002
Тропонін I, нг/мл	5,2 [0,5; 6,8]	2,6 [0,5; 6,5]	0,490



**Рис. 1.** Динаміка рівнів ЗХ і ЛПНЩ залежно від статі хворих.

У жінок рівень копептину на 12 добу вірогідно вищий, ніж у чоловіків у 2,14 раза, NTпроBNP – у 2,09 раза. Крім того, в чоловіків встановлена тенденція до зниження відповідних показників упродовж гострого періоду ІМ (копептину – на 22 %,  $p = 0,7$ ; NTпроBNP – на 13 %,  $p = 0,16$ ), а в жінок рівні маркерів підвищились на 12 добу (копептину – на 13 %,  $p = 0,81$ ; NTпроBNP – на 25 %,  $p = 0,66$ ), але невірогідно.

У жінок виявили вірогідно вищий рівень натрію (на 2 %). За рівнем калію групи вірогідно не відрізнялись. Рівень тропоніну I у хворих чоловічої статі вдвічі вищий порівняно з жінками, але невірогідно. За показниками коагулограми істотні відмінності не встановили.

У жінок визначили вірогідно вищі рівні ЗХ і ЛПНЩ на 1 та 12 добу. Рівень ЗХ на 1 добу перевищував відповідний показник у чоловіків на 14 %, на 12 добу – на 7 %, рівень ЛПНЩ на 1 добу – на 18 %, на 12 добу – на 17 %.

У динаміці спостереження в гострому періоді ІМ на тлі гіполіпідемічної терапії рівень ЗХ у чоловіків вірогідно знизився на 10 % ( $p = 0,002$ ), у жінок – на 16 % ( $p < 0,001$ ). Рівень ЛПНЩ у чоловіків зменшився на 17 % ( $p < 0,001$ ), у жінок – на 18 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Динаміка ЛПВЩ і тригліцеридів невірогідна.

## Обговорення

За результатами міжнародних досліджень, хворі на Q-ІМ жіночої статі вірогідно старші за чоловіків у середньому на 4,5 року (68,5 vs 63,0 року,  $p < 0,001$ ) [9]. У нашому дослідженні жінки, які хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, також були старші (різниця середнього віку – 15 років), але невірогідно.

Щодо рівня копептину відомості фахової літератури суперечливі. За результатами дослідження Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort [10], рівні копептину в чоловіків із гострим ІМ вірогідно вищі, ніж у жінок (11,5 проти 8,5 пмоль/л,  $p = 0,04$ ). Аналогічні зміни виявлені в загальній контрольній популяції та після класифікації хворих залежно від порушення вуглеводного обміну (в чоловіків – 7,1 пмоль/л, у жінок – 4,4 пмоль/л,  $p < 0,01$ ). За результатами іншого дослідження, не виявили вірогідну кореляцію між статтю хворих на гострий ІМ і рівнем копептину [11]. Відомо, що копептин – маркер ендогенного стресу та несприятливого прогнозу у хворих на гострий ІМ [12]. Рівень копептину має прямий зв'язок із розміром зони некрозу та зниженням скоротливої здатності лівого шлуночка в пацієнтів з елевацією сегмента ST [13]. Збільшення рівня копептину від 1 до 7 доби госпіталізації в пацієнтів із гострим ІМ – предиктор рецидиву та несприятливого перебігу захворювання [14]. За результатами нашого дослідження, на 12 добу рівень копептину в жінок вірогідно вищий, ніж у чоловіків; це може бути одним із пояснень гіршого прогнозу у хворих жіночої статі за даними наукової літератури.

N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NTпроBNP) – золотий стандарт у діагностиці та прогнозуванні перебігу СН у хворих на ІМ. Результати нашого дослідження відповідають відомостям фахової літератури про те, що рівень NTпроBNP у жінок, які хворі на гострий ІМ, вірогідно вищий, ніж у чоловіків ( $p < 0,01$ ) [15].

Оцінювання впливу статі на ступінь зниження ліпідів і ризик несприятливих серцево-судинних подій на тлі терапії статинами в 6 рандомізованих клінічних випробуваннях показало: зміни ліпідограми в чоловіків і жінок загальної популяції однакові, а наявність і характер дисліпідемії у хворих на ІМ залежно від статі вірогідно не відрізнялись [16]. За даними інших

авторів [17], двофакторний дисперсійний аналіз ліпідного профілю показав високу статистичну значущість статі й віку, а жінки загальної популяції мали вірогідно вищі середні значення ЗХ, ЛПНЩ і ЛПВЩ, ніж чоловіки ( $p < 0,0001$ ); це відповідає результатам нашого дослідження.

Крім того, в нашій роботі виявили тенденцію до вищого рівня тропоніну I в чоловіків. Відповідні результати зареєстрували і в інших дослідженнях. За даними N. Isiksan et al. [18], встановлено вірогідну різницю між чоловіками та жінками за дисперсією тропоніну залежно від статі ( $p < 0,05$ ). Середні значення тропоніну T для жінок становили  $290 \pm 900$  нг/л, а для чоловіків –  $760 \pm 2070$  нг/л.

Досліджуючи ризик кровотечі на тлі терапії тикагрелором [19], встановили: частота серйозних кровотеч у жінок перевищувала відповідний показник у чоловіків утричі. Втім у багатопараметричній моделі жіноча стать не була незалежним предиктором кровотечі. За результатами нашого дослідження, показники коагулограми до початку лікування в чоловіків і жінок вірогідно не відрізнялися.

## Висновки

1. Чоловіки, які хворі на гострий Q-ІМ, що ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, мають вірогідно вищі середні рівні глікемії (на 14 %) та стандартного відхилення ГП упродовж першої доби лікування (на 33 %) порівняно з жінками, а також тенденцію до вищого рівня тропоніну I, інсуліну та НОМА-індексу.

2. У жінок, які хворі на гострий Q-ІМ, що ускладнений ГСН і ГГ під час госпіталізації, встановили вірогідно вищі рівні копептину (у 2,14 раза) та NTproBNP (у 2,09 раза) на 12 добу, вищі показники ЗХ і ЛПНЩ на 1 добу (ЗХ – на 14 %, ЛПНЩ – на 18 %) та на 12 добу (ЗХ – на 7 %, ЛПНЩ – на 17 %), але кращу динаміку зниження показників ліпидограми на тлі лікування порівняно з чоловіками.

3. Показники коагулограми залежно від статі пацієнтів вірогідно не відрізнялись.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають у визначенні особливостей кардіогемодинаміки залежно від статі хворих, а також впливу цих факторів на короткочасний і віддалений прогноз пацієнтів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0114U001392.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.12.2020

Після доопрацювання / Revised: 16.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.01.2021

## Відомості про авторів:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7342-9065](https://orcid.org/0000-0002-7342-9065)

Капшитар Н. І., доктор філософії, асистент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1997-1184](https://orcid.org/0000-0003-1997-1184)

## Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kapshytar N. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Капшитар Н. И., доктор философии, ассистент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A Report From the American Heart Association / A. S. Go et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129. Issue 3. P. e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
- [2] Kytö V., Sipilä J., Rautava P. Gender and In-hospital Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from a Multihospital Nationwide Registry Study of 31,689 Patients). *American Journal of Cardiology*. 2015. Vol. 115. Issue 3. P. 303-306. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.001>
- [3] Time trends in STEMI – improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWEDEHEART register / S. S. Lawesson, J. Alfredsson, M. Fredrikson, E. Swahn. *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. Issue 2. P. e000726. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000726>
- [4] Does stress hyperglycemia affect mortality? Acute myocardial infarction – case control study / H. Cinar et al. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2019. Vol. 4. P. e201-e207. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.87303>
- [5] Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, 2006. URL : [https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)
- [6] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST : наказ МОЗ України від 02.07.2014 № 455. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17>
- [7] American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control / E. S. Moghissi et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. Issue 6. P. 1119-1131. <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
- [8] Tylee T. S., Trence D. L. Glycemic Variability: Looking Beyond the A1C. *Diabetes Spectrum*. 2012. Vol. 25. Issue 3. P. 149-153. <https://doi.org/10.2337/diaspect.25.3.149>
- [9] Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands / M. E. Ten Haaf et al. *Netherlands Heart Journal*. 2019. Vol. 27. Issue 5. P. 263-271. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1271-0>
- [10] Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort / M. I. Smaradottir et al. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2017. Vol. 14. Issue 2. P. 69-76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
- [11] Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction / M. O. Ay, A. K. Erenler, T. Dogan, M. Yetim. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21. Issue 7. P. 1576-1582.
- [12] Prognostic Performance of Multiple Biomarkers in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Analysis From the MERLIN-TIMI 36 Trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) / R. G. O'Malley et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 16. P. 1644-1653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.034>

- [13] Does plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST-elevation myocardial infarction / V. Ananth et al. *International Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 219. P. 326-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.025>
- [14] Ермак А. С., Кравчун П. Г., Рындина Н. Г. Прогностическая ценность копептина и MRproADM в отношении рецидива острого инфаркта миокарда у больных с ожирением. *Медицина*. 2015. № 2. С. 24-27.
- [15] NT-proBNP is associated with age, gender and glomerular filtration rate in a community-dwelling population / J. Zhang et al. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019. Vol. 12. Issue 10. P. 12220-12227.
- [16] Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events: A Sex-Based Meta-analysis / J. Gutierrez, G. Ramirez, T. Rundek, R. L. Sacco. *Archives of Internal Medicine*. 2012. Vol. 172. Issue 12. P. 909-919. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2145>
- [17] Возрастная и гендерная характеристика распространенности дислипидемии среди жителей г. Бишкек / Т. М. Мураталиев и др. *Клиницист*. 2018. Т. 12. № 3-4. С. 37-44. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-37-44>
- [18] Effect of age and gender differences on high-sensitive troponin T measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction / N. Isiksacan et al. *Journal of Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 43. Issue 1. P. 35-40. <https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0326>
- [19] Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis / D. Venetsanos et al. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7. Issue 9. P. e015241. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015241>

## References

- [1] Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2014). Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
- [2] Kytö, V., Sipilä, J., & Rautava, P. (2015). Gender and In-hospital Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from a Multihospital Nationwide Registry Study of 31,689 Patients). *American Journal of Cardiology*, 115(3), 303-306. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.001>
- [3] Lawesson, S. S., Alfredsson, J., Fredrikson, M., & Swahn, E. (2012). Time trends in STEMI – improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWE-DEHEART register. *BMJ Open*, 2(2), Article e000726. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000726>
- [4] Cinar, H., Avci, A., Gulen, M., Avci, B. S., Comertpay, E., & Satar, S. (2019). Does stress hyperglycemia affect mortality? Acute myocardial infarction – case control study. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*, 4, e201-e207. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.87303>
- [5] WHO, & IDF. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. [https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (2014, July 02). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hostromu koronaromomu syndromi z elevatsiieiu sehmenta ST* [On approval and adoption of medical and technological documents on standardization of medical care for ST-segment elevation acute coronary syndrome (No. 455)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17>
- [7] Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., Inzucchi, S. E., Ismail-Beigi, F., Kirkman, M. S., Umpierrez, G. E., American Association of Clinical Endocrinologists, & American Diabetes Association. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119-1131. <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
- [8] Tylee, T. S., & Trence, D. L. (2012). Glycemic Variability: Looking Beyond the A1C. *Diabetes Spectrum*, 25(3), 149-153. <https://doi.org/10.2337/diaspect.25.3.149>
- [9] Ten Haaf, M. E., Bax, M., Ten Berg, J. M., Brouwer, J., Van't Hof, A. W., van der Schaaf, R. J., Stella, P. R., Tjon Joe Gin, R. M., Tonino, P. A., de Vries, A. G., Zijlstra, F., Boersma, E., & Appelman, Y. (2019). Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Netherlands Heart Journal*, 27(5), 263-271. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1271-0>
- [10] Smaradottir, M. I., Ritsinger, V., Gyberg, V., Norhammar, A., Näsman, P., & Mellbin, L. G. (2017). Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 14(2), 69-76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
- [11] Ay, M. O., Erenler, A. K., Dogan, T., & Yetim, M. (2017). Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(7), 1576-1582.
- [12] O'Malley, R. G., Bonaca, M. P., Scirica, B. M., Murphy, S. A., Jarolim, P., Sabatine, M. S., Braunwald, E., & Morrow, D. A. (2014). Prognostic Performance of Multiple Biomarkers in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Analysis From the MERLIN-TIMI 36 Trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(16), 1644-1653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.034>
- [13] Ananth, V., Beig, J. R., Trambo, N. A., Rasool, R., Choh, N. A., Bashir, S., Rather, H. A., & Lone, A. A. (2016). Does plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 219, 326-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.025>
- [14] Iermak, A. S., Kravchun, P. G., & Rindina, N. G. (2015). Prognosticheskaya tsennost' kopeptina i MRproADM v otnoshenii retsidiva ostrogo infarkta miokarda u bol'nykh s ozhireniem [Copeptin's and MR-proADM's predictive value in relation of recurrence of acute myocardial infarction in patients with obesity]. *Meditsina*, (2), 24-27. [in Russian].
- [15] Zhang, J., Wang, X., Xiao, W., Liu, Y., Wu, H., Ye, P., & Sheng, L. (2019). NT-proBNP is associated with age, gender and glomerular filtration rate in a community-dwelling population. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12(10), 12220-12227.
- [16] Gutierrez, J., Ramirez, G., Rundek, T., & Sacco, R. L. (2012). Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events: A Sex-Based Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 172(12), 909-919. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2145>
- [17] Murataliev, T. M., Zventsova, V. K., Radzhapova, Z. T., Kalinicheva, I. V., Zhanyshbekova, N. Zh., Sultan, u. E., & Mukhtarenko, S. Yu. (2018). Vozrastnaya i gendernaya kharakteristika rasprostranennosti dislipidemii sredi zhitel'ei g. Bishkek [Age and gender characteristics of dyslipidemia prevalence among the Bishkek city residents]. *Klinitsist*, 12(3-4), 37-44. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-37-44>
- [18] Isiksacan, N., Biyik, I., Opan, S., Caglar, F. N. T., Erturk, M., Yazan, S., Kasapoglu, P., Karabulut, D., Kocamaz, N., Yildirim, M. R., Baycan, O. F., Ozalp, B., Karakurt, H., & Akturk, I. F. (2019). Effect of age and gender differences on high-sensitive troponin T measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of Laboratory Medicine*, 43(1), 35-40. <https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0326>
- [19] Venetsanos, D., Sederholm Lawesson, S., Alfredsson, J., Janzon, M., Cequier, A., Chetibi, M., Goodman, S. G., Van't Hof, A. W., Montalescot, G., & Swahn, E. (2017). Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis. *BMJ Open*, 7(9), Article e015241. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015241>

## Ендотелійпротекторні та антигіпоксичні властивості кверцетину у хворих літнього віку з метаболічним синдромом

О. В. Коркушко<sup>id A,F</sup>, І. А. Антонюк-Щеглова<sup>id A,B,C,D,E</sup>, С. С. Наскалова<sup>id \*B,C,D,E</sup>,  
О. В. Бондаренко<sup>id B,C,E</sup>, О. М. Гриб<sup>B,C</sup>, В. Б. Шатило<sup>id A,C,E,F</sup>, Н. М. Кошель<sup>id C</sup>

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова 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

**Мета роботи** – дослідити вплив курсового застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин і резистентність організму до гіпоксії у хворих літнього віку з метаболічним синдромом.

**Матеріали та методи.** Ефективність кверцетину вивчали у 110 хворих літнього віку (60–74 років), яких поділили порівну на основну та контрольну групи. Пацієнти з основної групи впродовж 3 місяців отримували кверцетин у добовій дозі 240 мг, а контрольної групи протягом такого самого періоду приймали плацебо. До та після курсу лікування досліджували функцію ендотелію мікросудин методом лазерної доплерівської флоуметрії, включаючи пробу з постоклюзивною гіперемією та гіпоксичну пробу (ізокапічна нормобарична гіпоксія) тривалістю 20 хв, під час якої визначали рівень сатурації крові ( $SpO_2$ ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ).

**Результати.** У групі пацієнтів, які отримували кверцетин, виявили покращення вазомоторної функції ендотелію мікросудин шкіри. Це підтверджує статистично значуще підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) і тривалості періоду відновлення ОШШК до початкового рівня під час проби з постоклюзивною гіперемією. Курсове застосування кверцетину також призвело до меншого зниження  $SpO_2$  під час гіпоксичної проби, зменшення абсолютних величин систолічного та діастолічного АТ; водночас зменшувався приріст систолічного АТ на 20 хв гіпоксичної проби.

**Висновки.** У хворих літнього віку з метаболічним синдромом курсове (протягом 3 місяців) застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин і підвищує резистентність організму до гіпоксії.

### Ключові слова:

метаболічний синдром, літній вік, кверцетин, функціональний стан ендотелію, гіпоксія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 195-201

\*E-mail: [naskaiov@bigmir.net](mailto:naskaiov@bigmir.net)

## Endotheliumprotectiv and antihypoxic properties of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome

O. V. Korkushko, I. A. Antoniuk-Shcheglova, S. S. Naskalova, O. V. Bondarenko, O. M. Hryb, V. B. Shatylo, N. M. Koshel

**Aim:** To investigate the effectiveness of course quercetin in improving functional state of the microvascular endothelium and to determine the possibility of using quercetin to increase body resistance to hypoxia in the elderly.

**Materials and methods.** The effectiveness of quercetin in improving the functional state of the endothelium and increasing body resistance to hypoxia was studied in 110 elderly patients with metabolic syndrome, who were divided equally into the main and control groups. Patients in the main group received quercetin at a daily dose of 240 mg for 3 months, and patients in the control group received placebo for the same period. Before and after treatment, the microvascular endothelial function was studied by laser Doppler flowmetry using the post-occlusive hyperemia test. Acute hypoxic test was performed under isocapnic normobaric hypoxia, during which the followings were recorded: blood saturation ( $SpO_2$ ), heart rate and diastolic blood pressure (BP).

**Results.** In the group of patients receiving quercetin, there was an improvement in blood flow to the skin, as evidenced by a statistically significant increase in the maximum volumetric rate of cutaneous blood flow and the duration of the recovery period of OSHSK to baseline in the post-occlusive hyperaemia. The course of quercetin also led to a less significant decrease in  $SpO_2$  during hypoxic test and to a decrease in the absolute values of systolic and diastolic blood pressure, while reducing an increase of the systolic blood pressure on the 20<sup>th</sup> min of the hypoxic test.

**Conclusions.** In elderly patients with metabolic syndrome (within a 3 month course) the use of quercetin has improved the microvascular endothelium functional status and increased the resistance to hypoxia.

### Key words:

metabolic syndrome, elderly age, quercetin, functional state of the endothelium, hypoxia.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 195-201

## Эндотелийпротекторные и антигипоксические свойства кверцетина у больных пожилого возраста с метаболическим синдромом

О. В. Коркушко, И. А. Антонюк-Щеглова, С. С. Наскалова, Е. В. Бондаренко, О. Н. Гриб, В. Б. Шатило, Н. М. Кошель

**Цель работы** – исследовать влияние курсового применения кверцетина на функциональное состояние эндотелия микрососудов и резистентность организма к гипоксии у больных пожилого возраста с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Эффективность кверцетина изучали у 110 больных пожилого возраста (60–74 года), которых поровну поделили на основную и контрольную группы. Больные основной группы в течение 3 месяцев принимали кверцетин в суточной дозе 240 мг, а пациенты контрольной группы в течение такого же периода получали плацебо. До и после курса

### Ключевые слова:

метаболический синдром, пожилой возраст, кверцетин, функциональное состояние эндотелия, гипоксия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 195-201



лечения проводили исследование функции эндотелия микрососудов методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением пробы с постокклюзивной гиперемией и гипоксической пробы (изокапническая нормобарическая гипоксия) продолжительностью 20 мин, во время которой определяли уровень сатурации крови ( $SpO_2$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

**Результаты.** В группе пациентов, получавших кверцетин, отмечено улучшение вазомоторной функции эндотелия микрососудов кожи. Об этом свидетельствует статистически значимое повышение максимальной объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) и продолжительности периода восстановления ОСКК к исходному уровню при проведении пробы с постокклюзивной гиперемией. Курсовое применение кверцетина также привело к менее значительному снижению  $SpO_2$  в ходе гипоксической пробы, к уменьшению абсолютных величин систолического и диастолического АД; одновременно уменьшался прирост систолического АД на 20 минуте гипоксической пробы.

**Выводы.** У больных пожилого возраста с метаболическим синдромом курсовое (в течение 3 месяцев) применение кверцетина улучшает функциональное состояние эндотелия микрососудов и повышает резистентность организма к гипоксии.

Эндотелій судин – активний паракринний, ендокринний та аутокринний орган, який здійснює регулювання судинного тону та підтримку гомеостазу судин [1]. Ендотеліальна дисфункція характеризується порушенням балансу між синтезом ендотелієм біологічно активних речовин із вазодилатуючими та вазоконстрикторними властивостями в бік збільшення їхньої продукції, а також є визначальним фактором мікросудинної дисфункції. Крім того, ендотеліальна дисфункція – наслідок внутрішньосудинного запалення, порушення коагулянтного стану та частково пов'язана з локальним утворенням активних форм кисню [2].

У багатьох роботах останніх років вивчають роль порушення функціонального стану ендотелію в розвитку різних захворювань [3,4]. Функціональний стан ендотелію погіршується також під час старіння: знижується синтез NO ендотелієм, посилюється чутливість судинної стінки до дії судинозвужувальних факторів [5].

Відомо також, що в осіб літнього віку зростає чутливість і знижується стійкість організму до впливу гіпоксії [6]. Під час старіння знижується рівень вільного кисню в тканинах і підвищується вміст недоокислених продуктів, відбувається активація реакцій гліколізу. Гіпоксичні стани супроводжуються утворенням вільних радикалів у мітохондріях, мембранах, ендотеліальних клітинах. Вільні радикали пошкоджують мембранні структури, порушують функцію іонних насосів, окислювальне фосфорильовання [7]. Запобігати таким негативним явищам могли б препарати з класу антиоксидантів.

Антиоксиданти рослинного походження поєднують високу ефективність із відсутністю виразних побічних ефектів. Так, доцільне використання сполук із ряду флавоноїдів. Кверцетин – найпоширеніший представник флавоноїдів, який вважають потенційною сполукою для профілактики серцево-судинних захворювань.

За даними Н. Михайловської, Т. Олійник (2016), у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із гіпотириозом кверцетин у разі додавання до базисної терапії сприяє поліпшенню ендотеліальної функції. Через 3 місяці лікування спостерігали зниження концентрації маркерів системного запалення (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин) й ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1) [8].

Позитивний вплив кверцетину щодо нормалізації скоротливих і дилататорних реакцій судин шляхом корекції метаболізму NO в ендотелії спостерігали О. В. Паршиков і співавт. [9].

У фаховій літературі є також відомості про застосування кверцетину у разі розвитку гіпоксії. Так,

у роботі О. Lozano et al. (2019) показано, що за умов гіпоксії кверцетин сприяє збереженню мітохондріальної функції та синтезу АТФ завдяки пригніченню окисного стресу; це вказує на можливий потенціал кверцетину в лікуванні серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить оксидативний стрес [10]. За даними І. С. Chis et al. (2019), у тканині серця щурів, які перебували під впливом гіпобаричної гіпоксії, зростали маркери окислювального стресу (вміст малонового діальдегіду), а активність деяких антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) зменшувалась. Застосування кверцетину призводило до зниження рівня малонового діальдегіду та підвищення активності антиоксидантних ферментів [11].

Отже, перспективним може бути застосування кверцетину в разі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS), який розвивається під час коронавірусних пневмоній. ARDS – загрозливе для життя запальне ураження легень, коли порушується газообмін і настає гіпоксія. Враховуючи властивості кверцетину, можна говорити про патогенетичне обґрунтування його застосування у разі ARDS.

За останніми клінічними повідомленнями, при COVID-19 утворюється надмірна кількість реактивних видів кисню, які окислюють клітинні білки та мембранні ліпіди, швидко знищують не тільки заражені вірусом клітини, але й нормальні клітини легень та інших органів [12]. Тому можливе застосування антиоксидантів для зменшення пошкодження, спричинених COVID-19.

За даними J. Betsy et al. (2020), однією з функцій нейтрофілів є здатність утворювати нейтрофільні позаклітинні пастки (НЕТ), що може спричинити ураження органів і зростання смертності від COVID-19 [12]. Кверцетин пригнічує утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, які є механізмом запуску ARDS [13].

Вірус SARS-COV вивчений *in vitro* і на мишах, показано, що він стимулює медіатори запалення *in vitro* та *in vivo* завдяки дії на NF-κB [14]. Рівень NF-κB більший у легенях мишей. Інгібітори NF-κB покращували виживаність мишей і зменшували запалення, спричинене rSARS-COV. Серед речовин, що інгібують NF-κB і можуть послаблювати реакції на запалення під час інфекції SARS-COV2 [15,16], – кверцетин, який пригнічує активність протеосоми, а без неї не працюватиме NF-κB [17].

Отже, завдяки антиоксидантній і протизапальній активності кверцетину може впливати на низку механізмів при ARDS, зменшуючи його загрозливий прояви, як-от порушення газообміну, розвиток гіпоксії та ендотеліальної дисфункції.

## Мета роботи

Дослідити вплив курсового застосування кверцетину на функціональний стан ендотелію мікросудин і резистентність організму до гіпоксії у хворих літнього віку з метаболічним синдромом.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 110 пацієнтів вікової групи 60–74 роки з проявами метаболічного синдрому (МС), які дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження виконали відповідно до законів України та принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди погоджені комісією з питань медичної етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 11 від 17.06.2016 р.).

Пацієнтів, які відповідали критеріям МС за рекомендаціями АТФ III (2001) [18] та не мали важкої клінічної патології з боку інших органів і систем, поділили порівну на основну та контрольну групи, використовуючи метод конвертів, де рандомізаційний номер відповідає найменшому, ще нікому не присвоєному номеру.

Як базисну терапію пацієнти обох груп отримували інгібітори АПФ, статини й ацетилсаліцилову кислоту (75–100 мг) у постійній дозі протягом не менше ніж місяць до залучення та впродовж усього дослідження.

Пацієнти основної групи протягом 3 міс. отримували кверцетин (препарат Квертин, жувальні таблетки виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», по 80 мг (2 таблетки) тричі на добу). Хворі контрольної групи отримували плацебо (по 2 таблетки тричі на добу впродовж 3 міс.).

Для об'єктивізації оцінювання ефективності кверцетину пацієнтам не рекомендували приймання медикаментозних препаратів і біологічних добавок, які б потенційно впливали на динаміку показників, які вивчали.

Для дослідження функції ендотелію мікросудин використовували методику лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), яка дає змогу реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі у стані спокою та під час функціональних проб.

Метод ЛДФ ґрунтується на вимірюванні доплерівської компоненти у спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) у мікросудинах. Сигнал ЛДФ кількісно характеризує кровотік у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венах). Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (Transonic Systems Inc, США). Стан вазомоторної функції ендотелію мікросудин визначали за методикою, що запропонована О. В. Коркушом і В. Ю. Лішневською [5]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку в початковому стані (ОШШК<sub>поч.</sub>), потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хвилин перетискали судини плеча манжеткою, у якій тиск перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин унаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням

ендотелієм мікросудин оксиду азоту. У цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК<sub>макс</sub>) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень (t<sub>відн.</sub>). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Для оцінювання реакції організму на гіпоксичний стимул 35 пацієнтам вранці, через 2–3 години після сніданку проводили гостру гіпоксичну пробу тривалістю 20 хв. Стан ізокапічної нормобаричної гіпоксії викликали вдиханням готової стандартизованої газової суміші зі зниженим умістом кисню (12 % O<sub>2</sub> і 88 % N<sub>2</sub>). Під час гострої гіпоксичної проби щохвилини визначали рівень сатурації крові (SpO<sub>2</sub>), кожні 2 хв реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ). Сатурацію крові реєстрували за допомогою монітора «ЮМ300» фірми «ЮТАС» (Україна) пульсоксиметричним методом.

Гіпоксичну пробу проводили до початку застосування кверцетину (або плацебо) та після курсу лікування.

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc.). Оцінили розподіл даних на нормальність, встановили нормальний розподіл даних, що дало змогу використовувати параметричні методи статистики. Статистичну значущість показників визначали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Варіаційна статистика для даних наведена як середнє значення ± стандартна похибка. Різницю вважали значущою при p < 0,05.

## Результати

Дисфункція ендотелію – одна з провідних патогенетичних ланок формування артеріальної гіпертензії, одного з критеріїв МС. Це обґрунтовує необхідність корекції названих порушень під час лікування хворих літнього віку з МС.

У групі пацієнтів, які отримували кверцетин, виявили поліпшення кровотоку у шкірі. Так, загалом у групі під час проби з постоклюзивною гіперемією спостерігали статистично значуще підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку та тривалості періоду її відновлення до початкового рівня (табл. 1). Односпрямовані зміни цих показників свідчать про вірогідне поліпшення вазомоторної функції ендотелію мікросудин, що підтверджується збільшенням показника ендотеліальної функції на  $15,80 \pm 5,34$  %, p < 0,05.

У хворих контрольної групи, котрі не отримували кверцетин, через 3 міс. не виявили покращення показників вазомоторної функції ендотелію мікросудин.

Під час двофакторного дисперсійного аналізу (досліджували вплив фактора лікування кверцетином і фактора тривалості терапії) не виявили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника ОШШК у спокої (ANOVA, F = 0,39; p = 0,53), але встановили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника ОШШК<sub>макс</sub> (ANOVA, F = 8,6; p = 0,004).

Аналізуючи індивідуальні дані, встановили: поліпшення функціонального стану ендотелію мікросудин відбулося у 38 із 55 хворих (69 %), які отримували кверцетин. До застосування кверцетину у цих обстежених

**Таблиця 1.** Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку у стані спокою та під час проби з постоклюзивною гіперемією до та після курсового застосування кверцетину ( $M \pm m$ )

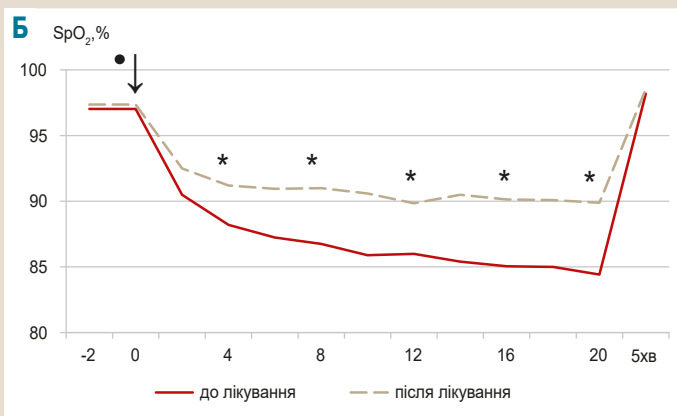
Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 55)		Основна група (n = 55)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОШШК у спокої, мл/(хв × 100 г тканини)	1,08 ± 0,03	1,04 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,05 ± 0,02
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв × 100 г тканини)	5,65 ± 0,23	5,25 ± 0,27	5,69 ± 0,25	6,67 ± 0,24*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	110,78 ± 5,35	101,36 ± 4,20	102,18 ± 5,15	123,04 ± 4,78*
Ендотеліальна функція, %	74,57 ± 4,66	66,0 ± 4,51	77,88 ± 4,89	93,68 ± 5,11*

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність зміни показника під впливом лікування.

**Таблиця 2.** Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією до та після курсового застосування кверцетину в підгрупах хворих із різною максимальною ОШШК до лікування ( $M \pm m$ )

Показники, одиниці вимірювання	Максимальна ОШШК понад 5 мл/(хв × 100 г тканини), n = 17		Максимальна ОШШК менше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини), n = 38	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОШШК в спокої, мл/(хв × 100 г тканини)	1,11 ± 0,03	1,07 ± 0,03	0,93 ± 0,03	1,04 ± 0,04*
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/(хв × 100 г тканини)	6,99 ± 0,26	6,94 ± 0,29	4,17 ± 0,14	6,28 ± 0,39**
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	112,50 ± 7,32	119,07 ± 6,59	89,27 ± 6,26	128,65 ± 6,76**
Ендотеліальна функція, %	93,74 ± 7,29	95,02 ± 7,72	59,0 ± 3,58	89,68 ± 6,62**

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$  – вірогідність зміни показника під впливом лікування.



**Рис. 1.** Сатурація крові під час гіпоксичної проби до та після тривалого курсового лікування. А – контрольна група (плацебо); Б – основна група (кверцетин), стрілкою позначено початок гіпоксичної проби. \*:  $p < 0,05$  – вірогідність зміни показника під впливом лікування.

максимальна ОШШК під час проби з постоклюзивною гіперемією була менше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини), що свідчить про порушення вазомоторної функції ендотелію (ендотеліальної дисфункції) [5]. Після курсового застосування кверцетину саме в них визначили статистично значуще зростання максимальної об'ємної швидкості

шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією та тривалості періоду відновлення до початкового рівня (табл. 2); це свідчить про істотне поліпшення функціонального стану ендотелію мікросудин.

Під час двофакторного дисперсійного аналізу (досліджували вплив фактора ОШШК менше ніж і більше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини) та фактора тривалості терапії на показники), виявили вірогідний вплив фактора ОШШК менше ніж і більше ніж 5 мл/(хв × 100 г тканини) на дисперсію показника ОШШК у спокої (ANOVA,  $F = 10,7$ ;  $p = 0,0014$ ), на дисперсію показника ОШШК<sub>макс</sub> (ANOVA,  $F = 36,9$ ;  $p = 0,0001$ ) та дисперсію показника  $t_{\text{відн}}$  (ANOVA,  $F = 1,004$ ;  $p = 0,31$ ). Фактор тривалості лікування вірогідно впливав на дисперсію показника ОШШК<sub>макс</sub> (ANOVA,  $F = 12,9$ ;  $p = 0,0005$ ) та дисперсію показника  $t_{\text{відн}}$  (ANOVA,  $F = 11,4$ ;  $p = 0,001$ ).

Отже, тривале застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин у людей похилого віку з дисфункцією ендотелію. Вплив препарату на ендотеліальну дисфункцію можна пояснити антиоксидантною та вазопротекторною діями кверцетину, які проявляються в нейтралізації вільних радикалів і захисті ліпідного шару біомембран від пошкодження, в активації ферментів власного антиоксидантного захисту організму [19]. Вазопротекторні ефекти кверцетину реалізуються внаслідок його здатності знижувати активність запального процесу в ендотелії судин, посилювати активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS); це підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах і призводить до покращення функції ендотелію. Крім того, кверцетин зменшує продукцію ендотелієм адгезивних молекул і гальмує процеси тромбогенезу [20,21].

Для з'ясування можливості застосування кверцетину для підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом проведено гіпоксичну пробу. Пацієнти перенесли її добре, без істотних побічних реакцій.

Головним неінвазивним параметром, що характеризує стан резистентності організму до впливу гіпоксії, вважають показник сатурації крові [6].

Виявили вірогідний вплив застосування кверцетину на дисперсію показника на 20 хвилині гіпоксичної проби (ANOVA,  $F = 5,25$ ;  $p = 0,03$ ).

Курсове застосування кверцетину призвело до меншого зниження  $SpO_2$  під час гіпоксичної проби (рис. 1Б). У контрольній групі після 3 місяців спостереження не виявили вірогідні зміни, а зменшення сатурації крові при дозованій гіпоксії більш істотне (рис. 1А).

Після курсового застосування кверцетину в основній групі за умов гіпоксії виявили зменшення абсолютних величин систолічного й діастолічного АТ, а також зменшення приросту систолічного АТ на 20 хв гіпоксичної проби (табл. 3). Ці зміни вказують на зменшення стресової відповіді серцево-судинної системи на гіпоксію під час тривалого використання кверцетину (табл. 3), що також свідчить про підвищення загальної резистентності організму до впливу гіпоксії.

## Обговорення

Отже, застосування кверцетину призвело до підвищення резистентності до гіпоксії в людей похилого віку з метаболічним синдромом.

Антигіпоксична дія флавоноїдів пов'язана з їхніми антиоксидантними властивостями, що реалізуються в стабілізації ліпідного матриксу мембран та оновленні функціональної активності клітин [11]. Особлива роль належить антиліпооксигеназним властивостям кверцетину, що в умовах гіпоксії дають змогу знизити вміст у тканинах агресивних ендогенних прогіпоксантів, як-от лейкотрієни. Можливо, механізм антигіпоксичної дії кверцетину пов'язаний із властивістю біофлавоноїдів поліпшувати енергетичний обмін клітин, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, активувати власні ферменти антиоксидантного захисту (супероксиддисмутазу, каталазу), інгібувати синтез тромбоксану А та підсилювати синтез простагліцинів, зменшувати рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності [10,11,21].

У багатьох публікаціях щодо COVID-19 висвітлено роль системного пошкодження ендотелію та порушення мікроциркуляції [22]. Автори наводять докази прямої вірусної інфекції ендотеліальної клітини та дифузного ендотеліального запалення. COVID-19-ендотеліт може пояснити системне порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19. Розлад мікроциркуляції в легенях – один із механізмів розвитку тяжкого стану у разі розвитку коронавірусної пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому, коли порушується газообмін і настає гіпоксія.

Раніше показали, що кверцетин має комплексний сприятливий вплив на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику: сприяє покращенню показників вуглеводного й ліпідного обміну, реологічних властивостей крові, зниженню артеріального тиску [23,24]. Препарат цілком безпечний для застосування в людей похилого віку, а саме люди похилого віку з факторами ризику (артеріальна гіпертензія, предіабетичні порушення, цукровий діабет 2 типу тощо) є основною мішенню коронавірусу.

**Таблиця 3.** Сатурація крові та показники серцево-судинної системи під час гіпоксичної проби (ГП) до та після курсового застосування кверцетину у хворих літнього віку з метаболічним синдромом ( $M \pm m$ )

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (плацебо), n = 15		Основна група (кверцетин), n = 20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>SaO<sub>2</sub>, %</b>				
До ГП	97,3 ± 0,6	97,2 ± 0,3	97,0 ± 0,6	97,3 ± 0,5
Наприкінці ГП	84,0 ± 2,6	82,6 ± 2,5	84,4 ± 1,9	89,9 ± 1,4 <sup>#</sup>
Зміна на 20 хв	-13,3 ± 2,3 <sup>*</sup>	-14,6 ± 2,4 <sup>*</sup>	-12,3 ± 1,7 <sup>*</sup>	-7,4 ± 1,2 <sup>**</sup>
<b>ЧСС, уд./хв</b>				
До ГП	69,8 ± 3,4	66,2 ± 2,6	68,5 ± 3,3	69,0 ± 2,1
Наприкінці ГП	74,4 ± 3,1	75,4 ± 2,9	73,8 ± 2,5	74,2 ± 2,4
Зміна на 20 хв	4,7 ± 1,5 <sup>*</sup>	5,3 ± 1,6 <sup>*</sup>	5,3 ± 1,8 <sup>*</sup>	5,1 ± 1,8 <sup>*</sup>
<b>CAT, мм рт. ст.</b>				
До ГП	131,0 ± 3,3	135,6 ± 5,1	133,9 ± 4,0	125,3 ± 3,7 <sup>#</sup>
Наприкінці ГП	140,9 ± 3,2	146,8 ± 6,8	144,2 ± 4,3	131,9 ± 3,9 <sup>#</sup>
Зміна на 20 хв	9,9 ± 2,3 <sup>*</sup>	10,3 ± 4,4 <sup>*</sup>	10,3 ± 2,4 <sup>*</sup>	5,8 ± 2,3 <sup>**</sup>
<b>ДАТ, мм рт. ст.</b>				
До ГП	79,0 ± 2,3	83,8 ± 4,3	84,4 ± 2,2	75,6 ± 3,5 <sup>#</sup>
Наприкінці ГП	87,74 ± 4,3	89,8 ± 4,7	92,3 ± 3,0	81,7 ± 3,2 <sup>#</sup>
Зміна на 20 хв	7,7 ± 2,4 <sup>*</sup>	7,3 ± 4,9	7,8 ± 2,6 <sup>*</sup>	6,1 ± 2,2 <sup>*</sup>

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність зміни показника під час гіпоксії; #:  $p < 0,05$  – вірогідність зміни показника під впливом кверцетину.

## Висновки

1. У хворих літнього віку з метаболічним синдромом у разі тривалого (протягом 3 міс.) застосування кверцетину поліпшує функціональний стан ендотелію мікросудин, на що вказує підвищення максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку під час проби з постоклюзивною гіперемією та збільшення тривалості періоду її відновлення до початкового рівня.

2. За умов ізокапічної нормобаричної гіпоксії курсове застосування кверцетину призводить до меншого зниження сатурації крові, а також до зменшення абсолютних величин систолічного та діастолічного АТ, зменшення приросту систолічного АТ, що свідчить про підвищення резистентності хворих літнього віку до гіпоксії.

**Перспективи подальших досліджень.** Позитивний вплив кверцетину на ендотеліальну функцію та здатність підвищувати стійкість до гіпоксії дають змогу рекомендувати його як допоміжний засіб у комплексній інтенсивній терапії хворих на COVID-19, оскільки він має потужне патогенетичне обґрунтування для застосування при ARDS.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2020

## Відомості про авторів:

Коркушко О. В., академік НАМН України, зав. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-3126-6421](https://orcid.org/0000-0002-3126-6421)

Антонюк-Щеглова І. А., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-2606-6975](https://orcid.org/0000-0003-2606-6975)



Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9518-2633](https://orcid.org/0000-0001-9518-2633)

Бондаренко О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8270-5316](https://orcid.org/0000-0002-8270-5316)

Гриб О. М., канд. мед. наук, лікар відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, зам. директора ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Кошель Н. М., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1429-2326](https://orcid.org/0000-0003-1429-2326)

#### Information about authors:

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Antoniuk-Shcheglova I. A., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Naskalova S. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bondarenko O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Hryb O. M., MD, PhD, Doctor of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of the SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Koshel N. M., PhD, Leading Researcher, Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

#### Сведения об авторах:

Коркушко О. В., академик НАМН Украины, зав. отделом клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Антонюк-Щеглова И. А., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Бондаренко Е. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Гриб О. Н., канд. мед. наук, врач отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Шатило В. Б., д-р мед. наук, профессор, зам. директора ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Кошель Н. М., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования процессов старения, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

#### Список літератури

- [1] The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice / A. J. Flammer et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126. Issue 6. P. 753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
- [2] Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*. 2014. Vol. 25. Issue 8. P. 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000178>
- [3] Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123. Issue 4. P. 477-494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
- [4] Diabetes mellitus: endothelialiszfunció és haemostasiselváltozások / B. Babik et al. *Orvosi Hetilap*. 2018. Vol. 159. Issue 33. P. 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [5] Functional State of Endothelium in Aging / V. Y. Zharinova et al. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2018. Vol. 2. Issue 5. P. 191-194. <https://doi.org/10.31031/GGS.2018.02.000548>
- [6] Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. Киев : Наукова думка, 1980. 276 с.
- [7] Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia / B. W. Wong et al. *The EMBO Journal*. 2017. Vol. 36. Issue 15. P. 2187-2203. <https://doi.org/10.15252/emboj.201696150>
- [8] Михайловська Н. С., Олійник Т. В. Динаміка рівнів імунозапальних маркерів на тлі терапії кверцетином у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом. *ScienceRise*. 2016. Т. 1. № 3. С. 32-36. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59038>
- [9] Паршиков О. В., Утко Н. О., Горбань Є. М. Вплив кверцетину (Квертину) на відновлення NO-залежних реакцій судин за участю ендотелію та периваскулярної жирової тканини в щурів після рентгенівського опромінення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13. № 4. С. 277-285. <https://doi.org/10.33250/13.04.277>
- [10] Nanoencapsulated Quercetin Improves Cardioprotection during Hypoxia-Reoxygenation Injury through Preservation of Mitochondrial Function / O. Lozano et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 7683051. <https://doi.org/10.1155/2019/7683051>
- [11] Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart / I. C. Chig et al. *Physiology International*. 2018. Vol. 105. Issue 3. P. 233-246. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.23>
- [12] Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 6. P. e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [13] Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx / L. Wang et al. *Experimental Biology and Medicine*. 2014. Vol. 239. Issue 12. P. 1653-1662. <https://doi.org/10.1177/1535370214537743>
- [14] Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
- [15] Gilmore T. D., Herscovitch M. Inhibitors of NF-κB signaling: 785 and counting. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. Issue 51. P. 6887-6899. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209982>
- [16] Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans / Z. Weng et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 3. P. e33805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805>
- [17] The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-κB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model / H. Iskender et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. Vol. 90. P. 500-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.102>
- [18] Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О. І. Мітченко та ін. Київ, 2009. 40 с. URL : [http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka\\_a5\\_n1402-ua.pdf](http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka_a5_n1402-ua.pdf)
- [19] Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes / K. Zeka et al. *Diseases*. 2017. Vol. 5. Issue 3. P. 19. <https://doi.org/10.3390/diseases5030019>
- [20] Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats / M. Sánchez et al. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24. Issue 1. P. 75-84. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000198029.22472.d9>
- [21] Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. V. Patel et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 155. P. 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>
- [22] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

- [23] Вплив кверцетину на реологічні властивості крові в пацієнтів похилого віку з метаболічним синдромом / О. В. Коркушко та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 3. С. 71-77. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.7177>
- [24] Вплив кверцетину на показники вуглеводного та ліпідного обміну у людей похилого віку з метаболічним синдромом / О. В. Коркушко та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 1. С. 36-40. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.05>
- ### References
- [1] Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A., & Lerman, A. (2012). The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation*, 126(6), 753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
- [2] Matsuzawa, Y., & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*, 25(8), 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000178>
- [3] Pi, X., Xie, L., & Patterson, C. (2018). Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research*, 123(4), 477-494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
- [4] Babik, B., Peták, F., Agócs, S., Blaskovics, I., Alács, E., Bodó, K., & Südy, R. (2018). Diabetes mellitus: endotheliszdiszfunkció és haemostasiselváltozások. *Orvosi Hetilap*, 159(33), 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [5] Zharinova, V. Y., Bodretskaya, L., Duzhak, G., Samots, S. I., Shapovalenko, I., & Voinarovskaya, G. (2018). Functional State of Endothelium in Aging. *Gerontology & Geriatrics Studies*, 2(5), 191-194. <https://doi.org/10.31031/GGS.2018.02.000548>
- [6] Korkushko, O. V., & Ivanov, L. A. (1980). *Gipoksiya i starenie [Hypoxia and aging]*. Naukova dumka. [in Russian].
- [7] Wong, B. W., Marsch, E., Treps, L., Baes, M., & Carmeliet, P. (2017). Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *The EMBO Journal*, 36(15), 2187-2203. <https://doi.org/10.15252/emj.201696150>
- [8] Mykhailovska, N. S., & Oliynyk, T. V. (2016). Dynamika rivniv imunozapalnykh markeriv na tii terapii kvvertsetynom u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, asotsiovanu z hypotyreoatom [Dynamics of immunoinflammatory markers level on the background of quercetin therapy in patients with ischemic heart disease associated with hypothyroidism]. *ScienceRise*, 1(3), 32-36. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59038> [in Ukrainian].
- [9] Parshykov, O. V., Utko, N. O., & Gorban, E. M. (2019). Vplyv kvvertsetynu (Kvvertynu) na vidnovlennia NO-zaleznykh reaktsii sudyn za uchastiu endoteliiu ta peryvaskularnoi zhryvovoi tkanyny v shchuriv pislia renthenivskoho oprominennia [Effect of quercetin (Quertin) on NO-dependent reactions of rat blood vessels with participation of endothelium and perivascular adipose tissue after X-ray exposure]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13(4), 277-285. <https://doi.org/10.33250/13.04.277> [in Ukrainian].
- [10] Lozano, O., Lázaro-Alfaro, A., Silva-Platas, C., Oropeza-Almazán, Y., Torres-Quintanilla, A., Bernal-Ramírez, J., Alves-Figueiredo, H., & García-Rivas, G. (2019). Nanoencapsulated Quercetin Improves Cardioprotection during Hypoxia-Reoxygenation Injury through Preservation of Mitochondrial Function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, Article 7683051. <https://doi.org/10.1155/2019/7683051>
- [11] Chiş, I. C., Baltaru, D., Dumitrovici, A., Coseriu, A., Radu, B. C., Moldovan, R., & Mureşan, A. (2018). Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart. *Physiology International*, 105(3), 233-246. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.23>
- [12] Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daflser-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., Yost, C. C., ... Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 217(6), Article e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [13] Wang, L., Chen, J., Wang, B., Wu, D., Li, H., Lu, H., Wu, H., & Chai, Y. (2014). Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx. *Experimental Biology and Medicine*, 239(12), 1653-1662. <https://doi.org/10.1177/1535370214537743>
- [14] Mahase, E. (2020). Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*, 368, Article m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
- [15] Gilmore, T. D., & Herscovitch, M. (2006). Inhibitors of NF-κB signaling: 785 and counting. *Oncogene*, 25(51), 6887-6899. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209982>
- [16] Weng, Z., Zhang, B., Asadi, S., Sismanopoulos, N., Butcher, A., Fu, X., Katsarou-Katsari, A., Antoniou, C., & Theoharides, T. C. (2012). Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans. *PLoS ONE*, 7(3), Article e33805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033805>
- [17] Iskender, H., Dokumacioglu, E., Sen, T. M., Ince, I., Kanbay, Y., & Saral, S. (2017). The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-κB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90, 500-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.102>
- [18] Mitchenko, O. I., Korpachev, V. V., Bahrii, A. E., Zviahina, T. V., Koval, S. M., Kovalova, O. M., Lutai, M. I., Mankovskiy, B. M., Pankiv, V. I., Svishchenko, Ye. P., Sirenko, Yu. M., Sokolova, L. K., & Talaieva, T. V. (2009). *Diahnostyka i likuvannia metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu, prediabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes, prediabetes and cardiovascular disease]*. Kyiv. [http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka\\_a5\\_n1402-ua.pdf](http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/metodichka_a5_n1402-ua.pdf) [in Ukrainian].
- [19] Zeka, K., Ruparella, K., Arroo, R., Budriesi, R., & Micucci, M. (2017). Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases*, 5(3), Article 19. <https://doi.org/10.3390/diseases5030019>
- [20] Sánchez, M., Galisteo, M., Vera, R., Villar, I. C., Zarzuelo, A., Tamarago, J., Pérez-Vizcaino, F., & Duarte, J. (2006). Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 24(1), 75-84. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000198029.22472.d9>
- [21] Patel, R. V., Mistry, B. M., Shinde, S. K., Syed, R., Singh, V., & Shin, H. -S. (2018). Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>
- [22] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [23] Korkushko, O. V., Naskalova, S. S., Antonyuk-Shcheglova, I. A., Duzhak, G. V., Bondarenko, O. V., Grib, O. M., & Shatilo, V. B. (2019). Vplyv kvvertsetynu na reolohichni vlastyivosti krovi v patsientiv pokhlyoho viku z metabolichnym syndromom [Quercetin influence on the reological properties of blood for elderly patients with metabolic syndrome]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(3), 71-77. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.7177> [in Ukrainian].
- [24] Korkushko, O. V., Shatilo, V. B., Antoniuk-Shcheglova, I. A., Naskalova, S. S., Bondarenko, O. V., & Grib, O. M. (2020). Vplyv kvvertsetynu na pokaznyky vuhleводного ta lipidного obminu u liudei pokhlyoho viku z metabolichnym syndromom [Effect of quercetin on the indicators of carbohydrate and lipid metabolism in elderly people with metabolic syndrome]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, (1), 36-40. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.05> [in Ukrainian].

# Кардіальна безпека режимів інтраопераційної інфузійної терапії під час розширених абдомінальних операцій у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця

Я. В. Морозова <sup>ID</sup>\*<sup>B,D</sup>, В. Й. Лисенко <sup>ID</sup><sup>E,F</sup>, Є. О. Карпенко <sup>ID</sup><sup>C</sup>, В. А. Малоштан <sup>ID</sup><sup>A</sup>

Харківська медична академія післядипломної освіти, 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:

інфузійна терапія, біомаркери пошкодження міокарда, кардіальна безпека.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 202-206

## \*E-mail:

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

Міокардіальні біомаркери, як-от мозковий натрійуретичний пептид (BNP) й аміно-кінцевий прогормон мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), серцеві тропоніни (cTn), C-реактивний білок (CRP), вважають ключовими у стратегії лікування та прогнозу серцево-судинних захворювань. Це актуально для пацієнтів високого кардіального ризику під час розширених абдомінальних оперативних втручань і важливо в контексті запобігання кардіальним ускладненням у періоді операційного періоду.

**Мета роботи** – оцінити кардіальну безпеку режимів інтраопераційної інфузійної терапії в пацієнтів високого кардіального ризику після розширених операцій на органах черевної порожнини, аналізуючи динаміку показників NTproBNP, Troponin I і CRP.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 89 пацієнтів, яких поділили на дві групи залежно від режиму виконаної в інтраопераційному періоді інфузійної терапії – ліберального чи відносно рестриктивного. Здійснили постійний моніторинг макропоказників стану серцево-судинної системи, кількісне оцінювання біомаркерів пошкодження міокарда (TnI, NTproBNP) і CRP методом твердофазного імуноферментного аналізу на трьох етапах – до оперативного втручання, відразу після і в перші 18–24 години.

**Результати.** Темп інтраопераційної інфузійної терапії суттєво відрізнявся у двох групах: у відносно рестриктивному –  $7,0 \pm 0,2$  мл/кг/год ( $n = 45$ ), у ліберальному –  $13,9 \pm 0,6$  мл/кг/год ( $n = 44$ ). Оцінювання динаміки біомаркерів пошкодження міокарда показало відсутність відмінностей за рівнем Troponin I і NP-proBNP на першому етапі дослідження. У ранньому післяопераційному періоді рівень NP-proBNP у другій групі істотно вищий, ніж у першій (123,1 пг/мл і 68,0 пг/мл відповідно). Підвищення Troponin I у післяопераційному періоді виявили в 5 пацієнтів першої та в 6 хворих другої групи, що діагностували як MINS.

**Висновки.** Дослідження показало відносну безпеку режимів інфузійної терапії в пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця без проявів застійної серцевої недостатності під час розширених абдомінальних операцій. Режим із відносним обмеженням рідини виявився кращим, оскільки викликає меншу реакцію компенсаторних механізмів із нормальними значеннями NT-proBNP. Моніторинг показників серцево-судинної системи та контроль динаміки біомаркерів пошкодження міокарда можуть бути ключовими для запобігання такому ускладненню, як післяопераційний інфаркт міокарда.

## Key words:

infusion therapy, biomarkers of myocardial damage, cardiac safety.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 202-206

## Cardiac safety of intraoperative fluid therapy regimens in patients with concomitant coronary heart disease during major abdominal surgery

Ya. V. Morozova, V. Yo. Lysenko, Ye. O. Karpenko, V. A. Maloshtan

Myocardial biomarkers such as brain natriuretic peptide (BNP) and brain natriuretic peptide amino-terminal prohormone (NT-proBNP), cardiac troponins (cTn), C-reactive protein (CRP) are considered as key in the strategy of treatment and prognosis for cardiovascular diseases. It is relevant for patients with high cardiological risk during major abdominal surgery and important in the context of preventing cardiac complications in the perioperative period.

**The aim.** To assess the cardiac safety of intraoperative fluid therapy regimens in patients with high cardiac risk after major abdominal surgery by analyzing the dynamics of NTproBNP, Troponin I and CRP indicators.

**Materials and methods.** The study included 89 patients who were divided into two groups depending on the tactics of the intraoperative fluid therapy: liberal and relatively restrictive. Continuous monitoring of macroindicators of cardiovascular system, quantitative assessment of myocardial damage biomarkers (TnI, NTproBNP) and CRP by enzyme-linked immunosorbent assay were performed at three stages – before surgery, immediately after and in the first 18–24 hours.

**Results.** The rate of intraoperative fluid therapy was significantly different in two groups: in the restrictive  $7.0 \pm 0.2$  ml/kg/h ( $n = 45$ ), liberal  $13.9 \pm 0.6$  ml/kg/h ( $n = 44$ ). Evaluation of the dynamics of myocardial damage biomarkers revealed no differences in the levels of Troponin I and NP-proBNP at the first stage of the study. In the early postoperative period, the level of NP-proBNP in the second group was significantly higher than that in the first, 123.1 pg/ml and 68.0 pg/ml, respectively. An increase in Troponin I levels in the postoperative period was detected in 5 patients of the first group and in 6 – of the second, and it was diagnosed as myocardial injury after noncardiac surgery (MINS).

**Conclusions.** The study has demonstrated the relative safety of fluid therapy regimens in patients with concomitant coronary heart disease without manifestations of congestive heart failure during major abdominal surgery. The regimen with relative fluid restriction has appeared to be preferable due to less response induction from compensatory mechanisms with normal NT-proBNP values. Adequate monitoring of cardiovascular system parameters and control of the dynamics of myocardial damage biomarkers can be the key in preventing such severe complications as postoperative myocardial infarction.

## Кардиальная безопасность режимов интраоперационной инфузионной терапии при расширенных абдоминальных операциях у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца

Я. В. Морозова, В. И. Лысенко, Е. А. Карпенко, В. А. Малоштан

Миокардиальные биомаркеры, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и аминоконцевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сердечные тропонины (сTn) и С-реактивный белок (CRP), считают ключевыми в стратегии лечения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Это актуально для пациентов высокого кардиологического риска при выполнении расширенных абдоминальных оперативных вмешательств и важно в контексте предупреждения кардиальных осложнений в периоперационном периоде.

**Цель работы** – оценить кардиальную безопасность режимов интраоперационной инфузионной терапии у пациентов высокого кардиального риска после расширенных операций на органах брюшной полости, анализируя динамику показателей NTproBNP, Troponin I и CRP.

**Материалы и методы.** В исследование включены 89 пациентов, которых поделили на две группы в зависимости от режима проводимой в интраоперационном периоде инфузионной терапии – либерального или относительно рестриктивного. Выполняли постоянный мониторинг макропоказателей состояния сердечно-сосудистой системы, количественную оценку биомаркеров повреждения миокарда (TnI, NTproBNP) и CRP методом твердофазного иммуноферментного анализа на трех этапах – до оперативного вмешательства, сразу после и в первые 18–24 часа.

**Результаты.** Темп интраоперационной инфузионной терапии значительно отличался в двух группах: в относительно рестриктивном –  $7,0 \pm 0,2$  мл/кг/ч ( $n = 45$ ), в либеральном –  $13,9 \pm 0,6$  мл/кг/ч ( $n = 44$ ). Оценка динамики биомаркеров повреждения миокарда показала отсутствие различий в уровне Troponin I и NP-proBNP на первом этапе исследования. В раннем послеоперационном периоде уровень NP-proBNP во второй группе значительно выше, чем в первой (123,1 пг/мл и 68,0 пг/мл соответственно). Повышение Troponin I в послеоперационном периоде отмечено у 5 пациентов первой и 6 больных второй группы, что диагностировали как MINS.

**Выводы.** Исследование показало относительную безопасность режимов инфузионной терапии у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца без проявлений застойной сердечной недостаточности при расширенных абдоминальных операциях. Режим с относительным ограничением жидкости представляется предпочтительным, поскольку он в меньшей степени активизирует компенсаторные механизмы с нормальными значениями NT-proBNP. Мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы и контроль динамики биомаркеров повреждения миокарда могут быть ключевыми в предотвращении такого грозного осложнения, как послеоперационный инфаркт миокарда.

**Ключевые слова:**  
инфузионная терапия, биомаркеры повреждения миокарда, кардиальная безопасность.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 202-206

За статистичними даними, ускладнення з боку серцево-судинної системи виникають у 0,2–6,2 % випадків при некардіальних оперативних втручаннях [1,2]. Ризик розвитку періопераційного інфаркту міокарда у 25 разів вищий, ніж у популяції загалом [3], що свідчить про необхідність ретельнішого моніторингу показників серцево-судинної системи (ЕКГ, АТд, АТс, АДср, SpO<sub>2</sub>, ЧСС) і клініко-лабораторних (NTproBNP, Troponin I і CRP) даних. Аналіз сучасної фахової літератури показав доцільність дослідження триади цих маркерів для прогнозування, профілактики можливих ускладнень передусім у пацієнтів кардіологічного профілю, а саме з атеросклерозом [4], фібриляцією передсердь [5], інфарктом міокарда в анамнезі [6] тощо.

Миокардіальні біомаркери, як-от мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та амінокінцевий прогормон мозгового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), серцеві тропоніни (сTn) та С-реактивний протеїн (CRP), вважають ключовими у стратегії лікування та прогнозу захворювань серцево-судинної системи [7]. У першому багаточетровому проспективному дослідженні ARIC, де протягом майже 10 років обстежили 11 193 пацієнтів щодо взаємозв'язку Hs-TnT, NT-proBNP і Hs-CRP зі смертністю від конкретних причин (ІХС, інсульт, онкологія, респіраторні захворювання) вперше виявлено, що ризик загальної смертності підвищений, коли концентрація всіх трьох біомаркерів перевищує норму [8]. Прогностична цінність дослідження цих трьох показників незаперечна, кожен із них представляє різні патофізіологічні аспекти виникнення серцевої недостатності (напруження стінок серця, пошкодження кардіоміоцитів, запалення) [9].

Аналіз результатів метааналізу, в якому виконали порівняльну характеристику 18 досліджень, показав: підвищення рівня NT-ProBNP у ранньому післяопераційному періоді – найсильніший незалежний предиктор виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи (серцева недостатність, нефатальний інфаркт міокарда та смерть) і через 30, і 180 днів після оперативного втручання [10]. Автори метааналізу припускають, що підвищення рівня NT-ProBNP у передопераційному періоді є високопрогностичним фактором серйозних серцево-судинних ускладнень після некардіохірургічних операцій і може бути кращим предиктором цих подій, ніж RCR1 [11].

У більшості пацієнтів (94 %) MINS (Myocardial Injury After Noncardial Surgery) виникає в ранньому післяопераційному періоді протягом перших двох днів після операції, коли знеболювальні можуть маскувати серцеві симптоми. Зважаючи на важливість абсолютної зміни hsTnT для діагностики міокардіального пошкодження та те, що 13,8 % пацієнтів із підвищеним hsTnT у післяопераційному періоді мали його пікове значення ще до операції, треба оцінювати можливість періопераційного вимірювання hsTnT у пацієнтів високого кардіального ризику [12].

Підтримка нормоволемії в інтраопераційному періоді – одне з важливих завдань анестезіолога, дає змогу забезпечити адекватний тканинний кровообіг і доставлення кисню до органів і тканин, уникнувши і гіперволемії, і гіповолемії, зменшуючи ризик виникнення ускладнень, що пов'язані з кожним із підходів [13]. Порівняльний аналіз хірургічних втручань різних напрямів: гінекології, артрології, онкопроктології та ендovasкуляр-



Таблиця 1. Характеристика груп пацієнтів

Характеристики	1 група (R)	2 група (L)
Кількість	45	44
Стать		
Чол.	24	28
Жін.	21	16
Вік	66,9 ± 1,3	68,9 ± 1,1
Оцінка за ASA, клас		
II	35	32
III	10	12
Виконане оперативне втручання		
Геміколектомія	8	9
Резекція сигмовидної кишки з пухлиною	16	14
Черечно-анальна резекція	11	12
Екстирпація прямої кишки	10	9

Таблиця 2. Характеристика періопераційного періоду

Характеристики	1 група (R)	2 група (L)
Кількість пацієнтів	45	44
Тривалість оперативного втручання, хв	133,6 ± 7,4	116,8 ± 6,6
Інтраопераційна інфузійна терапія, мл	1214,3 ± 67,0*	1747,8 ± 73,9*
Темп інтраопераційної інфузійної терапії, мл/кг/год	7,0 ± 0,2*	13,9 ± 0,6*
Періопераційна інфузійна терапія 1 доба, мл/кг	3081 ± 92*	3768,5 ± 125,5*
Темп періопераційної інфузійної терапії 1 доба, мл/кг	40,8 ± 1,3*	53,9 ± 2,5*
Діурез за 1 добу, мл	2121,4 ± 81,4*	2819,5 ± 128,9*
Водний баланс, 1 доба, мл	-392,9 ± 120,3	-175,2 ± 179,3
Час перебування у ВРІТ, діб	3,4 ± 0,1	3,5 ± 0,1
Час перебування в клініці, діб	18,8 ± 0,7	18,4 ± 0,6

\* вірогідні відмінності,  $p < 0,001$ .

Таблиця 3. Динаміка біомаркерів пошкодження міокарда на етапах дослідження

Показник	I група (R) n = 45	II група (L) n = 44
NTproBNP <sub>1</sub>	22,9 [13,3; 34,1]	13,8 [11,9; 23,3]
NTproBNP <sub>2</sub>	42,9 [32,9; 53,6]*	56,9 [43,1; 73,9]*
NTproBNP <sub>3</sub>	68,0 [58,6; 76,7]**	123,1 [97,9; 142,9]**
Troponin I <sub>1</sub>	0,08 [0,07; 0,09]	0,07 [0,06; 0,08]
Troponin I <sub>2</sub>	0,09 [0,08; 0,10]	0,09 [0,09; 0,10]
Troponin I <sub>3</sub>	0,11 [0,10; 0,12]	0,10 [0,10; 0,11]
CRP <sub>1</sub>	8,3 [10,0; 9,9]	8,0 [6,4; 9,5]
CRP <sub>2</sub>	12,4 [10,8; 17,0]	13,5 [11,6; 14,9]
CRP <sub>3</sub>	20,0 [16,7; 31,1]	19,3 [16,9; 25,3]

1: до операції; 2: відразу після операції; 3: через 18–24 години; \*: значущі відмінності  $p < 0,01$ ;\*\*: вірогідно значущі відмінності  $p < 0,001$ .

них операцій – показав побічні ефекти обмежувального та ліберального інтраопераційного введення рідини на післяопераційні наслідки [14]. Ці дані відповідають результатам метааналізу протоколів інфузійної терапії під час абдомінальних втручань, що показали важливість «збалансованого» підходу до інфузійної терапії [15].

## Мета роботи

Оцінити кардіальну безпеку режимів інтраопераційної інфузійної терапії в пацієнтів високого кардіального ризику після розширених операцій на органах черевної порожнини, аналізуючи динаміку показників NTproBNP, Troponin I і CRP.

## Матеріали і методи дослідження

В одноцентрове, проспективне, рандомізоване дослідження включили 89 пацієнтів, які перебували на лікуванні у МКЛ № 2 м. Харкова (2017–2019 рр.). Пацієнтам виконали розширені абдомінальні хірургічні втручання переважно з приводу онкопроктологічних захворювань в умовах інгаляційної анестезії на основі севофлурану. Пацієнтів поділили на дві групи залежно від тактики інтраопераційної інфузійної терапії рандомним шляхом: перша група ( $n = 45$ ) – з відносно рестриктивною, друга ( $n = 44$ ) – з ліберальною.

Критерії залучення в дослідження: вік понад 60 років, анамнез ішемічної хвороби серця зі ступенем хронічної серцевої недостатності за NYHA I–II, ризик за RCRI 2–3, показання для виконання розширеного абдомінального оперативного втручання, клас за ASA II–III, інтраопераційна крововтрата не більш ніж 10 % ОЦК. Критерії виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, ургентність оперативного втручання, гострий коронарний синдром в анамнезі протягом останніх 6 місяців, ХСН за NYHA III і більше, інтраопераційна крововтрата понад 10 %.

Виконали контроль рутинних параметрів гемодинаміки (АТ, АТср., ЧСС), ЕКГ-моніторинг, кількісне оцінювання біомаркерів пошкодження міокарда (TnI, NTproBNP) і CRP методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на трьох етапах: перед оперативним втручанням, відразу після та в ранньому післяопераційному періоді через 18–24 години після операції.

Дослідження виконали відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення науково-медичних досліджень зі змінами (2000 р. та 2008 р.). Вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичне опрацювання даних здійснили параметричними та непараметричними методами Вілкоксона (для порівняння в динаміці в пацієнтів однієї групи) та Манна–Вітні (для оцінювання відмінностей між групами). Результати наведені як медіана і 25 %, 75 % квартилі, Me [Q1; Q3].

## Результати

Групи пацієнтів, яких обстежили, не відрізнялися за вихідними антропометричними даними, основним захворюванням, видом хірургічного втручання та анестезіологічного забезпечення. На ранніх етапах передопераційної підготовки всім пацієнтам здійснили корекцію водно-електролітного балансу для досягнення нормоволемії на момент надходження в операційну, режими інфузійної терапії інтраопераційного періоду істотно відрізнялися, виконані з акцентом на рестриктивну та ліберальну у двох групах відповідно.

У пацієнтів груп дослідження інфузійну терапію виконували, виходячи з чинних правил: підтримка базових потреб, надолуження фізіологічних і патологічних втрат, – це і являло собою ліберальний підхід. Рестрикцію інфузійної терапії досягали емпіричним обмеженням гіперволемії: загальний темп інтраопераційної інфузії не більше ніж 8 мл/кг/год, надолуження тільки видимих втрат, без урахування їх у так званій «третій простір».

Інфузійну терапію виконали кристалоїдними препаратами, колоїдні розчини – за показаннями. У першій групі з відносно рестриктивним режимом інтраопераційної інфузійної терапії частіше реєстрували випадки короткочасної гіпотензії з необхідністю медикаментозної корекції вазоконстрикторами (фенілефрин) – 8 (17,7 %) пацієнтів, у другій групі – 3 (6,8 %) пацієнти. Досліджуючи біомаркери пошкодження міокарда в пацієнтів обох груп перед операцією, виявили можливі для цієї вікової групи та патології рівні (табл. 3), найчастіше вони відповідали референтним значенням.

У ранньому післяопераційному періоді в обох групах виявили вірогідні зміни, але вони найчастіше перебували в межах референтних значень. У другій групі з ліберальним режимом інтраопераційної інфузійної терапії виявили тенденцію зростання NTproBNP на третьому етапі дослідження – 123,1 пг/мл порівняно з 68,0 пг/мл у першій групі. Можливо, це свідчить про помірну гіперволемію та підвищений синтез гормону в відповідь на перенавантаження стінок серця.

За даними фахової літератури, наявна кореляція показників системного запалення (CRP) з біомаркерами пошкодження міокарда, як-от тропоніну I, в разі його істотного підвищення з маніфестацією як інфаркту міокарда, що діагностований клінічно [16]. Виявили підвищення рівня CRP на всіх етапах дослідження, що пов'язано передусім з основним захворюванням та оперативним втручанням, а не з MINS.

Ускладнення з боку серцево-судинної системи мали сприятливий характер і зареєстровані як епізоди аритмій, що не потребували медикаментозного втручання в 5 (11,1 %) пацієнтів першої групи та 7 (15,9 %) другої. Оцінювання динаміки Troponin I на всіх трьох етапах дослідження показало інциденти ізольованого підвищення біомаркера в 6 (13,6 %) пацієнтів другої групи (з ліберальним режимом інтраопераційної інфузійної терапії) та в 5 (11,1 %) пацієнтів першої групи, без електрокардіографічних змін і класичних клінічних проявів.

## Обговорення

Дослідження показало відносно безпеку режимів інфузійної терапії в пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця без проявів застійної серцевої недостатності під час розширених абдомінальних операцій. Режим із відносним обмеженням рідини виявився кращим, оскільки викликає меншу реакцію компенсаторних механізмів із нормальними значеннями NT-proBNP. Головні інструменти анестезіолога при цьому – ретельний облік рідини, що вводиться, та її втрати, адекватний моніторинг показників серцево-судинної системи, контроль динаміки біомаркерів пошкодження міокарда, що можуть бути ключовими для запобігання таким ускладненням, як післяопераційний інфаркт міокарда.

## Висновки

1. Оцінювання динаміки біомаркерів пошкодження міокарда на кількох етапах періопераційного періоду в пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця під час розширених абдомінальних операцій може бути ключовим для профілактики кардіологічних ускладнень.

2. Обидва режими інтраопераційної інфузійної терапії – ліберальний і відносно рестриктивний – можна безпечно використовувати в пацієнтів із супутньою ІХС без ознак серцевої недостатності за умови адекватного моніторингу основних показників макрогомодинаміки (АТд, АТс, АТсер, ЧСС) і ведення хворих в умовах дотримання «нульового» водного балансу.

3. Застосування ліберального режиму інфузійної терапії в періопераційному періоді спричиняє підвищення рівня NTproBNP порівняно з відносно рестриктивним, що свідчить про можливі ризики в пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю.

4. Під час дослідження виявили, що CRP не можна використовувати як самостійний предиктор пошкодження міокарда та розвитку кардіальних ускладнень у таких хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні біомаркерів ушкодження міокарда на кількох етапах періопераційного періоду у хворих на супутню ішемічну хворобу серця та з різним ступенем серцевої недостатності за NYHA для прогнозу можливих кардіальних ускладнень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.12.2020

## Відомості про авторів:

Морозова Я. В., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5346-3792](https://orcid.org/0000-0002-5346-3792)

Лисенко В. Й., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7311-2765](https://orcid.org/0000-0001-7311-2765)

Карпенко Є. О., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9022-7940](https://orcid.org/0000-0002-9022-7940)

Малоштан В. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9386-0899](https://orcid.org/0000-0002-9386-0899)

## Information about authors:

Morozova Ya. V., MD, PhD student of the Department of Anesthesiology and Critical Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Lysenko V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Karpenko Ye. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Critical Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Maloshchan V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Critical Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Морозова Я. В., аспирант каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Лысенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Карпенко Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Малюштан В. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

### Список літератури

- [1] Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery / Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators et al. *JAMA*. 2012. Vol. 307. Issue 21. P. 2295-2304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>
- [2] Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial / POISE Study Group et al. *The Lancet*. 2008. Vol. 371. Issue 9627. P. 1839-1847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60601-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7)
- [3] Протасов К. В. Сердечно-сосудистые осложнения в экстракардиальной хирургии. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. 191 с.
- [4] Smilowitz N. R., Berger J. S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 3. P. 279-290. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7840>
- [5] Atrial fibrillation: is there a role for cardiac troponin? / A. Sepehri Shamloo et al. *Diagnosis*. 2020. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0072>
- [6] Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides / A. Clerico, C. Passino, M. Franzini, M. Emdin. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 443. P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.003>
- [7] Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72. Issue 18. P. 2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- [8] Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality / O. W. Oluleye et al. *Annals of Epidemiology*. 2013. Vol. 23. Issue 2. P. 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.11.004>
- [9] Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: Detailed temporal patterns of NT-proBNP, troponin T, and CRP in the Bio-SHIFT study / N. van Boven et al. *American Heart Journal*. 2018. Vol. 196. P. 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.008>
- [10] The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis / R. N. Rodseth et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 2. P. 170-180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
- [11] The Predictive Ability of Pre-Operative B-Type Natriuretic Peptide in Vascular Patients for Major Adverse Cardiac Events: An Individual Patient Data Meta-Analysis / R. N. Rodseth et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58. Issue 5. P. 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.018>
- [12] Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery / Writing Committee for the VISION Study Investigators et al. *JAMA*. 2017. Vol. 317. Issue 16. P. 1642-1651. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4360>
- [13] Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study / C. H. Shin et al. *Annals of Surgery*. 2018. Vol. 267. Issue 6. P. 1084-1092. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002220>
- [14] Population-based Assessment of Intraoperative Fluid Administration Practices Across Three Surgical Specialties / S. E. Regenbogen et al. *Annals of Surgery*. 2017. Vol. 265. Issue 5. P. 930-940. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001745>
- [15] Varadhan K. K., Lobo D. N. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2010. Vol. 69. Issue 4. P. 488-498. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001734>
- [16] Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease / J. Nikorowitsch et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. Issue 3. P. 394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>

### References

- [1] Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux, P. J., Chan, M. T., Alonso-Coello, P., Walsh, M., Berwanger, O., Villar, J. C., Wang, C. Y., Garutti, R. I., Jacka, M. J., Sigamani, A., Srinathan, S., Biccard, B. M., Chow, C. K., Abraham, V., Tiboni, M., Pettit, S., Szczeklik, W., Lurati Buse, G., Botto, F., ... Yusuf, S. (2012). Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*, 307(21), 2295-2304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>
- [2] POISE Study Group, Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., Guyatt, G., Leslie, K., Villar, J. C., Xavier, D., Chrolavicius, S., Greenspan, L.,

- Pogue, J., Pais, P., Liu, L., Xu, S., Málaga, G., Avezum, A., Chan, M., Montori, V. M., Jacka, M., & Choi, P. (2008). Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9627), 1839-1847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60601-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7)
- [3] Protasov, K. V. (2015). *Serdechno-sosudistye oslozhneniya v ekstrakardial'noi khirurgii [Cardiovascular complications in extracardiac surgery]*. RIO GBOU DPO IGMAPO. [in Russian].
- [4] Smilowitz, N. R., & Berger, J. S. (2020). Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*, 324(3), 279-290. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7840>
- [5] Sepehri Shamloo, A., Arya, A., Darma, A., Nedios, S., Döring, M., Bollmann, A., Dagres, N., & Hindricks, G. (2020). Atrial fibrillation: is there a role for cardiac troponin? *Diagnosis*. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0072>
- [6] Clerico, A., Passino, C., Franzini, M., & Emdin, M. (2015). Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clinica Chimica Acta*, 443, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.003>
- [7] Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- [8] Oluleye, O. W., Folsom, A. R., Nambi, V., Lutsey, P. L., Ballantyne, C. M., & ARIC Study Investigators. (2013). Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality. *Annals of Epidemiology*, 23(2), 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.11.004>
- [9] van Boven, N., Battes, L. C., Akkerhuis, K. M., Rizopoulos, D., Caliskan, K., Anroedh, S. S., Yassi, W., Manintveld, O. C., Cornel, J. H., Constantinescu, A. A., Boersma, E., Umans, V. A., & Kardys, I. (2018). Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: Detailed temporal patterns of NT-proBNP, troponin T, and CRP in the Bio-SHIFT study. *American Heart Journal*, 196, 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.008>
- [10] Rodseth, R. N., Biccard, B. M., Le Manach, Y., Sessler, D. I., Lurati Buse, G. A., Thabane, L., Schutt, R. C., Bolliger, D., Cagini, L., Cardinale, D., Chong, C. P., Chu, R., Cnotliwy, M., Di Somma, S., Fahrner, R., Lim, W. K., Mahla, E., Manikandan, R., Puma, F., Pyun, W. B., ... Devereaux, P. J. (2014). The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(2), 170-180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
- [11] Rodseth, R. N., Lurati Buse, G. A., Bolliger, D., Burkhart, C. S., Cuthbertson, B. H., Gibson, S. C., Mahla, E., Leibowitz, D. W., & Biccard, B. M. (2011). The Predictive Ability of Pre-Operative B-Type Natriuretic Peptide in Vascular Patients for Major Adverse Cardiac Events: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(5), 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.018>
- [12] Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux, P. J., Biccard, B. M., Sigamani, A., Xavier, D., Chan, M., Srinathan, S. K., Walsh, M., Abraham, V., Pearce, R., Wang, C. Y., Sessler, D. I., Kurz, A., Szczeklik, W., Berwanger, O., Villar, J. C., Malaga, G., Garg, A. X., Chow, C. K., Ackland, G., ... Guyatt, G. H. (2017). Association of Post-operative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*, 317(16), 1642-1651. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4360>
- [13] Shin, C. H., Long, D. R., McLean, D., Grabitz, S. D., Ladha, K., Timm, F. P., Thevathasan, T., Pieretti, A., Ferrone, C., Hoeff, A., Scheeren, T., Thompson, B. T., Kurth, T., & Eikermann, M. (2018). Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Annals of Surgery*, 267(6), 1084-1092. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002220>
- [14] Regenbogen, S. E., Shah, N. J., Collins, S. D., Hendren, S., Englesbe, M. J., & Campbell, D. A., Jr. (2017). Population-based Assessment of Intraoperative Fluid Administration Practices Across Three Surgical Specialties. *Annals of Surgery*, 265(5), 930-940. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001745>
- [15] Varadhan, K. K., & Lobo, D. N. (2010). A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 488-498. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001734>
- [16] Nikorowitsch, J., Ojeda, F., Lackner, K. J., Schnabel, R. B., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2020). Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease. *Biomolecules*, 10(3), Article 394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>

## Сучасні аспекти лікування грижі стравохідного отвору діафрагми та її основних ускладнень

О. Ю. Усенко<sup>id A,C,E,F</sup>, О. С. Тивончук<sup>id A,C,D,E</sup>, О. П. Дмитренко<sup>id B,C</sup>,  
І. С. Терешкевич<sup>id B,C</sup>, І. В. Бабій<sup>id \*B,C,D,E</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

**Мета роботи** – оцінити особливості та результати мініінвазивного хірургічного лікування пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) та її основними ускладненнями з застосуванням сучасних ендоскопічних і лапароскопічних технологій.

**Матеріали та методи.** Наведені результати лікування 244 пацієнтів із ГСОД та її основними ускладненнями. У 28 (11,5 %) осіб діагностували поєднання ГСОД і стравоходу Барретта, у 34 (13,9 %) – поєднання ГСОД зі стриктурою стравоходу.

У 62 хворих з ускладненнями ГСОД використали двохетапну тактику лікування, перший етап передбачав усунення ускладнення, другий – антирефлюксне хірургічне втручання. Повну лапароскопічну фундоплікацію виконали 185 (75,8 %) хворим, часткову задню фундоплікацію за Тупе – 59 (24,2 %). Лапароскопічна задня круорографія виконана 198 (81,1 %) пацієнтам.

У 7 (2,9 %) задня круорографія доповнена передньою. У 25 (10,3 %) пацієнтів під час виконання круорографії використали тефлонові прокладки. У 14 (5,7 %) хворих імплантовано синтетичні сітчасті протези.

**Результати.** 3-поміж пацієнтів зі стриктурою стравоходу в 70,6 % випадків ефект виявляли після другого сеансу бужування чи гідродилатації, в решти хворих – після третього сеансу. При стравоході Барретта одноразова аргоноплазмова коагуляція виявилася радикальною у 100 % хворих із розміром ураження менше ніж 1 см, у 85 % хворих – із розміром ураження 1–2 см. Рецидиви III типу ГСОД виникають частіше порівняно з I типом.

Хірургічне втручання потребує достатньої медіастинальної дисекції та мобілізації стравоходу для адекватного його виведення. Під час хірургічного лікування IV типу гриж необхідно визначити доцільність використання композитних діафрагмальних сіток. Ефективність антирефлюксного оперативного втручання, а також профілактика розвитку специфічних ускладнень залежать від технічних особливостей формування фундоплікаційної манжетки.

**Висновки.** Під час лікування стравоходу Барретта або стриктури стравоходу в поєднанні з ГСОД оптимальною є двохетапна тактика: I етап – абляція чи дилатація, II етап – лапароскопічна антирефлюксна операція. Лапароскопічна фундоплікація – ефективний і безпечний метод лікування хворих на ГСОД.

### Ключові слова:

грижа, стравохід, фундоплікація, гастроєзофагеальний рефлюкс, стравохід Барретта, стеноз стравоходу.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 207-213

\*E-mail: [babii.ivan.vol@gmail.com](mailto:babii.ivan.vol@gmail.com)

## Modern aspects of treatment of hiatal hernia and its main complications

O. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, O. P. Dmytrenko, I. S. Tereshkevych, I. V. Babii

**The aim.** To evaluate the features and results of minimally invasive surgical treatment of patients with hiatal hernia (HH) and its main complications using modern endoscopic and laparoscopic technologies.

**Materials and methods.** The treatment results of 244 patients with HH and its main complications are given. 28 (11.5 %) patients had a combination of HH with Barrett's esophagus, and 34 (13.9 %) patients had a combination of HH with esophageal stricture. In 62 patients with complications of HH, two-stage treatment tactics was used.

Complete laparoscopic fundoplication was performed in 185 (75.8 %) patients, posterior partial Toupet fundoplication – in 59 (24.2 %) patients. Laparoscopic posterior crurography was performed in 198 (81.1 %) patients.

In 7 (2.9 %) posterior crurography was supplemented by anterior. Teflon gaskets were used in 25 (10.3 %) patients during posterior crurography. Synthetic mesh prostheses were implanted in 14 (5.7 %) patients.

**Results.** In patients with esophageal stricture, the effect was observed after the second session of bougienage or hydro-dilatation in 70.6 % of cases, after the third session – in the remaining cases.

In Barrett's esophagus, a single session of argon plasma coagulation was radical in 100 % of patients with a lesion size less than 1 cm and in 85 % of patients with lesions of 1 cm to 2 cm in size. Recurrence of type III HH occurred more often than type I. The surgery required sufficient mediastinal dissection and mobilization for an adequate esophagus pull-through. In the surgical treatment of type IV HH, the use of composite diaphragmatic meshes was considered. The effectiveness of antireflux surgical intervention, as well as prevention of specific complications was depended on the technical features of the fundoplication cuff formation.

**Conclusions.** In the treatment of Barrett's esophagus or esophageal stricture in combination with HH, the two-stage tactics is optimal: stage I – ablation or dilatation, and stage II – laparoscopic antireflux surgery. Laparoscopic fundoplication is an effective and safe method for treatment of patients with HH.

### Key words:

hernia, esophagus, fundoplication, gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, esophageal stenosis.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 207-213



## Ключевые слова:

грыжа, пищевод, фундопликация, гастроэзофагеальный рефлюкс, пищевод Барретта, стеноз пищевода.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 207-213

## Современные аспекты лечения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и ее основных осложнений

А. Ю. Усенко, А. С. Тывончук, Е. П. Дмитренко, И. С. Терешкевич, И. В. Бабий

**Цель работы** – оценить особенности и результаты миниинвазивного хирургического лечения пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и ее основными осложнениями с применением современных эндоскопических и лапароскопических технологий.

**Материалы и методы.** Приведены результаты лечения 244 больных с ГПОД и ее основными осложнениями. Из них у 28 (11,5 %) пациентов установлено сочетание ГПОД с пищеводом Барретта, у 34 (13,9 %) – сочетание ГПОД со стриктурой пищевода. У 62 больных с осложнениями ГПОД применена двухэтапная тактика лечения: первый этап – устранение осложнений, второй – антирефлюксное хирургическое вмешательство. Полная лапароскопическая фундопликация выполнена 185 (75,8 %) больным, частичная задняя фундопликация по Тупе – 59 (24,2 %). Лапароскопическая задняя крурорафия выполнена 198 (81,1 %) больным. В 7 (2,9 %) случаях задняя крурорафия дополнена передней. У 25 (10,3 %) пациентов при выполнении задней крурорафии использованы тефлоновые прокладки. У 14 (5,7 %) больных имплантированы синтетические сетчатые протезы.

**Результаты.** Среди пациентов со стриктурой пищевода в 70,6 % случаев эффект отмечен после второго сеанса буjiрования или гидродилатации, у остальных больных – после третьего сеанса. При пищеводе Барретта однократная аргоноплазменная коагуляция оказалась радикальной у 100 % больных с размером поражения менее чем 1 см, у 85 % больных – с размером поражения 1–2 см.

Рецидивы III типа ГСОД возникают чаще по сравнению с I типом. Хирургическое вмешательство требует достаточной медиастинальной диссекции и мобилизации пищевода для адекватного его низведения. При хирургическом лечении IV типа грыж надо рассматривать использование композитных диафрагмальных сеток. Эффективность антирефлюксного оперативного вмешательства, а также профилактика развития специфических осложнений зависят от технических особенностей формирования фундопликационной манжетки.

**Выводы.** При лечении пищевода Барретта или стриктуры пищевода в сочетании с ГПОД оптимальна двухэтапная тактика: I этап – абляция или дилатация, II этап – лапароскопическая антирефлюксная операция. Лапароскопическая фундопликация – эффективный и безопасный метод лечения больных с ГСОД.

Грыжа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) – поширене захворювання, що характеризується зміщенням стравохідно-шлункового переходу, шлунка чи інших органів черевної порожнини через розширений стравохідний отвір діафрагми (СОД) у грудну порожнину [1–3].

За чинною анатомічною класифікацією, розрізняють 4 типи ГСОД [1–3]. Найпоширенішими є грижі I типу, їхня частота становить 90 % серед усіх ГСОД. Типи II–IV належать до групи параезофагеальних гриж, найпоширенішим серед них є тип III – майже 90 % [3–5].

Поширеність ГСОД може становити 3–30 %, а в осіб віком понад 50 років – до 50 %, за даними R. K. Mittal [6]. Частота виявлення ГСОД залежить від якості діагностики, географічних особливостей, етносу [2].

Частота симптоматичних випадків грижі стравохідного отвору діафрагми пов'язана з діагностикою гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), оскільки ці захворювання корелюють. ГЕРХ, що найчастіше проявляється печією та кислотною регургітацією, діагностують у 18–28 % населення [7]. В Україні статистичну реєстрацію ГЕРХ розпочато у 2009 р. За цим реєстром, первинна захворюваність становила 10 випадків на 1000 населення та має тенденцію до зростання. Поширеність ГЕРХ становить у середньому 30 % (25,1 % – з-поміж чоловіків, 39,1 % – жінок) [8].

Понад 80 % пацієнтів із ГСОД мають ендоскопічні ознаки езофагіту [9]. У різних країнах у пацієнтів, яким виконана ендоскопія за різними показаннями, зв'язок між ГСОД і рефлюкс-езофагітом є вірогідним незалежно від поширеності ГСОД [9]. Статистика ГСОД в Україні не ведеться, дані підсумовуються з загальною кількістю всіх гриж черевної стінки.

Несвоєчасне виявлення та лікування ГСОД може призводити до виникнення хронічної анемії, гострої

шлункової кровотечі, стриктур стравоходу, перфорації та, як наслідок, появи виразок та ерозій слизової оболонки шлунка або стравоходу, гострого защемлення шлунка та його некрозу [10–12].

У разі хронічного перебігу ГЕРХ у 5–15 % пацієнтів слизова оболонка стравоходу може перетворюватися з нормального плоскоклітинного незрозового епітелію на стовпчастий слизовий епітелій. Виникнення стравоходу Барретта (СБ) призводить до 10-разового збільшення ризику аденокарциноми стравоходу порівняно з показником загальної популяції [10, 11].

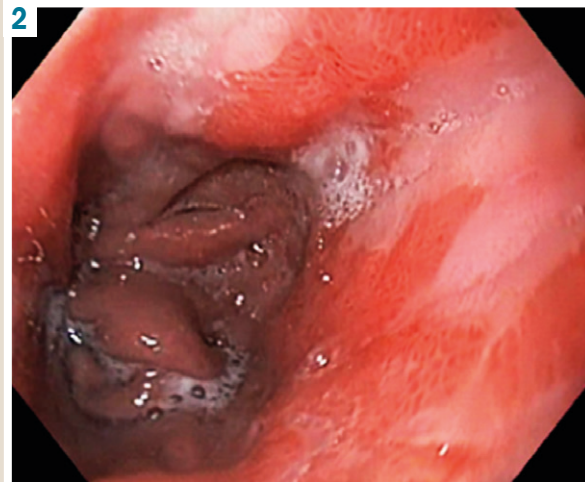
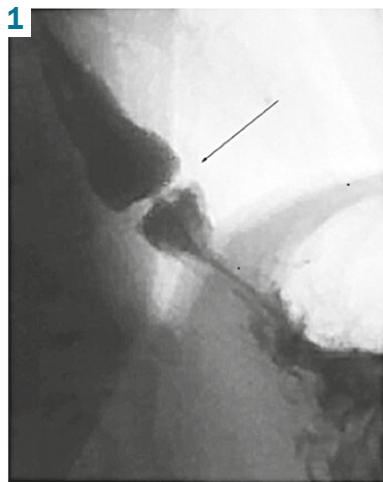
Якщо говорити про вибір оптимальної лікувальної тактики для хворих із ГСОД, то консервативна тактика лікування, зокрема інгібітори протонної помпи (ІПП), забезпечує тільки тимчасовий симптоматичний ефект і не здатна повністю запобігти виникненню ускладнень. Клінічні дослідження показують перевагу лапароскопічного оперативного втручання над консервативним методом лікування за симптомами та якістю життя після лікування [13–15].

## Мета роботи

Оцінити особливості та результати мініінвазивного хірургічного лікування пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми та її основними ускладненнями з застосуванням сучасних ендоскопічних і лапароскопічних технологій.

## Матеріали і методи дослідження

За період 2008–2018 рр. у відділі торако-абдомінальної хірургії на хірургічному лікуванні перебували 244 хворих на ГСОД: у 182 (74,6 %) діагностували різні типи



**Рис. 1.** Рентгенограма хворого з пептичною стриктурою стравоходу.

**Рис. 2.** Фото ендоскопічної картини хворого зі стравоходом Барретта.

ГСОД, у 28 (11,5 %) – поєднання ГСОД і стравоходу Барретта, у 34 (13,9 %) – поєднання ГСОД і стриктури стравоходу.

Середня тривалість захворювання становила 50,9 місяця. Більшість пацієнтів (70 %) вважали себе хворими протягом 2–15 років, 89 (36,5 %) пацієнтів мали скарги більше ніж 5 років.

Серед пацієнтів переважали жінки – 161 (66,0 %) особа, чоловіки – 83 (34 %). Вік хворих становив 20–73 роки, середній вік – 45,3 року. Найбільшу частоту захворювання визначили в осіб віком 31–60 років.

Найчастіша скарга хворих – печія, яку зареєстрували в 137 (56,1 %) осіб. Біль в епігастрії зафіксували у 81 (33,2 %) осіб, за грудиною – у 72 (29,5 %). Дисфагію виявили в 94 (38,5 %), регургітацію – в 67 (27,5 %), відрижку – в 72 (29,5 %) пацієнтів. У 68 (27,9 %) хворих визначили позастравохідні прояви, 42 (17,2 %) з-поміж них скаржилися на напади задухи та кашлю. У 38 (15,6 %) осіб діагностували анемію, що потребувала консервативного лікування. Пептичні рецидивні виразки виявили в 17 (7 %) хворих.

Усім пацієнтам виконали рентгенографію стравоходу та шлунка з контрастуванням, езофагогастроудоденоскопію.

Добовий рН-моніторинг виконали 132 (54,1 %) пацієнтам. У всіх діагностували патологічний шлунково-стравохідний рефлюкс, індекс DeMeester – у межах 42,25–124,51, середнє значення –  $65,69 \pm 6,36$ .

У 86 (35,2 %) хворих виявили аксіальну ГСОД (тип I), у 24 (9,8 %) – параезофагеальну (тип II), у 112 (46,0 %) – змішану (тип III), у 22 (9,0 %) – ГСОД IV типу. Отже, пацієнти з III типом грижі суттєво переважали.

Лікувальна тактика у 34 (100 %) хворих із пептичною стриктурою стравоходу (рис. 1) передбачала два етапи. На першому 27 (79,4 %) особам зі стриктурою стравоходу виконали ендоскопічну гідрокардіодилатацію, 7 (20,6 %) – бужування стравоходу. Курс лікування складався з 2–3 сеансів з інтервалом 3–6 днів, що залежало від ендоскопічної картини. Після ендоскопічного та рентгенологічного контролю та відновлення прохідності стравоходу як другий етап лікування виконували антирефлюксне хірургічне втручання.

Зі стравоходом Барретта, як правило, реєстрували I тип хітальної грижі, у хворих зі стриктурами – III тип ГСОД.

Усім хворим зі стравоходом Барретта (рис. 2) виконали аргоноплазмову абляцію після патоморфологічної верифікації діагнозу. Абляцію здійснили за допомогою пристрою для аргоноплазмової абляції (швидкість подачі газу – 0,8 л/хв, потужність – 30 Вт).

Повну лапароскопічну фундоплекцію виконали 185 (75,8 %) хворим, часткову задню фундоплекцію за Тупе – 59 (24,2 %). Лапароскопічну задню крурорафію – 198 (81,1 %) пацієнтам. У 7 (2,9 %) осіб задня крурорафія доповнена передньою. У 25 (10,3 %) пацієнтів під час виконання задньої крурорафії використали тефлонові прокладки. У 14 (5,7 %) хворих імплантовано синтетичні сітчасті протези, зафіксовані за допомогою герніостеплерів.

Летальні випадки, пошкодження стравоходу та ускладнення гнійно-септичного характеру не зареєстрували. У 17 (6,9 %) хворих виникли інтраопераційні ускладнення: кровотеча з коротких судин шлунка – 7 (2,9 %) випадків, у 2 (0,8 %) осіб здійснили конверсію через неможливість лапароскопічного припинення кровотечі; травматичне пошкодження печінки – в 5 (2,1 %); пневмоторакс – у 5 (2,1 %) пацієнтів, із них двом (0,8 %) хворим виконали лапароскопічне ушивання плеври.

## Результати

**Бужування та гідродилатація стриктури стравоходу.** У 5 (14,7 %) із 34 (100 %) хворих зі стриктурою стравоходу виконали бужування стравоходу з позитивним результатом після другого сеансу. У 2 (5,9 %) осіб поліпшення настало після третього сеансу.

Після двох сеансів ендоскопічної гідродилатації в 19 (55,9 %) хворих визначили позитивний результат лікування, у 8 (23,5 %) випадках поліпшення настало після третього сеансу.

Як позитивний терапевтичний ефект оцінювали покращення клінічної картини (відсутність дисфагії), даних ендоскопічного дослідження (відсутність езофагостазу, збільшення отвору стравоходу, легка прохідність стра-

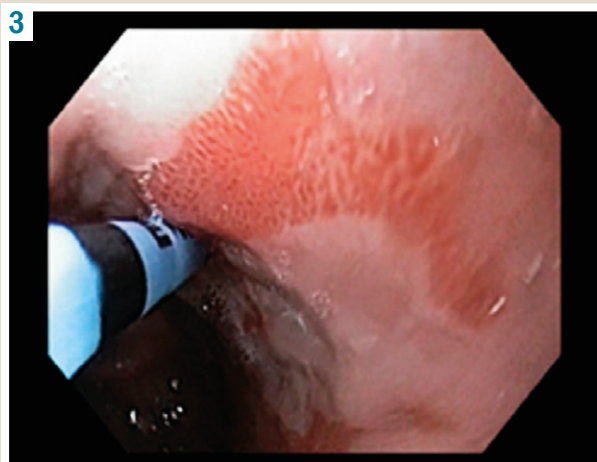


Рис. 3. Эндофотография аргонплазмової абляції стравоходу Барретта.

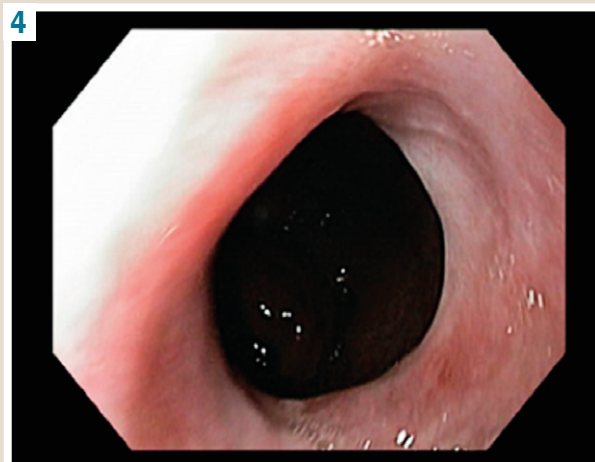


Рис. 4. Эндофотография нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки нижней трети стравоходу. Стан після аргонплазмової абляції.

воходу для эндоскопа), результатов рентгенологического исследования стравоходу та шлунка (вільна евакуація контрасту в шлунок, наявність газового міхура шлунка).

У 2 (5,9 %) хворих після ендоскопічної гідродилататії під час процедури виявили надриви слизової оболонки стравоходу, що не мали клінічних наслідків. Відзначимо, що травматизація слизової оболонки, як-от незначні надриви, прогнозована та, як правило, не мала істотного клінічного значення, однак завжди супроводжувалась ендоскопічним моніторингом і призначенням відповідної медикаментозної терапії.

Прояви гастроєзофагеального рефлюксу (печія) визначили у 2 хворих після бужування стравоходу й у 3 пацієнтів, яким виконали ендоскопічну гідродилататію. У 2 (5,9 %) пацієнтів після бужування протягом кількох днів був больовий синдром. У 5 (14,7 %) хворих після ендоскопічної гідродилататії больовий синдром зберігався до 2 днів, його компенсували терапією знеболювальними препаратами.

Усім пацієнтам контрольне обстеження (аналіз клінічних даних, гастроскопія та рентгенологічне дослідження) здійснили у клініці через 2, 6, 12 місяців. У період 2–6 місяців після бужування та гідродилататії скарги на дисфагію були в 15 (44 %) пацієнтів, однак усі набрали вагу (в середньому – 7,5 кг). Рецидив стриктури діагностували в 1 (2,9 %) хворого після бужування. Коли досягнуто задовільні результати після гідродилататії чи бужування, всім хворим виконали оперативне втручання – лапароскопічну крурорафію та фундоплекіацію.

#### Аргонплазмова абляція стравоходу Барретта.

У 28 випадках стравоходу Барретта під час патогістологічного дослідження виявили: у 12 (42,9 %) – стравохід Барретта з кишковою метаплазією без дисплазії епітелію, у 13 (46,4 %) – стравохід Барретта з кишковою метаплазією та легкою дисплазією епітелію, у 3 (10,7 %) – стравохід Барретта з кишковою метаплазією та важкою дисплазією епітелію.

Аргонплазмову абляцію при стравоході Барретта здійснили 28 (100 %) особам: 21 (75 %) хворому з розміром сегмента до 1 см, 7 (25 %) – з розміром сегмента

1–2 см. Утручання в 1 сеанс виконали 20 (71,4 %) пацієнтам, у 2 сеанси – у 8 (28,6 %) випадках (рис. 3,4).

Після втручання ускладнення не зареєстрували. Усім пацієнтам через місяць виконували контрольне дослідження з обов'язковою біопсією (від 5 до 9 фрагментів залежно від розмірів сегмента). Біопсію брали в місці локалізації сегмента стравоходу Барретта, який раніше підданий аргонплазмовій абляції.

За результатами патоморфологічного дослідження матеріалу, що взяли під час контрольного огляду, діагноз стравохід Барретта встановили 2 (7,1 %) хворим із розміром сегмента 1–2 см; після повторної аргонплазмової абляції вони повністю одужали. У 26 (92,9 %) випадках не виявили метапластичні чи диспластичні зміни слизової оболонки нижньої третини стравоходу. Отже, одноразова аргонплазмова коагуляція виявилася радикальною у 100 % хворих із розміром стравоходу Барретта <1 см, у 85 % хворих із розміром сегмента 1–2 см. На другому етапі виконували хірургічне лікування ГСОД.

#### Лапароскопічна крурорафія та фундоплекіація.

Основні технічні етапи:

- виведення абдомінального відділу стравоходу в черевну порожнину не менше ніж 3 см;
- формування безнатяжної манжетки з дна шлунка навколо стравоходу без мобілізації *n. vagi*;
- виконання крурорафії та фундоплекіації на шлунковому зонді 11 Fg із використанням шовного матеріалу, що не розсмоктується;
- вільна мобілізація дна шлунка з перетином коротких судин шлунка, формування повної фундоплекіації завдовжки до 3 см, при частковій задній фундоплекіації на 270° її довжина становить 4–5 см.

При істотно розширеному стравохідному отворі діафрагми (понад 4 см) або при гіпотрофії ніжок діафрагми крурорафію виконували, застосовуючи тефлонові протези-прокладки для швів. Якщо виконання крурорафії місцевими тканинами не можливе або якщо визначали IV тип гриж, застосовували сітчасті композитні протези з фіксацією їх герніостеплером.



У ранньому післяопераційному періоді у хворих відсутні симптоми гастроєзофагеального рефлюксу, печії, регургітації, відрижки. Оцінюючи динаміку позастравохідних проявів, визначили: напади задухи впродовж раннього післяопераційного періоду хворих не турбували, а кашель періодично з'являвся в 4 (1,6 %) осіб, але менш інтенсивний. У пацієнтів після оперативних втручань спостерігали зниження індексу DeMeester (середнє значення –  $13,70 \pm 2,36$ ).

Особливу увагу звертали на можливу появу ознак постфундоплакаційного синдрому: дисфагії, здуття живота, відчуття швидкого насичення. Явища дисфагії в ранньому післяопераційному періоді спостерігали у 12 (4,9 %) пацієнтів, здуття живота – в 5 (2,0 %), швидке насичення після їди – в 5 (2,0 %). Ці симптоми зникали протягом 1 місяця після оперативного втручання.

Через 1 рік у пацієнтів спостерігали зменшення проявів гастроєзофагеального рефлюксу (загрудинного болю, печії, відрижки, регургітації). Показники за опитувальником якості життя GERD-HRQL, отримані у строки спостереження понад 5 років, істотно покращилися порівняно з доопераційними (рис. 5).

Рецидив ГСОД діагностували у 12 (4,9 %) хворих. Незважаючи на рецидив, якість життя цих пацієнтів була вищою, ніж до операції, загалом пацієнти задоволені результатами лікування, що пояснюється зменшенням основних і позастравохідних проявів. Пацієнти повернулися до терапії медикаментозними препаратами, але дози та кратність приймання інгібіторів протонної помпи менші, ніж до операції. В 1 (0,4 %) особи на тлі рецидиву ГСОД після операції діагностували стравохід Барретта, що потребувало повторної аргонеплазмової коагуляції, оперативного втручання. Рецидиви ГСОД зареєстровані у строки спостереження понад 2 роки.

Інгібітори протонної помпи іноді самостійно приймали 10 (4,1 %) хворих, але під час обстеження (ендоскопічного, рентгенологічного та добової рН-метрії) патологічний шлунково-стравохідний рефлюкс не зареєстрували.

## Обговорення

Незважаючи на чималу кількість випадків ГСОД у світі та Україні, немає чіткого алгоритму щодо оперативного лікування цієї патології, особливо при «складних» грижах III та IV типів. Наявність ускладнень у пацієнтів із ГСОД потребує детального обстеження та індивідуального вибору тактики лікування, перевагу слід віддавати ендоскопічним методикам. Вибір тактики усунення ускладнень залежить від вираженості проявів, типу грижі стравохідного отвору діафрагми, що важливо під час планування антирефлюксного оперативного втручання, яке треба виконувати в спеціалізованих лікарських закладах. Перевагу слід віддавати фундоплакації за Ніссеном, однак фундоплакація за Тупе також показує високу ефективність у досягненні антирефлюксного ефекту.

Поширеність ГСОД, її несвоєчасна діагностика, відсутність чітких рекомендацій щодо лікування і самого захворювання, і його ускладнень, не вирішені питання профілактики рецидивів – усе це зумовлює медичну, економічну та соціальну значущість цього захворювання.

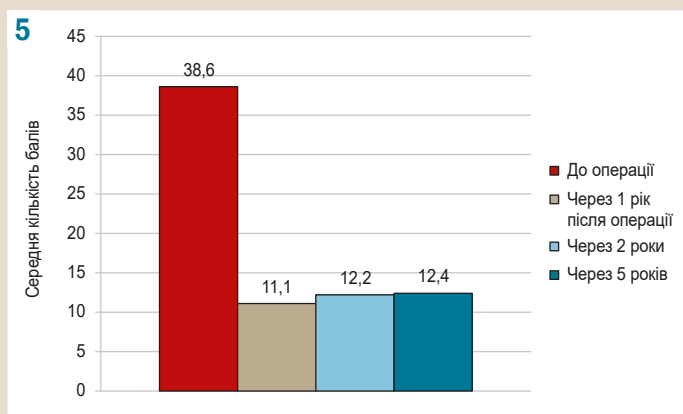


Рис. 5. Показники опитувальника якості життя GERD-HRQL у різні терміни спостереження.

## Висновки

1. Виконання ендоскопічної гідродилатації стравоходу порівняно з класичним методом бужування дає можливість досягти позитивного ефекту вже після першого сеансу в більшості хворих.

2. Аргонеплазмова абляція – ефективний і безпечний метод ендоскопічного лікування хворих зі стравоходом Барретта, що дає можливість досягти повного одужання в пацієнтів із дрібнофокусним ураженням (розміром менше ніж 1 см). Абляція стравоходу Барретта розміром 1–2 см здебільшого призводить до одужання, але необхідний динамічний контроль і проведення (за потреби) повторного курсу лікування.

3. У разі поєднання ГСОД і стравоходу Барретта оптимальною є двохетапна тактика: спершу виконують абляцію стравоходу Барретта та призначають консервативну терапію, якщо позитивний ефект досягнуто, – виконують операцію.

4. Лапароскопічна фундоплакація – ефективний метод лікування хворих на ГСОД, що дає можливість нормалізувати індекс DeMeester, стан слизової стравохідно-шлункового переходу та отримати добрі й задовільні результати в післяопераційному періоді.

4. Рецидиви III типу ГСОД виникають частіше порівняно з I типом. Хірургічне втручання при III типі ГСОД потребує достатньої медіастинальної дисекції та мобілізації стравоходу для адекватного його виведення. Під час хірургічного лікування IV типу гриж потрібно оцінювати можливість використання композитних діафрагмальних сіток. Ефективність антирефлюксного оперативного втручання, а також профілактика розвитку специфічних ускладнень залежить від технічних особливостей формування фундоплакаційної манжетки.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні проблеми вибору тактики хірургічного лікування при ГСОД III та IV типів, оцінюванні віддалених результатів, а також визначенні можливих методів лікування стравоходу Барретта залежно від результатів патогістологічного дослідження.

## Фінансування

Дослідження виконали в рамках НДР ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України:



«Розробити мініінвазивні методи лікування ускладнених форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби», № держреєстрації 014U007144.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 14.12.2020

#### Відомості про авторів:

Усенко О. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. відділу торакоабдомінальної хірургії, директор ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4957-4104](https://orcid.org/0000-0003-4957-4104)

Тивончук О. С., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу торакоабдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6835-891X](https://orcid.org/0000-0002-6835-891X)

Терешкевич І. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії інтервенційної ендоскопії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6761-956X](https://orcid.org/0000-0001-6761-956X)

Дмитренко Е. П., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу торакоабдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5703-8593](https://orcid.org/0000-0001-5703-8593)

Бабій І. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу торакоабдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0328-2229](https://orcid.org/0000-0003-0328-2229)

#### Information about authors:

Usenko A. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Toracoabdominal Surgery, Director, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Tyvonchuk O. S., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Toracoabdominal Surgery, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Dmytrenko O. P., MD, PhD, Scientific Researcher of the Department of Toracoabdominal Surgery, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Tereshkevych I. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Interventional Endoscopy, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Babii I. V., MD, PhD, Scientific Researcher of the Department of Toracoabdominal Surgery, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Усенко А. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом торакоабдоминальной хирургии, директор ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина.

Тивончук А. С., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина.

Терешкевич И. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной эндоскопии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина.

Дмитренко Е. П., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина.

Бабий И. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина.

#### Список літератури

- [1] Siegal S. R., Dolan J. P., Hunter J. G. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017. Vol. 402. Issue 8. P. 1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1606-5>
- [2] Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management / H.-X. Yu et al. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018. Vol. 12. Issue 4. P. 319-329. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1441711>
- [3] Hernie hiatale : prise en charge diagnostique et thérapeutique en 2017 / P. Allemann et al. *Revue Medicale Suisse*. 2017. Vol. 13. Issue 567. P. 1248-1252.
- [4] Guidelines for the management of hiatal hernia / G. P. Kohn et al. *Surgical Endoscopy*. 2013. Vol. 27. Issue 12. P. 4409-4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>
- [5] Zaman J. A., Lidor A. O. The Optimal Approach to Symptomatic Paraesophageal Hernia Repair: Important Technical Considerations. *Current Gastroenterology Reports*. 2016. Vol. 18. Issue 10. P. 53. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0529-6>
- [6] Mittal R. K. Hiatal Hernia. *The American Journal of Medicine*. 1997. Vol. 103. Issue 5. P. 33S-39S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00318-5)
- [7] Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis / L. H. Eusebi et al. *Gut*. 2018. Vol. 67. Issue 3. P. 430-440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- [8] Бичков М. А., Яхницька М. М. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2. С. 38-43. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701>
- [9] Relationship between the severity of reflux esophagitis and the esophageal motility features on high resolution manometry / Z. W. Hu et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017. Vol. 97. Issue 42. P. 3306-3311. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.42.007>
- [10] Patel A., Gyawali C. P. Screening for Barrett's Esophagus: Balancing Clinical Value and Cost-effectiveness. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2019. Vol. 25. Issue 2. P. 181-188. <https://doi.org/10.5056/jnm18156>
- [11] Tan W. K., di Pietro M., Fitzgerald R. C. Past, present and future of Barrett's oesophagus. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017. Vol. 43. Issue 7. P. 1148-1160. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.004>
- [12] Philpott H., Sweis R. Hiatus Hernia as a Cause of Dysphagia. *Current Gastroenterology Reports*. 2017. Vol. 19. Issue 8. P. 40. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0580-y>
- [13] Усенко А. Ю., Дмитренко Е. П. Особенности лапароскопической фундопластики. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2015. № 4. С. 37-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2015.4.5602>
- [14] Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach / B. Dallemagne et al. *Hernia*. 2018. Vol. 22. Issue 6. P. 909-919. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1706-8>
- [15] Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis / N. Rickenbacher et al. *Surgical Endoscopy*. 2014. Vol. 28. Issue 1. P. 143-155. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3140-z>

#### References

- [1] Siegal, S. R., Dolan, J. P., & Hunter, J. G. (2017). Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 402(8), 1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1606-5>
- [2] Yu, H.-X., Han, C.-S., Xue, J.-R., Han, Z.-F., & Xin, H. (2018). Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 319-329. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1441711>
- [3] Allemann, P., Guarnero, V., Schoepfer, A., Demartines, N., & Schäfer, M. (2017). Hernie hiatale : prise en charge diagnostique et thérapeutique en 2017. *Revue Medicale Suisse*, 13(567), 1248-1252.
- [4] Kohn, G. P., Price, R. R., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Muenstetter, O. J., Awad, Z., Mittal, S. K., Richardson, W. S., Stefanidis, D., Fanelli, R. D., & SAGES Guidelines Committee. (2013). Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical Endoscopy*, 27(12), 4409-4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>

- [5] Zaman, J. A., & Lidor, A. O. (2016). The Optimal Approach to Symptomatic Paraesophageal Hernia Repair: Important Technical Considerations. *Current Gastroenterology Reports*, 18(10), Article 53. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0529-6>
- [6] Mittal, R. K. (1997). Hiatal Hernia. *The American Journal of Medicine*, 103(5), 33S-39S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00318-5)
- [7] Eusebi, L. H., Ratnakumar, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., & Ford, A. C. (2018). Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, 67(3), 430-440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- [8] Bychkov, M. A., & Yakhnytska, M. M. (2017). Poshyrenist hastroezofagealnoi refluksnoi khvoroby za danymy endoskopichnykh doslidzhen [Prevalence of gastroesophageal reflux disease according to the results of endoscopic examinations]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 38-43. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701> [in Ukrainian].
- [9] Hu, Z. W., Wang, Z. G., Wu, J. M., Tian, S. R., Zhang, Y., Zhan, X. L., Du, X., Wang, F., Xin, R. H., & Xu, H. (2017). Relationship between the severity of reflux esophagitis and the esophageal motility features on high resolution manometry. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 97(42), 3306-3311. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.42.007>
- [10] Patel, A., & Gyawali, C. P. (2019). Screening for Barrett's Esophagus: Balancing Clinical Value and Cost-effectiveness. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(2), 181-188. <https://doi.org/10.5056/jnm18156>
- [11] Tan, W. K., di Pietro, M., & Fitzgerald, R. C. (2017). Past, present and future of Barrett's oesophagus. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(7), 1148-1160. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.004>
- [12] Philpott, H., & Sweis, R. (2017). Hiatus Hernia as a Cause of Dysphagia. *Current Gastroenterology Reports*, 19(6), Article 40. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0580-y>
- [13] Usenko, A. Yu., & Dmytrenko, E. P. (2015). Osobennosti laparoskopicheskoi fundoplikatsii [Features of laparoscopic fundoplication]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, (4), 37-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2015.4.5602> [in Russian].
- [14] Dallemagne, B., Quero, G., Lapergola, A., Guerriero, L., Fiorillo, C., & Perretta, S. (2018). Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia*, 22(6), 909-919. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1706-8>
- [15] Rickenbacher, N., Kötter, T., Kochen, M. M., Scherer, M., & Blozik, E. (2014). Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 28(1), 143-155. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3140-z>

# Features of comorbid pathology spectrum and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease

O. V. Riabokon<sup>1</sup>\*, V. V. Cherkaskyi<sup>2</sup>, T. Ye. Onishchenko<sup>1</sup>,  
Yu. Yu. Riabokon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, 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:

COVID-19, comorbidity.

Zaporizhzhie  
medical journal  
2021; 23 (2), 214-219

\*E-mail:  
ryabokon.zsmu@ukr.net

**The aim** was to analyze spectrum of comorbid pathology and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease.

**Materials and methods.** The study included 85 oxygen-dependent patients with severe COVID-19. The patients were divided into groups: I – 70 patients with recovery; II – 15 patients in whom the disease was fatal. Statistical data processing was performed in the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** Among the patients with fatal outcomes of the disease, elderly and senile were dominated – 93.3 % (14 of 15) versus 67.1 % (47 of 70) among patients who recovered ( $P < 0.05$ ). Analysis of comorbid pathology structure in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 showed that patients who died more often had hypertension (93.3 % vs. 30.0 %,  $P < 0.001$ ), postinfarction cardiosclerosis (26.7 % vs. 2.9 %,  $P < 0.001$ ), rhythm disturbance as persistent atrial fibrillation (20.0 % vs. 1.4 %,  $P < 0.01$ ) as compared to those who survived. The patients of group II were more commonly diagnosed with chronic kidney disease (20.0 % vs. 4.3 %,  $P < 0.05$ ) as the comorbid pathology. The presence of ischemic stroke in COVID-19 infection influenced the disease outcome (20.0 % vs. 4.3 %,  $P < 0.05$ ). Fatal outcomes in the patients with COVID-19 were associated with a combination of 3 or more comorbid conditions in 46.7 % versus 17.4 % among oxygen-dependent survivors with severe disease ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions.** Elderly and senile oxygen-dependent patients are more likely to die from severe COVID-19 ( $P < 0.05$ ). Comorbid hypertension, postinfarction cardiosclerosis, arrhythmia in the form of persistent atrial fibrillation, chronic kidney disease and ischemic stroke or the combination of 3 or more comorbid conditions listed are more common among patients with COVID-19 who died ( $P < 0.05$ ) as compared to survivors.

## Ключові слова:

коронавірусна  
хвороба COVID-19,  
коморбідна  
патологія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 214-219

## Особливості спектра коморбідної патології та вікової структури кисневозалежних хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від наслідків захворювання

О. В. Рябоконе, В. В. Черкаський, Т. Є. Оніщенко, Ю. Ю. Рябоконе

**Мета роботи** – проаналізувати спектр коморбідної патології та вікової структури кисневозалежних хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від наслідків захворювання.

**Матеріали та методи.** У дослідження включили 85 кисневозалежних хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби COVID-19. Пацієнтів поділили на групи: I – 70 осіб з одужанням; II – 15 пацієнтів, в яких захворювання завершилося летально. Статистичне опрацювання результатів виконали у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** Серед пацієнтів із летальним наслідком хвороби переважали хворі похилого та старечого віку – 93,3 % (14 із 15) проти 67,1 % (47 із 70) пацієнтів, які одужали ( $p < 0,05$ ).

Аналіз структури коморбідної патології в кисневозалежних хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби COVID-19 показав, що у хворих, які померли, частіше, ніж у пацієнтів, які одужали, була гіпертонічна хвороба (93,3 % проти 30,0 %,  $p < 0,001$ ), постінфарктний кардіосклероз (26,7 % проти 2,9 %,  $p < 0,001$ ), порушення ритму у вигляді постійної форми фібриляції передсердь (20,0 % проти 1,4 %,  $p < 0,01$ ). Серед коморбідної патології, що частіше діагностували у хворих II групи, – хронічна хвороба нирок (20,0 % проти 4,3 %,  $p < 0,05$ ). Наявність ішемічного інсульту на момент розвитку коронавірусної хвороби COVID-19 вплинула на результат захворювання (20,0 % проти 4,3 %,  $p < 0,05$ ). Серед хворих, в яких коронавірусна хвороба COVID-19 завершилася летально, 46,7 % мали комбінацію трьох і більше коморбідних станів проти 17,4 % кисневозалежних пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, які одужали ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Серед кисневозалежних пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби COVID-19 і летальним наслідком переважають хворі похилого та старечого віку ( $p < 0,05$ ). У хворих на коронавірусну хворобу COVID-19, які померли, частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів, які одужали, діагностували коморбідну гіпертонічну хворобу, постінфарктний кардіосклероз, порушення ритму у вигляді постійної форми фібриляції передсердь, хронічну хворобу нирок, ішемічний інсульт і поєднання трьох і більше коморбідних станів.

## Особенности спектра коморбидной патологии и возрастной структуры кислородзависимых больных с тяжелым течением коронавирусной болезни COVID-19 в зависимости от последствий заболевания

Е. В. Рябоконт, В. В. Черкасский, Т. Е. Онищенко, Ю. Ю. Рябоконт

**Цель работы** – проанализировать спектр коморбидной патологии и возрастной структуры кислородзависимых больных с тяжелым течением коронавирусной болезни COVID-19 в зависимости от последствий заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включены 85 кислородзависимых больных с тяжелым течением коронавирусной болезни COVID-19. Больные поделены на группы: I – 70 пациентов, которые выздоровели; II группа – 15 пациентов, у которых заболевание завершилось летально. Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результаты.** Среди пациентов с летальным исходом болезни преобладали больные пожилого и старческого возраста – 93,3 % (14 из 15) против 67,1 % (47 из 70) пациентов, которые выздоровели ( $p < 0,05$ ). Анализ структуры коморбидной патологии у кислородзависимых больных с тяжелым течением коронавирусной болезни COVID-19 показал, что у умерших больных чаще, чем у пациентов, которые выздоровели, имели место гипертоническая болезнь (93,3 % против 30,0 %,  $p < 0,001$ ), постинфарктный кардиосклероз (26,7 % против 2,9 %,  $p < 0,001$ ), нарушения ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий (20,0 % против 1,4 %,  $p < 0,01$ ). Среди коморбидной патологии, которая чаще диагностирована у больных II группы, отмечено наличие хронической болезни почек (20,0 % против 4,3 %,  $p < 0,05$ ). Наличие ишемического инсульта на момент развития коронавирусной болезни COVID-19 повлияло на исход заболевания (20,0 % против 4,3 %,  $p < 0,05$ ). Среди больных, у которых коронавирусная болезнь COVID-19 завершилась летальным исходом, 46,7 % пациентов имели комбинацию трёх и более коморбидных состояний против 17,4 % кислородзависимых пациентов с тяжелым течением заболевания, которые выздоровели ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Среди кислородзависимых больных с тяжелым течением коронавирусной болезни COVID-19 и летальным исходом преобладают больные пожилого и старческого возраста ( $p < 0,05$ ). У больных коронавирусной болезнью COVID-19, которые умерли, чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, которые выздоровели, имеет место коморбидная гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек и ишемический инсульт, а также сочетание трёх и более коморбидных состояний.

**Ключевые слова:**  
коронавирусная  
болезнь COVID-19,  
коморбидная  
патология.

**Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 214-219**

In March 2020, the WHO reported a pandemic of the coronavirus disease – 2019 (COVID-19). Literature data indicate that before the outbreak of coronavirus infection SARS-CoV in 2002–2003, coronaviruses were not considered highly pathogenic to humans [1]. However, later in 2012, the outbreak of coronavirus infection was recorded in the Middle East, which was caused by a new MERS-CoV. In December 2019, a new coronavirus SARS-CoV-2 was identified as the causative pathogen of the pandemic and was named COVID-19 [1,2]. Genome structure analysis of the new SARS-CoV-2 revealed that it shares 79.6 % sequence identity with SARS-CoV [3,4]. The coronavirus evolution resulted in N501T mutation, which led to change in the surface spike protein structure and increased the binding affinity of SARS-CoV-2 to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor by 10-20 times [5].

ACE2 is known as a receptor used by SARS-CoV and SARS-CoV-2 to enter a target cell [6,7]. Even in the study of coronavirus disease caused by SARS-CoV, researchers drew attention to multiple organ damage. Therefore, the study on pathogenesis of COVID-19 gave rise to a question about correlation between viral damage and the receptor ACE2 expression in different human organs. At the tissue level, ACE2 is highly expressed in the lungs, kidneys, heart and vascular endothelium, which, to some extent, explains multiorgan damage by SARS-CoV and SARS-CoV-2 in patients with coronary heart disease [8,9]. Multiorgan damage in severe disease is also derives from the development of a “cytokine storm”, which is accompanied by an overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines such as tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukins  $1\beta$  and 6 by immunocompetent cells and the development of systemic endotheliitis with hypercoagulation [10,11]. Based on the above, considerable attention

is currently being paid to defining the comorbid conditions that can significantly influence the course of SARS-CoV-2.

Already when the first patients with coronavirus disease caused by the new SARS-CoV-2 appeared in China, it was found that one in three among them had comorbid pathology, most often diabetes mellitus (20 %), hypertension (15 %) and other cardiovascular diseases (15 %) [12]. During the spread of pandemic COVID-19, data on risk factors that worsen the disease are intensively studied and constantly updated with the data from different parts of the world.

Particular attention is drawn to patients with severe COVID-19 requiring long-term oxygen support. The role of comorbidity assessment in the disease course is especially relevant for precisely this category of patients. According to Italian researchers, an analysis of the age and comorbid conditions in 1591 patients with COVID-19 admitted to intensive care units, showed the median age of 63 years old with a significant predominance of men (82 %), wherein 68 % patients had at least one comorbid pathology, and hypertension was the most common (49 %). Among 1287 needed respiratory support, 12 % received noninvasive ventilation and 88 % received mechanical ventilation. The mortality rate in these patients was 26 % being significantly higher among persons older than 64 years (36 % vs. 15 %) [13].

However, the analysis of concomitant pathology spectrum, which has substantial impact on the outcomes of COVID-19, provides significantly different data according to various authors, but does reflect the somatic pathology prevalence in the population [12–14]. Thus, American researchers [14] reported that among hospitalized patients, one in two had hypertensive disease, one in three was obese, and one in four was diabetic. The authors of this study suggested that obesity might be a risk factor for respi-



ratory failure requiring mechanical ventilation, while noting that the percentage of patients in this cohort who received mechanical ventilation was 10 times higher as compared to the data of Chinese authors [14,15].

Thus, data on the prognostic value of comorbid conditions in the course of coronavirus infection are currently only being studied, showing different results according to various researches, which determined the direction of our study.

## Aim

The aim of the study was to analyze spectrum of comorbid pathology and age structure of oxygen-dependent patients with severe COVID-19 depending on outcomes of the disease.

## Materials and methods

The study included 85 oxygen-dependent patients with severe COVID-19, who were treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Municipal non-profit enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council during March–September 2020. The diagnosis of COVID-19 in all patients was confirmed by detection of virus RNA by polymerase chain reaction in the State Institution "Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine". Patients' age ranged from 37 to 89 years, with the mean of  $66.9 \pm 1.2$  years. There were 40 men (47.1 %) and 45 women (52.9 %). Data on comorbid pathology were obtained from either outpatient cards or discharge summaries when transferring patients to the infectious hospital from therapeutic departments of other hospitals. An age structure of the patients was analyzed using the WHO age classification (2015). Oxygen-dependent patients with severe disease were divided into groups: group I – 70 patients with recovery; group II – 15 patients in whom the disease was fatal.

Statistical data was analyzed using the current patient database in the program Statistica for Windows 13 (Stat-Soft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The criterion  $\chi^2$  was used to determine the differences between qualitative features. The critical level of significance in testing statistical hypotheses in this study was 0.05.

## Results

Based on our study results, it was found that the mean age of oxygen-dependent patients with severe COVID-19 did not differ statistically ( $P > 0.05$ ) between the studied groups and was ( $65.1 \pm 1.4$ ) years in group I patients and ( $69.6 \pm 2.6$ ) years in group II patients. However, an analysis of age structure revealed a difference, primarily absence of young people and smaller proportion of middle-aged people in the group of patients with lethal COVID-19, compared with the patients of group I: 6.7 % (1 of 15) vs. 28.6 % (20 of 70). Among group II patients with fatal outcomes of the disease, elderly and senile were statistically significantly dominated – 93.3 % (14 of 15) versus 67.1 % (47 of 70) among group I patients ( $\chi^2 = 4.18$ ,  $P < 0.05$ ) (Fig. 1).

The analysis showed that among oxygen-dependent patients with severe COVID-19, only 10.6 % had no comor-

bid pathology. Analyzing the comorbid pathology structure in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 it was found that most patients had concomitant diseases of the cardiovascular system (81.2 %), in particular, 74.1 % – coronary heart disease, 41.2 % – hypertensive disease, 7.1 % of the patients had previous myocardial infarction with postinfarction cardiosclerosis, 4.7 % of the patients had arrhythmias in the form of persistent atrial fibrillation. Comparing the frequency of distinct cardiovascular pathology in the patients of studied groups, it was revealed that COVID-19 patients who died significantly more often had hypertension (93.3 % vs. 30.0 %,  $\chi^2 = 20.46$ ,  $P < 0.001$ ), postinfarction cardiosclerosis (26.7 % vs. 2.9 %,  $\chi^2 = 10.67$ ,  $P < 0.001$ ), arrhythmia in the form of persistent atrial fibrillation (20.0 % vs. 1.4 %,  $\chi^2 = 9.50$ ,  $P < 0.01$ ) as compared to the patients who recovered (Table 1).

Among the comorbid pathology, which was statistically significantly more common in group II patients, non-dialysis chronic kidney disease stages II-IV was the leading example (20.0 % vs. 4.3 %,  $\chi^2 = 4.65$ ,  $P < 0.05$ ). Ischemic stroke was followed by COVID-19 in 7.1 % (6 of 85) of cases. The presence of ischemic stroke at the time of severe COVID-19 probably influenced the disease outcome. This comorbid condition was in 20.0 % of group II patients against 4.3 % of group patients I ( $\chi^2 = 4.65$ ,  $P < 0.05$ ). In 41.2 % of oxygen-dependent patients with severe COVID-19, there was comorbid type 2 diabetes mellitus, incidence of which in patients with fatal disease was 60.0 % versus 37.1 % in patients who recovered, but this difference was not found to be statistically significant ( $P > 0.05$ ). Chronic obstructive pulmonary disease was the comorbid condition in 17.6 % of patients, but its frequency did not differ statistically ( $P > 0.05$ ) between the patients of studied groups (Table 1).

The analysis of comorbid conditions in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 showed that most patients in both studied groups had a combination of several comorbidities. The presence of two comorbid conditions was noted in 32 (45.7 %) patients in group I and in every third patient in group II (5 – 33.3 %). However, a statistically significant association was found between the combination of 3 or more comorbid conditions and lethal outcome of the disease. Indeed, among all patients in whom COVID-19 was fatal, 46.7 % had combination of 3 or more comorbid conditions versus 17.4 % of severe oxygen-dependent survivors ( $\chi^2 = 6.20$ ,  $P < 0.01$ ) (Fig. 2).

## Discussion

According to the scientific literature published in 2020, the severity and risk for death from SARS-CoV-2 infection are associated with patient age and the presence of comorbid conditions, but the role of each condition is still being assessed [12–14,16], with some studies reporting the most unfavorable course of this infection in men [13]. In our study, when analyzing the comorbid conditions among oxygen-dependent severe COVID-19 patients, who were treated in the intensive care unit, we found the presence of comorbid pathology in 89.4 % (76 of 85) of patients with a dominance of cardiovascular pathology (81.2 %). Such a high frequency of this comorbid condition can be explained by the predominance of elderly and senile patients – 71.7 %

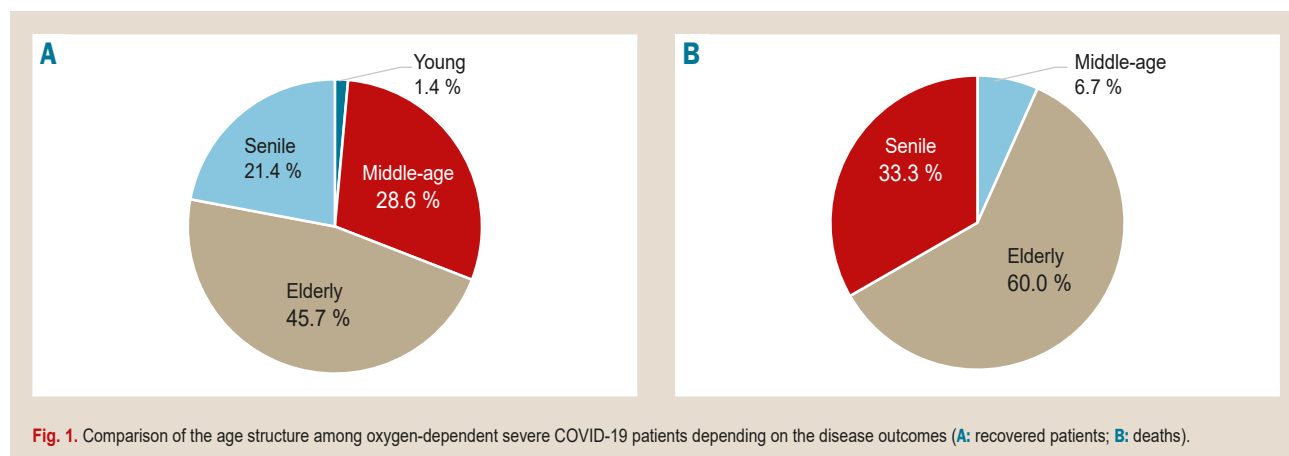


Fig. 1. Comparison of the age structure among oxygen-dependent severe COVID-19 patients depending on the disease outcomes (A: recovered patients; B: deaths).

(61 of 85) of the studied individuals. There are literature data on a significant predominance of men among patients with COVID-19, namely according to Chinese researchers – 73 % [12], and according to Italian researchers – 82 % of patients treated in the intensive care unit were men [13]. Based on our results of the sex composition analysis of patients who were treated in the intensive care unit during the first six months of the epidemic, the proportion of males was 47.1 % (40 out of 85). The data on the patient sex composition obtained in our study coincide with the American study data, in which the proportion of male patients was 47.7 % (183 out of 383) among hospitalized patients [12].

Considerable attention is currently being paid to analyzing the prognostic role of comorbid cardiovascular pathology in the course of COVID-19. Despite the expression of ACE2 in cardiomyocytes, myocardial injury in SARS-CoV-2 is considered as secondary and systemic manifestations rather than direct damage by the viral action [17]. However, this can lead to decompensation of chronic cardiovascular pathology, as well as to more severe course of coronavirus disease [18]. Our study has found that cardiovascular pathology was not only the most common comorbid condition, but also statistically significantly influenced the disease outcome. Namely, the presence of comorbid hypertension, postinfarction cardiosclerosis, arrhythmias in the form of persistent atrial fibrillation in patients with COVID-19 was statistically significantly associated with the unfavorable course of the disease. The pattern obtained in our study is confirmed by the literature data. According to several estimates [12,16,19], myocardial damage was clearly associated with severe COVID-19 and worse prognosis. For instance, 80 % of patients with elevated blood levels of troponin I above 28 pg/ml required treatment in the intensive care unit [12], as well as the mortality rate during hospitalization was 37.5 % for patients without underlying cardiovascular pathology but elevated troponin T levels, and 69.44 % for those with comorbid cardiovascular pathology and elevated troponin T [16].

In a number of studies, special attention is paid to comorbid renal pathology, namely chronic kidney disease. The results of COVID-19 course analysis in patients with comorbid chronic kidney disease revealed the severe course in 83.9 % of patients, fatal outcomes – in 53.3 % [20]. Based on our study, the presence of comorbid chronic kidney disease was significantly associated with lethal outcome of COVID-19, and it was combined with other

Table 1. Structure of comorbid pathology in COVID-19 patients depending on the disease outcomes, abs (%)

Comorbid pathology	Patients (n = 85)	Patient groups	
		I group (n = 70)	II group (n = 15)
Without comorbid pathology	9 (10.6 %)	8 (11.4 %)	1 (6.7 %)
Cardiovascular pathology, in particular:	69 (81.2 %)	55 (78.6 %)	14 (93.3 %)
Coronary heart disease	63 (74.1 %)	49 (70.0 %)	14 (93.3 %)
Hypertensive disease	35 (41.2 %)	21 (30.0 %)	14 (93.3 %)*
Postinfarction cardiosclerosis	6 (7.1 %)	2 (2.9 %)	4 (26.7 %)*
Arrhythmia	4 (4.7 %)	1 (1.4 %)	3 (20.0 %)*
Type 2 diabetes mellitus	35 (41.2 %)	26 (37.1 %)	9 (60.0 %)
Chronic obstructive pulmonary disease	15 (17.6 %)	13 (18.6 %)	2 (13.3 %)
Chronic kidney disease stages II–IV	7 (8.2 %)	3 (4.3 %)	3 (20.0 %)*
Obesity II–III degrees	7 (8.2 %)	5 (7.1 %)	2 (13.3 %)
Oncopathology	5 (5.9 %)	4 (5.7 %)	1 (6.6 %)
Rheumatoid arthritis	2 (2.4 %)	1 (1.4 %)	1 (6.7 %)
Chronic hepatitis C	1 (1.2 %)	1 (1.4 %)	0
Chronic osteomyelitis	1 (1.2 %)	0	1 (6.7 %)
Epilepsy	1 (1.2 %)	1 (1.3 %)	0
Ischemic stroke	6 (7.1 %)	3 (4.3 %)	3 (20.0 %)*

\*: the difference is significant as compared to group I (P < 0.05).

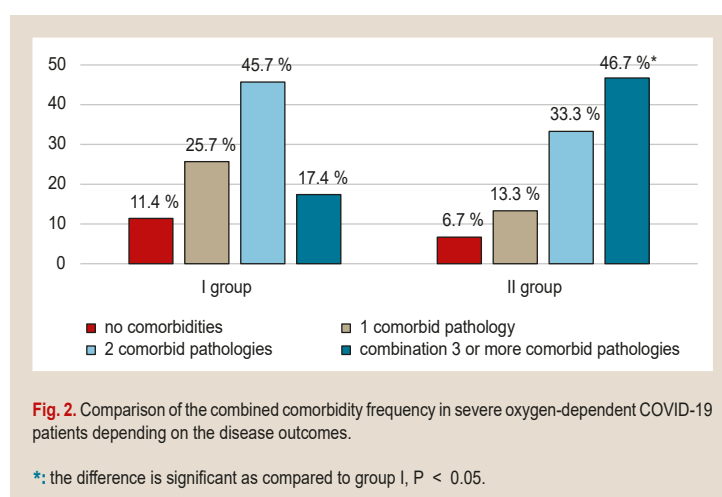


Fig. 2. Comparison of the combined comorbidity frequency in severe oxygen-dependent COVID-19 patients depending on the disease outcomes.

\*: the difference is significant as compared to group I, P < 0.05.

comorbid conditions in all the cases. Our data are consistent with the results of other studies assessing the risk factors for critical course of the disease. Thus, a study [21] showed that lethal outcome of COVID-19 was associated with combinations of such comorbid conditions as chronic kidney

disease, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, obesity and others in 86 % of patients.

It was estimated [14] that among patients with severe COVID-19, who underwent artificial lung ventilation, 54 % had concomitant hypertension, 43 % – obesity, 28 % – diabetes mellitus, 19 % – coronary heart disease. The authors of this study suggested that obesity might be one of the main risk factors for respiratory failure requiring for mechanical ventilation, noting that the proportion of patients in this cohort was 10 times higher than that reported by Chinese authors [14,15]. Given the ongoing pandemic, information continues to collect outlining the role of comorbid conditions in COVID-19.

## Conclusions

1. Among oxygen-dependent patients with severe COVID-19 and fatal outcome, elderly and senile patients statistically significantly dominated – 93.3 % vs. 67.1 % of patients who recovered ( $\chi^2 = 4.18$ ,  $P < 0.05$ ).

2. In the structure of comorbid pathology among oxygen-dependent patients with severe COVID-19, cardiovascular diseases were prevailed (81.2 %). Non-survivors with COVID-19 more often ( $P < 0.05$ ) than survivors had comorbid hypertension (93.3 % vs. 30.0 %), postinfarction cardiosclerosis (26.7 % vs. 2.9 %), arrhythmia in the form of persistent atrial fibrillation (20.0 % vs. 1.4 %), chronic kidney disease (20.0 % vs. 4.3 %) and ischemic stroke (20.0 % vs. 4.3 %).

3. The combination of comorbid conditions in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 had some effect on the disease outcomes. In the patients with lethal outcome, the combination of 3 or more comorbid conditions frequency was higher than in the patients who recovered (46.7 % vs. 17.4 %,  $P < 0.01$ ).

**Prospects for further research.** In our opinion, the revealed relationships between comorbid pathology spectrum in oxygen-dependent patients and severe COVID-19 outcomes necessitated further study on immunopathogenetic features.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2020  
Після доопрацювання / Revised: 16.12.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 24.12.2020

## Information about authors:

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7394-4649](https://orcid.org/0000-0002-7394-4649)

Cherkaskyi V. V., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Municipal non-profit enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Onishchenko T. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3514-8385](https://orcid.org/0000-0002-3514-8385)

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2273-8511](https://orcid.org/0000-0002-2273-8511)

## Відомості про авторів:

Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Черкаський В. В., зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

Оніщенко Т. Є., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Рябоконт Е. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черкасский В. В., зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии, КНП «Областная инфекционная клиническая больница» ЗОС, г. Запорожье, Украина.

Онищенко Т. Е., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M. (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(6), 291-294. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3), 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herfler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- [13] Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M., ... COVID-19 Lombardy ICU Network. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- [14] Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Jr, Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Gulick, R. M., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- [15] Cai, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q., He, Q., Wang, Z., Liu, Y., Liu, L., Chen, J., & Xu, L. (2020). Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43(7), 1392-1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
- [16] Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [17] Deng, Q., Hu, B., Zhang, Y., Wang, H., Zhou, X., Hu, W., Cheng, Y., Yan, J., Ping, H., & Zhou, Q. (2020). Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*, 311, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
- [18] Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 543-558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
- [19] Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [20] Oyelade, T., Alqahtani, J., & Canciani, G. (2020). Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(2), Article 80. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020080>
- [21] Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323(16), 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>



# Особливості та помилки морфологічної діагностики уражень легень інфекційного ґенезу серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів: серія спостережень

І. В. Ліскіна <sup>1,A,C,D</sup>, О. Д. Ніколаєва <sup>2,C,E,F</sup>, О. О. Мельник <sup>\*1,B,D</sup>, Л. М. Загаба <sup>1,B,C</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 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:

ВІЛ-інфекція, вторинні інфекції легень, морфологічна діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 220-230

\*E-mail: [oleksynskaya@ifp.kiev.ua](mailto:oleksynskaya@ifp.kiev.ua)

ВІЛ-інфекція – інфекційне захворювання з тривалим перебігом, що характеризується ураженням імунної системи та часто ускладнене розвитком опортуністичних хвороб, здебільшого інфекційного ґенезу. На пізніх стадіях хвороби ВІЛ-асоційовані інфекції набувають генералізованого характеру, нерідко поєднуються, що спричиняє труднощі діагностики цих захворювань. Диференціальна морфологічна діагностика ВІЛ-асоційованих інфекцій легень складна. Найчастіше доводиться диференціювати туберкульоз, бактеріальні або септичні пневмонії, цитомегаловірусні ураження легень, глибокі мікози.

**Мета роботи** – на прикладі серії клінічних випадків показати доцільність і необхідність комплексного застосування спеціальних морфологічних методів дослідження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вторинними ураженнями легень.

**Матеріали та методи.** Серія спостережень – 7 випадків із дискордантністю клініко-рентгенологічних, лабораторних даних і гістологічного висновку: 5 випадків прижиттєвої діагностики та 2 автопсії. Ретроспективно проаналізували усі клініко-лабораторні дані цих випадків, виконали низку додаткових спеціальних гістологічних досліджень. Застосували такі методи: Ціля–Нільсена, флуоресцентний, Гоморі–Грокота, ШИК-реакція з альціановим синім, імуногістохімічне дослідження для виявлення мікобактеріальних антигенів із різними антитілами до *M. tuberculosis*.

**Результати.** Виявили серію випадків морфологічної діагностики з початковим помилковим або невизначеним гістологічним висновком серед госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Клінічні дані не дали змогу встановити точний діагноз легеневої патології. За результатами традиційного гістологічного дослідження у 3 випадках діагностували туберкульозний процес, у 2 – хронічний гранулематозний процес без уточнення етіології. У двох випадках автопсій припустили наявність пневмоцистної пневмонії в поєднанні з іншими інфекціями. Додаткове морфологічне дослідження з застосуванням від 2 до 6 спеціальних методів дало змогу встановити правильний діагноз. У двох випадках попереднього діагнозу туберкульозу встановили інвазивний криптококоз, в одному – пневмонію наркомана. У двох випадках із не уточненим процесом діагностували криптококоз і пневмоцистну пневмонію. У випадках автопсії зняли діагноз пневмоцистної пневмонії, а встановили вірусно-бактеріальну пневмонію та асоціацію туберкульозу з цитомегаловірусною інфекцією.

**Висновки.** Наведений фактичний матеріал показує принципове значення застосування комплексного морфологічного дослідження у випадках запальних процесів у легенях ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Суттєві допоміжні інструменти – клінічні дані пацієнта: його ВІЛ-статус на час діагностичної процедури, результати рентгенологічних і мікробіологічних методів дослідження.

## Key words:

HIV, secondary infections, lung diseases, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 220-230

## Challenges in the morphological diagnostics of infectious lung diseases among HIV-infected patients: a case-series study

I. V. Liskina, O. D. Nikolaieva, O. O. Melnyk, L. M. Zahaba

HIV-infection is a long-term infectious disease, characterized by deterioration of the immune system and it is often complicated by the development of opportunistic diseases, mainly of infectious origin. HIV-associated infections become generalized in the late stages of the disease and often may combine, that makes challenges in the diagnosis of these diseases. Differential morphological diagnosis of HIV-associated lung infections is quite complex. Most frequently, there is the need to differentiate between tuberculosis, bacterial or septic pneumonia, cytomegalovirus lung lesions, and deep mycoses.

**The aim.** To demonstrate the expediency and necessity to apply special complex morphological methods in HIV-infected patients with secondary lung lesions using the series of clinical cases as an example.

**Materials and methods.** The case series consisted of 7 cases with discordance between the clinical-radiologic, laboratory data and histological conclusions. Of these, there were 5 cases of life-time and 2 autopsy diagnoses. All the clinical and laboratory data of these cases were retrospectively analyzed, and a number of additional special histological examinations were performed. The Ziehl–Neelsen and fluorescent methods, Gomori–Grocot and alcian blue-PAS staining as well as immunohistochemical examinations were used for the detection of mycobacterial antigens with different antibodies to *M. tuberculosis*.

**Results.** The case series of initial morphological misdiagnosis or indeterminate histological diagnosis was revealed among hospitalized HIV-infected patients. Clinical data did not provide an accurate diagnosis of pulmonary pathology. According to the traditional histological examination, a tuberculous process was diagnosed in 3 cases, a chronic granulomatous process – in 2 cases, but without specifying the etiology. In two cases of autopsy, pneumocystis pneumonia was suspected in combination with other infections. Additional morphological examination with using 2–6 special methods made it possible to determine the cor-

rect diagnosis. In 2 cases of provisional diagnosis of tuberculosis, invasive cryptococcosis and "pneumonia in a drug user" were revealed. Cryptococcosis and pneumocystis pneumonia were detected in 2 cases with an unspecified process. In the autopsy cases, the diagnosis of pneumocystis pneumonia was ruled out, while viral-bacterial pneumonia and tuberculosis associated with cytomegalovirus infection were detected.

**Conclusions.** The presented factual material demonstrates the principal importance of using a comprehensive morphological examination in cases of lung inflammatory processes in HIV-infected patients. Clinical patient data, namely HIV-status at the time of diagnostic procedures as well as radiological and microbiological findings serve as a substantial aid in the diagnosis.

## Особенности и ошибки морфологической диагностики поражений лёгких инфекционного генеза среди ВИЧ-инфицированных пациентов: серия наблюдений

И. В. Лискина, О. Д. Николаева, О. А. Мельник, Л. М. Зараба

ВИЧ-инфекция – длительно протекающее инфекционное заболевание, характеризующееся поражением иммунной системы и часто осложняющееся развитием оппортунистических заболеваний, преимущественно инфекционного генеза. На поздних стадиях болезни ВИЧ-ассоциированные инфекции приобретают генерализованный характер, нередко сочетаются, что обуславливает трудности диагностики этих заболеваний. Дифференциальная морфологическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций лёгких сложная. Наиболее часто приходится дифференцировать туберкулез, бактериальные или септические пневмонии, цитомегаловирусные поражения лёгких, глубокие микозы.

**Цель работы** – на примере серии клинических случаев показать целесообразность и необходимость комплексного применения специальных морфологических методов исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с вторичными поражениями лёгких.

**Материалы и методы.** Серию наблюдений составили 7 случаев с дискордантностью клинико-рентгенологических, лабораторных данных и гистологического заключения. Среди них 5 случаев прижизненной диагностики и 2 аутопсии. Ретроспективно проанализированы все клинико-лабораторные данные этих случаев, проведен ряд дополнительных специальных гистологических исследований. Использованы методы Циля–Нильсена, флуоресцентный, Гомори–Гроккота, ШИК-реакция с альдиановым синим, а также иммуногистохимическое исследование по определению микобактериальных антигенов с различными антителами к *M. tuberculosis*.

**Результаты.** Установлена серия случаев морфологической диагностики с начальным ошибочным или неопределённым гистологическим заключением среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинические данные не позволяли установить точный диагноз легочной патологии. По традиционному гистологическому исследованию в 3 случаях диагностирован туберкулезный процесс, в 2 – хронический гранулематозный процесс без уточнения этиологии. В двух случаях аутопсий заподозрена пневмоцистная пневмония в сочетании с другими инфекциями. Дополнительное морфологическое исследование с применением 2–6 специальных методов позволило установить правильный диагноз. В двух случаях предварительного диагноза туберкулез установлен инвазивный криптококкоз, еще в одном – пневмония наркомана. В двух случаях с неуточненным процессом обнаружены криптококкоз и пневмоцистная пневмония. В случаях аутопсий снят диагноз пневмоцистной пневмонии, а диагностированы вирусно-бактериальная пневмония и ассоциация туберкулеза с цитомегаловирусной инфекцией.

**Выводы.** Представленный фактический материал демонстрирует принципиальное значение применения комплексного морфологического исследования в случаях воспалительных процессов в лёгких ВИЧ-инфицированных пациентов. Существенные вспомогательные инструменты – клинические данные пациента: ВИЧ-статус на время диагностической процедуры, результаты рентгенологических и микробиологических методов исследования.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, вторичные инфекции легких, морфологическая диагностика.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 220-230

Відомо, що епідемія ВІЛ-інфекції в останні десятиріччя набула нових якостей. Передусім це епідемія тяжких і коморбідних форм захворювання, коли у  $\frac{3}{4}$  хворих вторинні та супутні захворювання є причиною летальних наслідків протягом короткого часу після діагностики ВІЛ-інфекції. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів уже потребують антиретровірусної терапії (АРВТ) на момент діагностики, частині з них лікування або не призначають, або воно швидко переривається після призначення з різних причин, або пацієнти самі не готові тривало приймати антиретровірусні препарати [1]. Відсутність або неправильне призначення АРВТ призводять до прогресування ВІЛ, що пов'язано з поглибленням імунодефіциту та зростанням ризику і частоти вторинних хвороб.

Клінічні прояви легеневої патології у ВІЛ-інфікованих дуже різноманітні. Діагностика та диференціальна діагностика захворювань легень таких пацієнтів викликають істотні труднощі, особливо за відсутності позитивного результату дослідження на ВІЛ. Етіо-

логічний спектр патології органів грудної порожнини широкий, особливо на фоні загальної імуносупресії. Опортуністичні інфекції часто мають атипичний перебіг, у багатьох випадках виникає асоціація різних інфекцій. Легенева патологія у ВІЛ-інфікованих, особливо на пізніх стадіях інфекції, прогресує дуже швидко, патологічний процес схильний до генералізації, тяжкий перебіг часто завершується летально [2]. Кашель і тривала лихоманка – основні скарги при зверненні до лікаря. Водночас хворі можуть не знати про наявність у них ВІЛ-інфекції або з якихось причин не казати про позитивний результат ВІЛ. Важка легенева патологія у ВІЛ-інфікованих найчастіше зумовлена бактеріальними, вірусними та грибковими пневмоніями, а також туберкульозом (ТБ) [3,4].

У разі розвитку ко-інфекції ТБ-ВІЛ клініко-рентгенологічні дані часто малоспецифічні, все більшого значення набуває мікробіологічна й молекулярно-біологічна діагностика. У багатьох випадках при і легеневому, і позалегеневому ТБ клінічний діагноз здебільшого ба-

зується на результатах морфологічного дослідження. Для уточнення діагнозу та призначення адекватного лікування першочергового значення набуває виявлення мікобактерій у тканинах [5].

Відомо, що морфологічні прояви туберкульозної інфекції при ВІЛ втрачають типові риси, а сам процес нерідко характеризується перебігом із дуже швидким прогресуванням. Гострота і швидкість розвитку ТБ можуть нагадувати перебіг неспецифічної бактеріальної інфекції. Крім того, в разі глибокого імунodefіциту перебіг туберкульозної інфекції часто супроводжується розвитком інших вторинних захворювань, які маскують клінічну картину ТБ і ще більше ускладнюють діагностику [4,6].

Слід зауважити, що клініко-морфологічні прояви туберкульозу та мікобактеріозів при СНІДі дуже схожі. У доступній фаховій літературі наявні тільки окремі згадки, що для найчастішого збудника мікобактеріозу – *M. avium/intracellulare* – більше притаманне внутрішньоклітинне розташування надзвичайно великої кількості збудника [5]. В іншому дослідженні у випадках мікобактеріозів також виявили вкрай велику кількість кислотостійких бактерій (КСБ), що локалізовані в цитоплазмі макрофагів, ДНК мікобактерій туберкульозу (МБТ) у цих випадках молекулярно-генетичними методами не визначали [7].

Не втрачає актуальності проблема етіологічної діагностики пневмоній у пацієнтів із ВІЛ. В останні роки спостерігають тенденцію до збільшення кількості пневмоній, зокрема бактеріального генезу, що виявлені в більшості померлих із ВІЛ (82,4 %) [2]. Як відзначають дослідники, спектр збудників пневмоній дуже широкий. Нерідко пневмонії викликані кількома збудниками одночасно (бактеріальна пневмонія в асоціації з пневмоцистною пневмонією або з аспергілезом легень, або з цитомегаловірусним ураженням легень та інші поєднання). На автопсіях виявляли чергування ділянок із різними формами ураження, крім того, різні патологічні вогнища можуть локалізуватися в різних частках або сегментах легені. Бактеріальні пневмонії мають схильність до мікроабсцедування.

Інвазивні мікози – велика група опортуністичних інфекцій, що можуть розвиватися в пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ при вираженій імуносупресії. За даними різних авторів, криптококову інфекцію з ураженням головного мозку, нирок, інших органів виявляють у 6 % пацієнтів, у низці випадків тільки посмертно, і кількість таких спостережень становить 44,5 %. Нині етіотропну терапію отримують тільки 15–40 % хворих, що пов'язано з недостатністю клінічних даних щодо проявів інвазивних грибкових інфекцій у хворих на ВІЛ, їхньою неспецифічністю, а також складнощами лабораторної діагностики. Залишаються недооціненими і не до кінця з'ясованими закономірності розвитку ускладнень і опортуністичних інфекцій залежно від часу та прив'язаності до ВІЛ-інфекції, від АРВТ, індивідуальних особливостей пацієнта, когнітивних відхилень, характеру надання медичної допомоги тощо [1].

У численних сучасних публікаціях з приводу опортуністичних захворювань, що виникають у ВІЛ-інфікованих хворих, особливо на пізніх стадіях розвитку ВІЛ, наведені переважно результати посмертних досліджень, отримані на автопсії [8–10].

Зрозуміло, що найактуальнішим завданням в умовах клініки слід вважати прижиттєву діагностику хвороб на тлі ВІЛ-інфекції, тим більше вчасну, що дає змогу призначити етіопатогенетичну хіміотерапію для збереження життя пацієнтів та покращення його якості.

### Мета роботи

На прикладі серії клінічних випадків показати доцільність і необхідність комплексного застосування спеціальних морфологічних методів дослідження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вторинними ураженнями легень.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження мало ретроспективний характер. Сформулювали групу з пацієнтів із верифікованою ВІЛ-інфекцією та стаціонарним лікуванням, що включало діагностичне гістологічне або автопсійне дослідження, за 2014–2018 рр. (207 випадків).

Повторно досліджували весь наявний гістологічний матеріал (біопсійний, операційний та автопсійний).

Передусім виконували традиційне гістологічне дослідження з отриманням патологістологічного висновку. Висновок у кожному випадку зіставляли з відповідними рентгенологічними й лабораторними результатами. У разі виявлення очевидної дискордантності гістологічного висновку з клініко-лабораторними даними або у випадках з невизначеними морфологічними ознаками в ураженій тканині (наприклад, наявність ознак запального процесу неясної природи), здійснювали додаткове розширене патогістологічне дослідження.

Таких випадків було 9, з-поміж них два виключили з наступного дослідження з технічних причин.

Отже, група дослідження – 7 випадків вторинних інфекційних уражень органів грудної порожнини в госпіталізованих ВІЛ-інфікованих хворих. З історій хвороби отримали дані пацієнтів: вік, стать, результати рентгенологічного дослідження на час госпіталізації. Враховували відомості анамнезу хвороби, як-от скарги пацієнтів, рівень CD4 клітин (за наявності), тривалість госпіталізації. Додатково визначили всі результати мікробіологічного дослідження та методи отримання цих результатів. Насамкінець оцінювали результати додаткових гістологічних досліджень і заключний клінічний діагноз.

У випадках автопсії керувалися даними протоколів патологоанатомічного дослідження.

У всіх таблицях зведених результатів номер випадку однаковий.

Для уточнення/підтвердження попереднього гістологічного висновку додатково застосували низку гістохімічних, імуногістохімічних і флуоресцентних методик обробки біоматеріалу: за Цілем–Нільсеном, флуоресцентний, метод Гоморі–Грокота, ШИК-реакція з альціановим синім, а також імуногістохімічне дослідження щодо виявлення мікобактеріальних антигенів з двома різними поліклональними антитілами до *M. tuberculosis*.

## Результати

Сформували групу з 7 випадків пацієнтів: у п'ятьох осіб за попереднім традиційним гістологічним дослідженням легеневої тканини встановили помилковий діагноз туберкульозного запального процесу або зробили тільки висновок про наявність гранулематозного запального процесу без уточнення його природи; у двох випадках автопсією попередній гістологічний висновок щодо змін у легенях потребував диференційної діагностики різних інфекційних процесів.

Загальну клінічну характеристику випадків, що включені в серію спостережень, і характер хірургічних

втручань з отриманням фрагмента ураженої тканини для гістологічного дослідження наведено в *таблиці 1*.

Ретроспективно проаналізували результати лабораторних (мікробіологічних) досліджень, висновки рентгенологічного дослідження, цитологічні дані (*табл. 2*).

Результати традиційного гістологічного дослідження препаратів, забарвлених гематоксиліном і еозиним, висновки за окремими спеціальними гістологічними дослідженнями та остаточний патогістологічний висновок наведені в *таблиці 3*. Наведено також остаточний клінічний діагноз на час виписування хворих або в разі летального наслідку.

**Таблиця 1.** Клінічні характеристики серії спостережень

№	Стать	Вік	Тривалість госпіталізації (ліжко-дні)	Скарги під час госпіталізації	Попередній клінічний діагноз	Характер оперативного втручання/автопсії	Кількість CD4-клітин (кл/мкл)
1.	чол.	45	16	Незначне покашлювання вранці, слабкість	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., новоутворення лівої легені	БАТС біопсія утворення верхньої частки та трансторакальна голкова біопсія утворення нижньої частки лівої легені	127
2.	чол.	52	51	Кашель, загальна слабкість	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., новоутворення правої легені	резекція S5 правої легені	65
3.	жін.	31	1	Задишка у спокої, сухий кашель	ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія (СНІД). Пневмоцистна пневмонія	автопсія	13
4.	чол.	33	16	Лихоманка, задишка, пітливість, загальна слабкість, відсутність апетиту	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., ВДТБ обох легень, двобічний ексудативний плеврит, перикардит	автопсія	≤50
5.	чол.	24	14	Втомлюваність, сухий кашель, загальна слабкість	ВІЛ-інфекція, III–IV кл. ст., двобічна дифузна дисемінація в легенях невідомої етіології	пряма біопсія при ФБС TBBL з лівої легені	–
6.	жін.	54	17	Кашель	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., туберкульоз обох легень	БАТС, резекція S3 справа, S9 зліва	248
7.	чол.	59	18	Втомлюваність, сухий кашель, задишка під час фіз. навантаження, нічна пітливість, втрата апетиту, втрата ваги (20 кг)	ВІЛ-інфекція? двобічний дисемінований процес легень	ВТС крайова резекція S8 правої легені	1-2

**Таблиця 2.** Рентгенологічні та лабораторні показники серії спостережень

№	Рентгенологічні знахідки / опис	Мікробіологічні результати	Цитологічне дослідження
1.	<b>КТ:</b> периферичне новоутворення нижньої долі лівої легені (припущення про наявність раку), одиничні вогнищеві зміни в паренхімі обох легень (можливо, туберкульоз)	Мікроскопія: мокротиння і промивні води – КСБ не виявлені; культуральне дослідження, тричі – негативний результат	TBBL В6 лівої легені – виявлено елементи злоякісної пухлини (плоскоклітинний рак?)
2.	<b>КТ:</b> ознаки солідного утворення справа в середній долі, локального фіброзу зліва у верхній долі. Справа у S5 додаткове округле утворення з чіткими поліциклічними контурами	Мікроскопія: мокротиння та промивні води – КСБ не виявлені; культуральне дослідження: мокротиння, операційного матеріалу, промивних вод – негативний результат	Тканина утворення легені – альвеолярні макрофаги, лімфоцити, місцями детрит. Висновок: туберкулома?
3.	<b>КТ:</b> ділянки консолидації паренхіми неправильної форми, навколо них – ділянки гіпоневматозу за типом «матового скла». <b>Висновок:</b> ознаки інфільтратів в обох легенях (найімовірніше – пневмоцистна пневмонія). Гепатоспленомегалія	Не робили	Не робили
4.	<b>КТ:</b> ділянки консолидації, неправильної форми, численні ділянки затемнення обох легень, ознаки двобічного плевриту	Не робили	Не робили
5.	<b>КТ:</b> на серії КТ-сканів білатерально в легенях, субтотально визначили дифузні інтерстиціальні зміни: ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності, на тлі підсиленого, деформованого легеневого рисунка внаслідок ущільнення міждолькових перетинок із наявністю тракційних бронхоектазів. Вігльна рідина у плевральній порожнині не визначена. Органи межистиння без особливостей.	Мікроскопія: мокротиння та промивні води – КСБ не виявлені; Хрерт МТВ/ RIF біопсійного матеріалу – негативний результат	Не робили
6.	<b>КТ:</b> ознаки округлих утворень в обох легенях, обмежений лінійний фіброз у S5 білатерально. <b>Висновок:</b> Туберкульозний процес малоімовірний.	Мікроскопія: слина двічі – КСБ не виявлені; промивні води – не виявлені; мокротиння – необхідно повторити	Не робили
7.	<b>КТ:</b> Консолидація у верхньо-середніх легеневиx полях, ділянки консолидації неправильної форми з частковим бронхографічним ефектом, ділянки за типом «матового скла». <b>Висновок:</b> дисемінований процес у легенях. «Гіперсенситивний пульмоніт»? Гідроперикард	Хрерт МТВ/RIF операційного матеріалу – негативний результат; мікроскопія двічі: в мокротинні та промивних водах КСБ не виявлені; дослідження на вторинну мікрофлору – зростання мікрофлори не виявили	Не робили



Таблиця 3. Морфологічна діагностика інфекційного ураження легень на тлі ВІЛ-СНІДу

№	Традиційне прижиттєве гістологічне дослідження (опис і висновок)	Результати гістохімічних, флуоресцентних та імуногістохімічних досліджень					ШИК-реакція	Остаточний клінічний діагноз / остаточний патогістологічний висновок
		Метод Ціля-Нільсена	Метод Ть-флюор	Імуногістохімічне дослідження*	Імунофлуоресцентне дослідження**	Гоморі-Грогот		
1.	Голкова біопсія нижньої частки лівої легені – розростання злоякісної пухлини, найімовірніше, аденокарциноми, зі значними сполучкотканинним і некротичним компонентами. Утворення верхньої частки – туберкульозне вогнище типу туберкульоми-казеоми у тонкій сполучкотканинній капсулі, без ознак активності специфічного запального процесу. <b>Висновок:</b> У верхній частці лівої легені – «старе» туберкульозне вогнище, без ознак активності специфічного запального процесу. У нижній частці лівої легені – помірно-низько-диференційована аденокарцинома з некротичним компонентом	КСБ не виявлено	МБТ не виявлено	Виразна імунопозитивна реакція капсули утворення, лімфоїдноклітинних скупчень, клітин гранульом поза утворенням, у клітинному інфільтраті. Помірна позитивна реакція – внутрішній вміст «казеоми». <b>Висновок.</b> Наявна туберкульозна інфекція	Поодинокі нетипові структури бактерій у ділянці некрозу, по 2–3 штуки, вкорочені	У великому вогнищі некротизованої тканини – надзвичайно велика скупченість гриба, за морфологією – криптококи	У легеневій тканині наявне вогнище некротизованої тканини з численними криптококами. Поза некрозом, в альвеолярних просторах наявні скупчення вільно розташованих криптококів	Рак н/долі лівої легені (аденокарцинома) T2aNxM1 Gr IIa. B20.0 ЗЗТБ в/частки лівої легені (формування туберкульоми-казеоми після ТБ у 2016 р.). Кандидоз ротової порожнини  / Аденокарцинома нижньої частки лівої легені. Обмежений інвазивний криптококоз легень
2.	Макроскопічно: субплеврально розташоване округлої форми утворення діаметром 1,2–1,3 см із щільним вмістом жовто-білого кольору, з чіткими межами, але без очевидної сполучкотканинної капсули. Мікроскопічно: вогнище специфічного гранулематозного запального процесу з наявністю значної кількості багатоядерних гігантських клітин обох типів, пінистих макрофагів, з домішкою нейтрофілів. Дифузна лімфоїдноклітинна інфільтрація. Неправильної форми фокуси некрозу типу казеозного. У прилеглий легеневій паренхімі – вогнищева неспецифічна запальноклітинна інфільтрація інтерстицію. <b>Висновок:</b> Інфільтративний туберкульоз з тенденцією до формування туберкульоми S5 правої легені	КСБ не виявлено	Виявлено одиничні паличковидні структури, які світяться	Виразна імунопозитивна реакція у численних гранульомах, вогнищі специфічного запалення (макрофаги, епітеліодні клітини, ГК, моноцити, позаклітинно), у макрофагах у просвітах альвеол Помірно-слабка позитивна реакція в одиничних лімфоїдноклітинних скупченнях. <b>Висновок.</b> Наявна туберкульозна інфекція	МБТ не виявлено	У легеневій тканині, переважно в ділянках некробіозу, наявні численні кокові форми гриба, що за морфологією відповідають криптококу на різних стадіях розвитку гриба	У легеневій тканині – велике вогнище гранулематозного запального процесу. В центральній частині – некроз, некробіоз. Реакція ШИК-альціановий синій: у центральній частині некрозу – масивні скупчення криптококів. Вони також виявлені в гранульомах як дрібні скупчення	ВДТБ (15.12.2016) S5 правої легені (туберкулома); Дестр-, МБТ-, М-, К0 (мокротиння, промивні води, опер. матеріал), P0, Гіст+, Кат3, Ког4 (2016). B20 / Обмежений інвазивний криптококоз легень
3.	—	Виявлено в надзвичайно великій кількості (мікобактеріоз?)	Виявлено у край великій кількості	Виразна імунопозитивна реакція – у численних гранульомах різних розмірів. <b>Висновок.</b> Наявна мікобактеріальна інфекція	Виявлено у край великій кількості	Ознаки пневмоцистозу легеневої паренхіми не виявили. У тканині лімфовузла – гранулемоподібні скупчення інфікованих макрофагів	У тканині лімфовузла ШИК позитивна реакція різної інтенсивності виявлена в макрофагах (забарвлення більш типово для нетуберкульозних мікобактерій)	ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія. Пневмоцистозна пневмонія. Рецидивний кандидоз ротової порожнини. Імуносупресія важкого ступеня. Вторинна анемія. Хронічна ниркова недостатність 2 ступеня. Хронічний пієлонефрит. ВІЛ-асоційована нефропатія. Метаболічна мікардіодистрофія. Серцева недостатність 2А ступеня. Легенева недостатність 2 ступеня. Хронічний гепатит змішаного генезу. Енцефалопатія змішаного генезу з церебростенічним синдромом. Полінейропатія нижніх кінцівок / СНІД, стадія 4, фаза прогресування (рівень CD 4 = 13 кл/мкл). Вторинні захворювання: двобічна субтотальна пневмонія, імовірно, бактеріальної та герпес-вірусної етіології. Плямиста стадія шкірної форми саркоми Капоші з ураженням дистальних відділів верхніх і нижніх кінцівок, хронічний перебіг. Генералізована лімфо-гематогенна міліарна мікобактеріальна інфекція (мікобактеріоз?) з ураженням бронхопульмональних, внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, селезінки, печінки та правого наднирника

Продовження таблиці 3.

№	Традиційне прижиттєве гістологічне дослідження (опис і висновок)	Результати гістохімічних, флуоресцентних та імуногістохімічних досліджень					ШИК-реакція	Остаточний клінічний діагноз / остаточний патогістологічний висновок
		Метод Ціля-Нільсена	Метод Ть-флуор	Імуногістохімічне дослідження*	Імунофлуоресцентне дослідження**	Гоморі-Грокот		
4.	—	Виявлено поодинокі нетипові КСБ	Виявлено поодинокі палички нетипової форми	Виразна імунопозитивна реакція – у макрофагах у просвіті альвеол	Виявлено поодинокі	Ознаки пневмоцистної пневмонії не виявили. Очевидні ознаки грибової мікрофлори не виявили	Чіткі ШИК-позитивні структури гриба не виявили	Двобічна пневмоцистна пневмонія. Тяжкий перебіг. Двосторонній ексудативний плеврит змішаного генезу. Перикардит. Поліорганна недостатність. Гостра серцево-судинна недостатність. Хронічна ТЕЛА. СН 1–2 ступеня. Ангіогенний сепсис. В-20 / СНІД: двобічна субтотальна плевропневмонія, зумовлена поєднаним інфекційним ураженням – переважають прояви ЦМВ інфекції в асоціації з міліарним туберкульозом легень. Туберкульоз перикарда, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
5.	У матеріалі біопсії представлена стінка бронха та прилегла легенева тканина з ознаками гранулематозного епітеліодноклітинного запального процесу з наявністю багатоядерних клітин на тлі вогнищево-дифузної лімфоїдноклітинної інфільтрації. Некротичні зміни не представлені. <b>Висновок:</b> Гранулематозний запальний процес. Враховуючи основне захворювання, найімовірніший діагноз – туберкульозний запальний процес	КСБ не виявлені	—	—	МБТ не виявлені	Виявили виразне темно-коричневе забарвлення вмісту макрофагів, незначні скупчення дрібних поліморфних структур гриба (кандидоз?, споротрихоз?)	Визначили дрібні фрагменти легеневої тканини з гранульомами, клітини яких містять часточки чужорідного матеріалу. Результат – аспіраційна пневмонія.	ВДТБ (28.02.14) міліарний з ураженням легень Дестр(-) МБТ(-) М(-) К(-) ПЛР(-) Рез(0) Гіст(+) Правобічний ексудативний плеврит. МБТ(0) Гіст(0), периферичних і внутрішньолегеневих л/вузлів. Гіст(0) Kat1 Kor1 (2014) B20, гепатит С  / Аспіраційна пневмонія наркомана в асоціації з грибовою мікрофлорою
6.	У видалених фрагментах легеневої паренхіми наявні крупні фокуси некрозу, типу казеозного, які оточені валом із гістіоцитів. Поза межами утворення – гранулематозний запальний процес не представлений, відсутні багатоядерні гігантські клітини. Паренхіма поза межами утворення в стані ателектазу. <b>Висновок:</b> Необхідно виконати диференційну діагностику з міцетомою. Діагноз туберкульозу малоймовірний	Виявлені поодинокі типові й нетипові форми КСБ	Виявлені поодинокі	Виразна імунопозитивна реакція в клітинних інфільтратах фіброзної стінки утворення та в лімфоїдноклітинних скупченнях, у поодиноких макрофагах просвітів альвеол, <b>Висновок.</b> Наявна туберкульозна інфекція	Поодинокі товсті та вкорочені паличковидні структури	У легеневої тканині виявили округле утворення з фіброзною капсулою. Вміст утворення – некротизована тканина з численними криптококами. Поза утворенням поодинокі криптококи	У легеневої тканині виявили велике утворення, подібне до туберкульозу – в центрі некротизована тканина, що по периферії оточена гранулематозною грануляційною тканиною та значними фіброзними розростаннями. ШИК-альбуміновий синій: у некрозі виявили значні скупчення грибів, типу криптококів. Наявні незначні скупчення дрібних ШИК+ кокових форм. Поза утворенням в альвеолярних просторах виявили поодинокі криптококи	ВДТБ (2013) туберкульозом обох легень. Дестр-, МБТ-, М-, К-, Р0, Гіст+, Кат1, Кор2 (2013р.). В-20  / Інвазивний криптококкоз легень із формуванням криптококом. Не виключена асоціація з кандидозною інфекцією. Латентна туберкульозна інфекція
7.	У легеневої тканині – продуктивно-некротичний гранулематозний запальний процес тривалого перебігу. Наявні різних розмірів гранульоми з крупним центральним некрозом у поєднанні з фібриновими масами, зернами холестеролу. Некротизована тканина оточена гістіоцитами, пінистими макрофагами та розростаннями фіброзної тканини. Помірна еозинофілія. Зміни подібні до бронхоцентричного гранулематозу. Поблизу – дрібні дистеплектази із крововиливами та скупченнями сидерофагів. На більшому віддаленні – емфізематозні зміни. <b>Висновок:</b> Хронічний гранулематозний процес, найімовірніше, інфекційного генезу. За додатковим мікробіологічним обстеженням уточнити вид інфекції: мікобактерії, гриби, неспецифічні бактерії тощо	КСБ не виявлено	—	—	—	У некротичних масах виявили так звані «пінисті скупчення», які за морфологічними ознаками відповідають пневмоцистозу в асоціації з іншою коковою грибовою мікрофлорою.	—	ВДТБ легень (дисемінований), Дестр-, МБТ-, М-, МГ-, К (у роботі), Резист0, Гіст0, Кат1, Кор3. В20  / Поєднана грибовою інфекція – пневмоцистоз та інша кокова мікрофлора

Аналіз показників *таблиці 1* показав, що дещо більше було чоловіків. Усі пацієнти активного працездатного віку, середній вік становив  $42,6 \pm 12,3$  року (24–59 років). Особливих скарг хворі не мали, майже в усіх випадках зафіксували неспецифічні скарги на кашель, появу загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження або втрату апетиту тощо. Відомості про наявність лихоманки наведені тільки в одному випадку. Зрозуміло, що такі скарги можна вважати проявом незначно вираженого інтоксикаційного синдрому та патологічного процесу, імовірно, пов'язаного з легеньми. Більше інформації надавало радіологічне дослідження – комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Утворення легенів (одне або множинні) описані в 3 випадках, ще в 3 виявили ділянки консолідації паренхіми неправильної форми, множинні ділянки гіпопневматозу за типом «матового скла». На жаль, ці рентгенологічні симптоми не є патогномонічними для конкретних захворювань, що зумовлювало необхідність наступних досліджень, а саме малоінвазивних діагностичних процедур з біопсією ураженої тканини, або були показання до радикальніших оперативних втручань. Переважно виконували відеоасистовану торакоскопію з біопсією патологічно найбільш змінених ділянок легень. Два випадки мали летальний наслідок, виконана повноцінна автопсія. В одному із цих випадків тривалість госпіталізації становила менше ніж добу, в іншому – майже 2 тижні.

У двох випадках прижиттєво здійснили цитологічне дослідження матеріалу. В одному з них матеріал отримали під час діагностичної фібробронхоскопії, в іншому – при оперативному втручанні (№ 2, *табл. 2*). У першому випадку отримали клітини злоякісної пухлини, в іншому зробили припущення про наявність туберкульозу за цитологічними ознаками.

Мікробіологічні дослідження виконували здебільшого для виключення чи підтвердження туберкульозного процесу. В 5 випадках дослідження біоматеріалу, що отриманий під час різних діагностичних мініінвазивних або хірургічних процедур і різними мікробіологічними методами, мало негативний результат. Тільки в одному випадку додатково виконали дослідження на вторинну мікрофлору, результат негативний.

Отже, головний орієнтир для встановлення діагнозу легеневої патології – результати морфологічного дослідження біоматеріалу.

Під час традиційного прижиттєвого гістологічного дослідження ураженої легеневої тканини у 3 випадках (№ 1, 2, 5) встановили діагноз специфічний туберкульозний процес за низкою типових морфологічних ознак (продуктивно-некротичний епітеліоїдноклітинний гранулематозний запальний процес, наявність гігантських багатоядерних клітин типу Пирогова–Лангханса, лімфоїдноклітинна інфільтрація). В одному з цих випадків на тлі запального процесу діагностували аденокарциному. Слід зазначити, що локалізація пухлини та вогнища специфічного запалення була різна. Так, ураження виявили в різних частках однієї легені: пухлина діагностована в нижній частці, а утворення типу туберкульозу-казеюми – у верхній.

Ще у 2 випадках (№ 6, 7) прижиттєвої діагностики легеневої патології гістологічне дослідження показало осередок продуктивно-некротичного запального процесу,

але відсутність окремих специфічних гістологічних ознак або наявність нехарактерних ознак для туберкульозної інфекції не давали змогу точніше визначити етіологію процесу, зокрема враховуючи тло – ВІЛ/СНІД інфекцію.

У випадках автопсій під час традиційного гістологічного дослідження ураженої легеневої тканини (випадок № 3) зробили висновок про пневмоцистну пневмонію (відповідало посмертному остаточному клінічному діагнозу) в асоціації з герпес-вірусною та бактеріальною інфекціями. У випадку № 4 у легеневій тканині обох легень переважали прояви цитомегаловірусної інфекції, але траплялися й осередки, подібні до пневмоцистної пневмонії (ПП). Тому попередній патогістологічний висновок включав асоційовану інфекцію – цитомегаловірусну та пневмоцистоз.

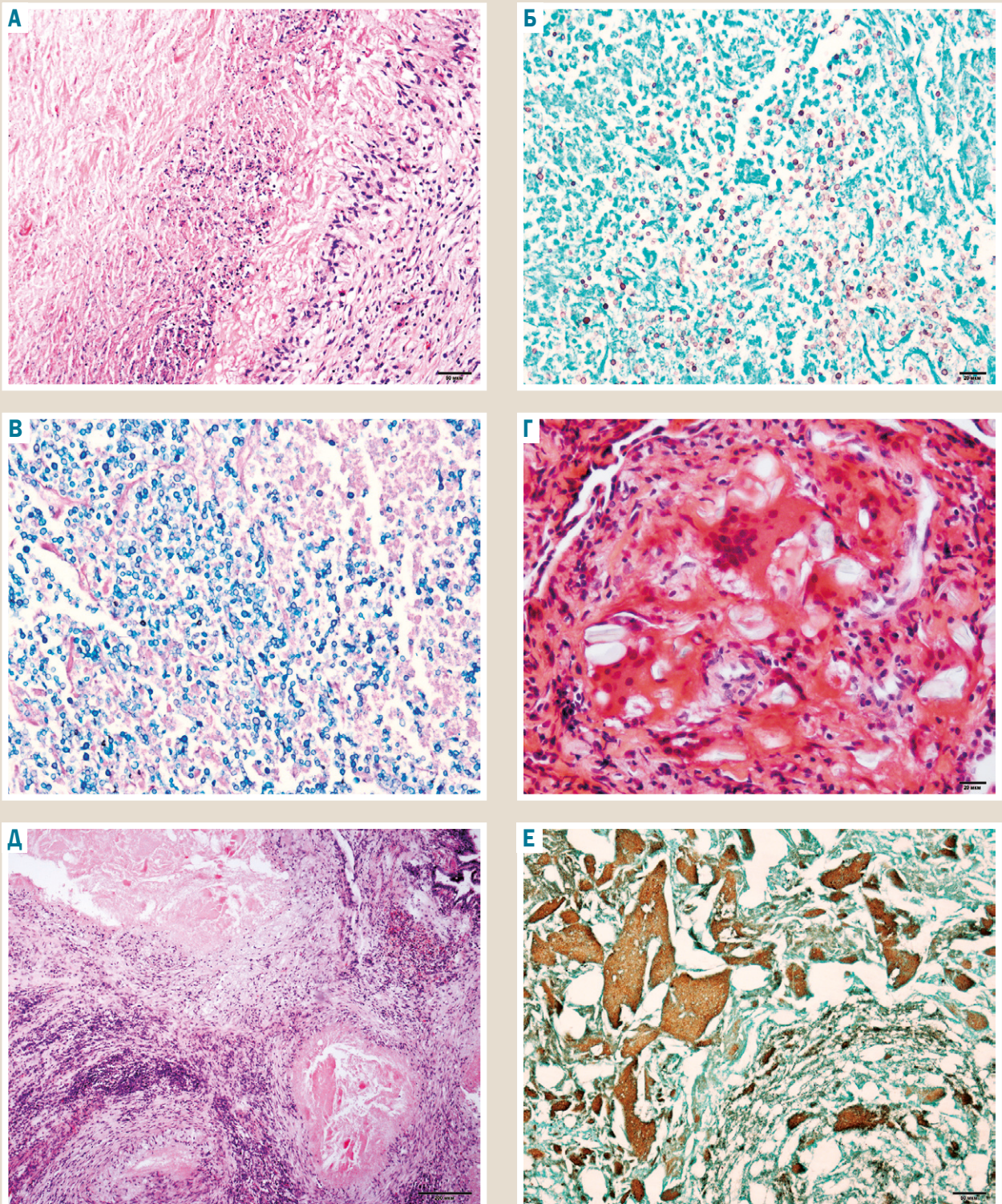
Ретроспективний аналіз клініко-морфологічних даних цих випадків показав наявність дискордантності результатів декотрих клініко-рентгенологічних симптомів, а також численних результатів мікробіологічного дослідження. Тому додатково переглянули гістопрепарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, виконали розширене гістохімічне, флуоресцентне й імуногістохімічне дослідження ураженої тканини для уточнення чи зміни морфологічного діагнозу.

У випадках № 1, 2 із попереднім патогістологічним діагнозом туберкульозний процес під час мікробіологічного дослідження МБТ жодного разу не виявили. Застосування флуоресцентного методу та забарвлення за Цілем–Нільсеном також мало негативні результати на МБТ. Імуногістохімічним методом виявили помірну імунопозитивну реакцію у клітинах гранулом, слабку реакцію в некротичних осередках. Імунофлуоресцентне дослідження показало поодинокі нетипові паличкоподібні бактерії в одному з випадків. Два методи на виявлення грибів (*табл. 3*) в обох випадках показали наявність численних криптококів (*рис. 1А, Б, В*). Отже, висновок попереднього гістологічного дослідження виявився хибним, остаточний морфологічний висновок – інвазивний криптококоз легень. Результати імуногістохімічних досліджень оцінили як хибнопозитивні, оскільки застосували поліклональні антитіла, для яких притаманна перехресна чутливість не тільки до МБТ, але й до багатьох нетуберкульозних мікобактерій, що істотно знижує специфічність діагностики [11, 12].

Випадки № 3, 4 – результати автопсій летальних наслідків у хворих на стадії СНІДу. В обох випадках остаточний клінічний діагноз – ПП як основне захворювання легень.

У випадку № 3 під час традиційного гістологічного дослідження підтверджено наявність ПП в асоціації з герпес-вірусною та неспецифічною бактеріальною інфекцією. Оскільки пацієнт перебував у стаціонарі (палати інтенсивної терапії) менше ніж добу, то мікробіологічне дослідження на наявність МБТ не виконали. Застосування додаткових гістологічних досліджень показало відсутність пневмоцистної інфекції у легенях, надзвичайно велику кількість КСБ у лімфатичних вузлах різних груп. Морфологічні особливості КСБ та їхня тканинна локалізація, враховуючи відомості попередніх досліджень [7, 13], дали змогу діагностувати мікобактеріоз. У легенях виявили пневмонію, імовірно, бактеріальної (без уточнення виду бактерії) та герпес-вірусної етіології.





**Рис. 1. А, Б, В** – один випадок.

**А:** забарвлення гематоксилином і еозином. Фрагмент утворення з центральним некрозом-некробіозом, який оточений гістіоцитами й епітеліоїдними клітинами, – ознака, типова для гранулематозного процесу, зокрема туберкульозної інфекції.

**Б:** забарвлення за Гоморі, коричневі структури – криптококи.

**В:** ШИК-альціановий синій, наявні численні криптококи блакитно-синього кольору.

**Г:** фрагмент гранулематозного запалення при пневмонії, що викликана чужорідними часточками неорганічної природи. «Пневмонія наркомана».

**Д, Е:** один випадок.

**Д:** виконавши традиційне забарвлення, виявили гранулематозний епітеліоїдноклітинний процес. Гранульоми з центральним некрозом.

**Е:** забарвлення за Гоморі, коричневі структури неправильної форми – скупчення пневмоцист у частково некротизованій тканині (з руйнацією альвеолярних перетинок).



В іншому випадку автопсії (№ 4), коли як остаточний клінічний діагноз також встановлено ПП, що підтверджено традиційним гістологічним дослідженням, результати додаткових морфологічних методів заперечили діагноз ПП, натомість діагностували мікобактеріальну інфекцію, найімовірніше – туберкульоз, враховуючи морфологію КСБ і типові морфологічні ознаки туберкульозної інфекції в уражених лімфатичних вузлах і перикарді. У цьому випадку важлива морфологічна ознака – виявлення асоційованої ЦМВ-інфекції на стадії прогресування. Ретроспективний аналіз показав, що на час госпіталізації попередній клінічний діагноз – туберкульоз обох легень, ускладнений двобічним ексудативним плевритом. Але негативний результат різних методів мікробіологічного дослідження (молекулярно-генетичний метод не застосовували) призвів до помилкової зміни діагнозу на двобічну пневмонію нетуберкульозної (пневмоцистної) природи, хоча такі симптоми патології, як формування «панцирного» серця, полісерозит є частими й характерними проявами саме туберкульозної інфекції, але не пневмоцистозу.

У випадку № 5 за біопсійним матеріалом, що отримали під час фібробронхоскопії, у результаті попереднього гістологічного дослідження припустили розвиток туберкульозного процесу. Але мікробіологічне дослідження, у тому числі молекулярно-генетичне, не виявило МБТ. Під час повторного ретельного перегляду гістопрепарату привернула увагу наявність чужорідних часточок нерозчинної речовини в багатоядерних макрофагах і позаклітинно, відсутність очевидних некротичних змін (рис. Г). Додаткові гістохімічні та флуоресцентні дослідження мали негативний результат щодо інфекції. Тому встановили остаточний діагноз аспіраційна пневмонія наркомана, враховуючи з'ясовані анамнестичні дані пацієнта (подрібнена з таблеток наркотична речовина, введена внутрішньовенно).

Ще в одному випадку (№ 6) попереднє гістологічне дослідження показало некротичні фокуси у легеневій тканині, оточені гістіоцитами, але без наявності інших вірогідних ознак специфічного гранулематозного запального процесу, що викликало сумніви щодо туберкульозного запалення. З анамнезу пацієнта відомо, що за 2 роки до того отримувал лікування вперше діагностованого туберкульозу легень. Тому за клінічними проявами вставили діагноз рецидив туберкульозу. За результатами низки мікробіологічних досліджень МБТ не виявили. Виконали повторне гістологічне дослідження із застосуванням усіх доступних допоміжних методик. Слід визнати, що усі методи показали позитивні результати. Так, реакція ШИК-альціановий синій однозначно виявила численні криптококи в некротичних осередках легеневої паренхіми. Отже, враховуючи анамнестичні та клініко-лабораторні дані пацієнта, результати клініко-біохімічних досліджень на час госпіталізації, встановили остаточний діагноз асоційованої інфекції: криптококоз легень із формуванням криптококом; латентна туберкульозна інфекція.

Випадок № 7 – прижиттєва діагностика дисемінованого процесу в легенях. Хворий із виразними ознаками інтоксикаційного синдрому госпіталізований у клініку без визначеного ВІЛ-статусу. Перший результат обстеження на ВІЛ суперечливий, але в результаті додаткових дослі-

джень підтверджена ВІЛ-інфекція із вкрай низьким рівнем CD4 клітин, тобто стадія СНІДу. У той самий період виконали гістологічне дослідження ураженої легеневої тканини. Оскільки в гістопрепараті чітко визначили залучення у процес стінок дрібного бронха з формуванням великого некротичного фокусу, ознаки гранулематозного запального процесу, то спочатку зробили висновок, що морфологічна картина відповідає бронхоцентричному гранулематозу.

Відомо [14], що такі морфологічні зміни можуть бути наявні при низці різних захворювань, передусім інфекційного характеру (туберкульоз, грибові інфекції), та при деяких ревматичних хворобах. Тому гістологічний висновок зумовив необхідність наступних досліджень, як-от морфологічного. На цей час рівень CD4 клітин у хворого ще не встановлено, та й загалом ВІЛ-інфекція чітко не верифікована. Застосували низку гістохімічних та імуногістохімічних методів. Результати усіх методів на наявність мікобактеріальної інфекції негативні, а забарвлення за Гоморі показало наявність скупчень пневмоцист серед мас фібрину (рис. Д, Е). Отже, встановили гістологічний діагноз ПП. Через незначний проміжок часу надійшов результат визначення рівня CD4 клітин у периферичній крові пацієнта – менше за 10 кл/мкл, що відповідало діагнозу СНІД і високому ризику розвитку пневмоцистозу.

У цьому випадку морфологічні ознаки пневмоцистозного ураження мали особливий, нетиповий характер. У тканині визначали гранулематозний процес із наявністю некротизованих гранульом, а типовими проявами пневмоцистної пневмонії зазвичай вважають численні скупчення пінистих еозинофільних мас в альвеолярних просторах на тлі відносної цілісності альвеолярних перетинок.

## Обговорення

Наведена серія клінічних випадків гістологічної діагностики запальних змін легень із початковим помилковим або невизначеним висновком, яка показує істотні проблеми морфологічної діагностики уражень органів грудної порожнини (передусім легень) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Часто вони зумовлені наявністю кількох асоційованих інфекцій або інших хвороб (на це часто вказують у публікаціях із діагностики уражень легень на тлі ВІЛ/СНІДу) та особливостями морфологічних проявів інфекцій на тлі імунодефіциту [2,6,9].

З'ясували, що суттєвою проблемою є помилкова гістологічна діагностика туберкульозного процесу у випадках істинного криптококозу легень та інших органів. Відомо, що клінічна картина й органи-мішені в разі туберкульозної інфекції та інвазивного криптококозу дуже схожі, що й зумовлює труднощі гістологічної діагностики. На жаль, клініцисти часто заздалегідь не орієнтують патологів щодо ВІЛ-статусу пацієнтів, і тим більше стадії хвороби, виставляють тільки попередній діагноз, частіше за все туберкульозної інфекції; це також може дезорієнтувати патолога під час гістологічної діагностики. Ба більше, морфологічні ознаки перебігу обох інфекцій доволі схожі, зокрема під час рутинного дослідження ураженої тканини, забарвленої гематоксином та еозином [1,10,14].

Наведений фактичний матеріал і власний досвід гістологічної діагностики показали принципове значення застосування комплексного морфологічного дослідження у випадках запальних процесів у легенях ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Під час прижиттєвої діагностики суттєвими допоміжними інструментами є об'єктивні дані кожного пацієнта: ВІЛ-статус на час діагностичної процедури, результати рентгенологічних і мікробіологічних методів дослідження. Оскільки тільки в разі повної кореляції рентгенологічних змін у легенях, низки клініко-біохімічних та імунологічних показників, а також результатів мікробіологічного дослідження та гістологічного висновку можна отримати правильний діагноз вторинного захворювання або асоціації кількох інфекцій у таких пацієнтів.

## Висновки

1. Традиційне морфологічне дослідження гістопаратів уражених тканин, забарвлених гематоксилином та еозином, під час запальних процесів легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не завжди дає змогу встановити етіологію хвороби.

2. Для верифікації етіології запального процесу легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів доцільне додаткове застосування низки спеціальних гістохімічних методик опрацювання ураженої тканини.

3. Сучасне прижиттєве морфологічне дослідження запальних процесів легень у пацієнтів із ВІЛ потребує зіставлення визначених морфологічних ознак щонайменше з клініко-рентгенологічними показниками, бо тільки кореляція всіх даних забезпечує встановлення правильного діагнозу.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямом діагностики не неопластичних уражень легень є розширення та впровадження нових сучасних гістологічних методів дослідження, зокрема імуногістохімічного методу. Розробити низку промислових антибіод до інфекцій, які можуть вражати легені, особливо в пацієнтів із різними ступенями імуносупресії. Крім того, ВООЗ прямо рекомендує ІГХ-дослідження у випадках інфекційних хвороб, у тому числі при ураженнях легень. У переліку найважливіших – антитіла до аденовірусу, респіраторного синциціального вірусу, грибів, що викликають інвазивні мікози, стрептококу, який спричиняє розвиток пневмоній. Отже, завдяки розвитку інноваційних технологій зростає роль гістологічного дослідження в етіологічній діагностиці інфекційних хвороб.

## Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»: «Розробити алгоритм гістологічної діагностики патології легень у хворих на ВІЛ-інфекцію», № 0118U007362.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 14.12.2020

## Відомості про авторів:

Ліскіна І. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8879-2345](https://orcid.org/0000-0001-8879-2345)

Ніколаєва О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. фізіатрії і пульмонології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5130-2787](https://orcid.org/0000-0001-5130-2787)

Мельник О. О., канд. біол. наук, молодший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6531-7637](https://orcid.org/0000-0002-6531-7637)

Загаба Л. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2593-8893](https://orcid.org/0000-0002-2593-8893)

## Information about authors:

Liskina I. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Nikolaieva O. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Melnyk O. O., PhD, Junior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Zahaba L. M., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

## Сведения об авторах:

Лискина И. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

Николаева О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. физиатрии и пульмонологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Мельник О. А., канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

Загаба Л. М., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

## Список літератури

- [1] Полиморфность грибковых поражений при ВИЧ-инфекции / И. М. Улюкин и др. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12. № 1. С. 105-112. <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112>
- [2] Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева, Е. А. Викторова, В. В. Мурочкин, Г. С. Архипов. *Вестник Новгородского государственного университета. Сер.: Медицинские науки*. 2019. № 1 (113). С.23-33. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).23-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).23-33)
- [3] Павликова К. В. Проблема сопутствующих патологий у ВИЧ-инфицированных пациентов в Украине. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2016. Т. 51. № 3. С. 96-100. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_29041806\\_25313241.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29041806_25313241.pdf)
- [4] Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека / М. М. Агапов и др. *Архив патологии*. 2020. Т. 82. № 2. С. 12-19. <http://doi.org/10.17116/patol20208202112>
- [5] Зюзя Ю. Р., Кузина М. Г., Пархоменко Ю. Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017. № 4. С. 4-14. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_32231627\\_76543862.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32231627_76543862.pdf)

- [6] *Лекции по ВИЧ-инфекции.* / Под ред. В. В. Покровского. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2-е изд., перераб. и доп., 2018. 848 с.
- [7] Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын и др. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2019. Т. 97. № 2. С. 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11>
- [8] Unmasking the hidden tuberculosis mortality burden in a large post mortem study in Maputo Central Hospital, Mozambique / A. L. Garcia-Basteiro et al. *Eur Respir J.* 2019. Volume 54. P. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00312-2019>
- [9] Кошевая Е. Г., Цинзерлинг В. А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019. Т. 11. № 1. С. 46-55. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55>
- [10] Тимченко О. А., Журавлева Е. И., Иванов А. А. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВИЧ-ассоциированных инфекций. *Судебная медицина.* 2017. Т. 3. № 3. С. 42-45. <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45>
- [11] Double staining of bacilli and antigen Ag85B improves the accuracy of the pathological diagnosis of pulmonary tuberculosis / N. Che et al. *J Clin Pathol.* 2016. Volume 69. Issue 7. P. 600-606. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203244>
- [12] Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis / Shirin Karimi et al. *International journal of Mycobacteriology.* 2016. Volume 5. P. 234-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.001>
- [13] Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists / D. Jain, S. Ghosh, L. Teixeira, S. Mukhopadhyay. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2017. Volume 34. Issue 6. P. 518-529. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.003>
- [14] Katzenstein A.-L. A., Askin F. B. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease.* 2006. 4<sup>th</sup> Edition. P. 512.
- tsiurovnykh infektsiy [The importance of a histological method of research in the diagnosis of HIV-associated infections]. *Sudebnaya meditsina,* 3(3), 42-45. <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45> [in Russian].
- [11] Che, N., Qu, Y., Zhang, C., Zhang, L., & Haiqing, Z. (2016). Double staining of bacilli and antigen Ag85B improves the accuracy of the pathological diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Pathol,* 69(7), 600-606. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203244>
- [12] Karimi, S., Shamaei, M., Pourbdollah, M., Sadr, M., Karbasi, M., et al (2016). Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis. *International journal of Mycobacteriology,* 5, 234-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.001>
- [13] Jain, D., Ghosh, S., Teixeira, L., & Mukhopadhyay, S. (2017). Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. *Seminars In Diagnostic Pathology,* 34(6), 518-529. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.003>
- [14] Katzenstein, A. (2006). *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease.* Edinburgh: Elsevier Saunders.

## References

- [1] Ulyukin, I. M., Bulygin, M. A., Bulankov, Yu. I., Orlova, E. S., & Sechin, A. A. (2020). Polimorfnost gribkovykh porazheniy pri VICH-infektsii [Multiformity of fungal injuries in HIV infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii,* 12(1), 105-112. <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112> [in Russian].
- [2] Azovtseva, O. V., Viktorova, E. A., Murochkin, V. V., & Arkhipov, G. S. (2019). Osobennosti patomorfologicheskoy kartiny oportunisticheskikh i vtorichnykh zabolevaniy u VICH-infitsirovannykh bolnykh [Peculiarities of pathomorphological pattern of opportunistic and secondary diseases in HIV-infected patients]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universite-ta. Ser.: Meditsinskiye nauki,* 1(113), 23-33. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).23-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).23-33) [in Russian].
- [3] Pavlikova, K. V. (2016). Problema soputstvuyushchikh patologiy u VICH-infitsirovannykh patsiyentov v Ukraine [The problem comorbidities in HIV-infected patients in Ukraine]. *Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana,* 51(3), 96-100. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_29041806\\_25313241.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29041806_25313241.pdf) [in Russian].
- [4] Agapov, M. M., Tsinzerling, V. A., Semenova, N. Yu., Isakov, A. N., & Vasilyeva, M. V. (2020). Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza na fone infektsii, vyzvannoy virusom immunodefitsita cheloveka [Pathological anatomy of tuberculosis in the presence of human immunodeficiency virus infection]. *Arkhiv patologii,* 82(2), 12-19. <http://doi.org/10.17116/patol2020820212> [in Russian].
- [5] Zyuzya, Yu. R., Kuzina, M. G., & Parkhomenko, Yu. G. (2017). Morfologicheskiye osobennosti mikobakteriozov, vyzvannykh netuberkuleznymi mikobakteriyami [Morphological features of mycobacterioses caused by nontuberculous mycobacteria]. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya,* 4, 4-14. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_32231627\\_76543862.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32231627_76543862.pdf) [in Russian].
- [6] Pokrovsky, V. V. (2018). *Lektsii po VICH-infektsii* [Lectures on HIV infection]. GEOTAR-Media. [in Russian].
- [7] Sinitsyn, M. V., Skopin, M. S., Reshetnikov, M. N., Plotkin, D. V., Zyuzya, Yu. R., & Sokolina, I. A. (2019). Differentsialnaya diagnostika limfadenopatii bryushnogo polosti u bolnykh VICH-infektsiyey [Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy in HIV patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh,* 97(2), 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11> [in Russian].
- [8] Garcia-Basteiro, A. L., Hurtado, J. C., Castillo, P., & et al (2019). Unmasking the hidden tuberculosis mortality burden in a large post mortem study in Maputo Central Hospital, Mozambique. *Eur Respir J,* 54, 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00312-2019>
- [9] Koshevaya, E. G., & Tsinzerling, V. A. (2019) Vtorichnyye zabolevaniya v tanatogeneze pri VICH-infektsii [Secondary diseases in tanatogenesis in HIV infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii,* 11(1), 46-55. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55> [in Russian].
- [10] Timchenko, O. A., Zhuravleva, E. I., & Ivanov A. A. (2017). Znacheniyegistologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike VICH-asso-

## Прогностичне значення КТ-визначеної саркопенії в пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень

В. В. Кечеджійєв<sup>ID</sup>\*A-E, О. П. Колеснік<sup>ID</sup>A,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – визначити прогностичну роль саркопенії, що виявлена за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), у пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень.

**Матеріали та методи.** Обстежили 30 пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень, які отримували поліхіміотерапію в медичному центрі «ОНКОЛАЙФ» у 2019–2020 рр. Площу поперечного зрізу вимірювали за допомогою архівних КТ-зображень. Критерій саркопенії – скелетно-м'язовий індекс на рівні третього поперекового хребця <55 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для чоловіків і <39 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для жінок.

**Результати.** Серед 30 хворих із IV стадією непласкоклетинного раку легень саркопенія діагностована в 17 (56,6 %) випадках. Середній вік пацієнтів – 62 роки. Однорічна загальна виживаність у пацієнтів із саркопенією гірша, ніж у хворих без саркопенії (23,5 % проти 65,9 % відповідно,  $p = 0,024$  за логранговим тестом). Статистично значущу різницю виживаності між групами за статтю хворих не виявили.

**Висновки.** Саркопенія, яка визначена за допомогою КТ, – важливий прогностичний маркер у пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень. Необхідні наступні дослідження, спрямовані на покращення результатів лікування саркопенії в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

### Ключові слова:

саркопенія, аденокарцинома легень, комп'ютерна томографія, виживаність.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 231-235

\*E-mail: [kechedzhiev94@gmail.com](mailto:kechedzhiev94@gmail.com)

## Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with metastatic pulmonary adenocarcinoma

V. V. Kechedzhiev, O. P. Kolesnik

**The aim.** To determine the prognostic significance of computed tomography (CT)-determined sarcopenia in patients with metastatic pulmonary adenocarcinoma.

**Materials and methods.** Thirty patients with metastatic pulmonary adenocarcinoma who received polychemotherapy in the medical center "ONCOLIFE" from 2019 to 2020 were examined. The cross-sectional area was measured using archival CT images. The criteria of sarcopenia was skeletal muscle index at the level of the third lumbar vertebra <55 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> for men and <39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> for women.

**Results.** Among 30 patients with stage IV non-squamous cell lung cancer, sarcopenia was present in 17 (56.6 %) cases. The median age at diagnosis was 62 years. Patients with sarcopenia had worse 1-year overall survival than those without sarcopenia (23.5 % vs. 65.9 %, respectively,  $P = 0.024$  by the log-rank test). A statistically significant gender difference was not observed for survival.

**Conclusions.** CT-determined sarcopenia is an important prognostic marker in patients with metastatic pulmonary adenocarcinoma. Further study is needed to improve treatment outcomes of sarcopenia in patients with malignant neoplasms.

### Key words:

sarcopenia, lung adenocarcinoma, computed tomography, survival.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 231-235

## Прогностическое значение КТ-определенной саркопении у пациентов с метастатической аденокарциномой лёгких

В. В. Кечеджиев, А. П. Колесник

**Цель работы** – установить прогностическую роль саркопении, определенной с помощью компьютерной томографии (КТ), у пациентов с метастатической аденокарциномой лёгких.

**Материалы и методы.** Обследовали 30 пациентов с метастатической аденокарциномой лёгких, которые получали химиотерапию в медицинском центре «ОНКОЛАЙФ» в 2019–2020 гг. Площадь поперечного сечения измеряли с помощью архивных КТ-изображений. Критерий саркопении – скелетно-мышечный индекс на уровне третьего поясничного позвонка <55 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для мужчин и <39 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для женщин.

**Результаты.** Среди 30 больных с IV стадией непласкоклеточного рака лёгких саркопении диагностирована в 17 (56,6 %) случаях. Средний возраст пациентов – 62 года. Однолетняя общая выживаемость у пациентов с саркопенией хуже по сравнению с больными без саркопении (23,5 % против 65,9 % соответственно,  $p = 0,024$  по логранговому критерию). Статистически значимой разницы выживаемости между группами по полу пациентов не было.

**Выводы.** Саркопения, которая определена с помощью КТ, – важный прогностический маркер у пациентов с метастатической аденокарциномой лёгких. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на улучшение результатов лечения саркопении у пациентов со злокачественными новообразованиями.

### Ключевые слова:

саркопения, аденокарцинома лёгких, компьютерная томография, выживаемость.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 231-235



У всьому світі рак легень залишається основною причиною захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень [1]. Визначили, що прогноз перебігу раку легень залежить не тільки від факторів, що пов'язані з новоутворенням (стадія захворювання), але й від факторів організму, як-от працездатність і виснаження скелетних м'язів [2].

Саркопенія – поширене явище у хворих на злоякісні новоутворення [3]. За Європейським консенсусом останнього перегляду, саркопенія – прогресивне та генералізоване захворювання скелетних м'язів, що асоційоване з підвищеною ймовірністю розвитку небажаних наслідків, включаючи падіння, переломи, порушення рухової активності та смертність [4]. У метааналізі 7843 пацієнтів із солідними пухлинами низька м'язова маса – предиктор поганої загальної виживаності ( $p < 0,001$ ) [3]. Вплив низької м'язової маси на загальну виживаність спостерігали на різних стадіях і при різних типах злоякісних новоутворень [3].

М'язову масу визначають шляхом вимірювання загальної площі поперечного зрізу поперекового м'яза на рівні третього поперекового хребця (L3) як стандартного кісткового орієнтира [5,6] або визначення загальної площі м'язів живота на рівні L3 [7,8]. Площу скелетної мускулатури на рівні L3 коригують квадратом зросту пацієнта, тим самим формуючи такий показник, як скелетно-м'язовий індекс (СМІ) ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) [9]. На цьому рівні ділянки поперечного зрізу лінійно пов'язані з м'язовою масою всього тіла [10].

За даними M. Yang et al., поширеність саркопенії у хворих на рак легень вища, ніж у пацієнтів з іншими злоякісними новоутвореннями [2]. У ретроспективному дослідженні D. Portal показано, що низький рівень СМІ на рівні L3 може бути сурогатним маркером саркопенії, а також може полегшити процес прогнозування виживаності в пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) [11]. У невеликій кількості досліджень вивчали прогностичне значення КТ-визначеної саркопенії в пацієнтів із поширеним НДРЛ залежно від гістологічного типу [12,13].

### Мета роботи

Визначити прогностичну роль саркопенії, що виявлена за допомогою комп'ютерної томографії, в пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медичного університету – в медичному центрі ТОВ «ОНКОЛАЙФ». Під час дослідження дотримувалися принципів Гельсінської декларації.

Загалом обстежили 30 пацієнтів з аденокарциномою легень IV стадії – 20 чоловіків, 10 жінок. Хворі раніше не отримували лікування з приводу онкологічних захворювань. Усім пацієнтам призначена поліхіміотерапія першої лінії за стандартами NCCN за схемою: паклітаксел 200  $\text{mg}/\text{m}^2$  і карбоплатин АUC6 внутрішньовенно крапельно, цикл кожен 21 день.

Критерії залучення в дослідження – метастатична аденокарцинома легень, вік понад 50 років,

статус за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG)  $\leq 1$ .

Критерії виключення – наявність попередньої системної терапії метастатичного захворювання, наявність супутньої тяжкої декомпенсованої патології.

Для визначення площі скелетних м'язів на рівні третього поперекового хребця використовували програмне забезпечення ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Кількісний показник скелетних м'язів визначили, ґрунтуючись на порогових значеннях одиниць Хаунсфілда (HU) – від -29 до +150. Площу поперечного зрізу скелетних м'язів із використанням ImageJ розрахували за S. L. Gomez-Perez et al. [14,15]. Для вимірювання площі скелетних м'язів на рівні L3 потрібно від зовнішньої ділянки відняти внутрішню та площу третього поперекового хребця (рис. 1–3), результат ділять на 100. Саркопенію визначали як СМІ L3  $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  для чоловіків і  $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  для жінок згідно з міжнародним консенсусом із визначення та класифікації ракової кахексії [16].

Виживаність оцінювали за допомогою методу Каплана–Мейера. Криві виживаності порівнювали за допомогою Log Rank тесту. Показники груп дослідження зіставляли за допомогою критерію Манна–Вітні. Результати вважали статистично значущими на рівні  $p < 0,05$ . Для статистичного опрацювання матеріалу використовували програму IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

### Результати

Серед 30 хворих із IV стадією неплоскоклітинного раку легень саркопенія діагностована в 17 (56,6 %) випадках. Поширеність саркопенії з-поміж чоловіків – 80 %, серед жінок – 10 %. Період спостереження становив 1,8 року. Середній вік пацієнтів – 62 роки (табл. 1).

Однорічна загальна виживаність у пацієнтів із саркопенією гірша, ніж у хворих без саркопенії (23,5 % проти 65,9 % відповідно,  $p = 0,024$  за логранговим тестом). Медіана загальної виживаності хворих із саркопенією становила 11 місяців, а в пацієнтів без саркопенії медіана не досягнута (понад 50 % живі),  $p < 0,05$  (рис. 4). Статистично значущу різницю виживаності між групами за статтю хворих не виявили ( $p > 0,05$ ).

Виявили також, що в пацієнтів із саркопенією індекс маси тіла статистично значущо відрізнявся від показника хворих без саркопенії ( $p = 0,014$ ). Вік хворих, які мали саркопенію, та пацієнтів без цього синдрому не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

### Обговорення

Нині КТ – невіддільна складова у стадіюванні злоякісного процесу, але цей метод можна використовувати для оцінювання скелетної м'язової маси, адже він дає важливу прогностичну інформацію в онкологічних хворих [3,9].

За результатами ретроспективного дослідження T. Järvinen, що включало 238 пацієнтів із раком стравоходу, СМІ обернено пропорційно корелював із загальною виживаністю ( $p = 0,033$ ) [17]. Метааналіз J. Ubachs et al. показав, що низький СМІ асоційований із меншою

Таблиця 1. Зв'язок саркопенії з характеристиками пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Із саркопенією (n = 17)	Без саркопенії (n = 13)	p
Вік, роки	60,17	63,3	0,363
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	24,6	29,3	0,014

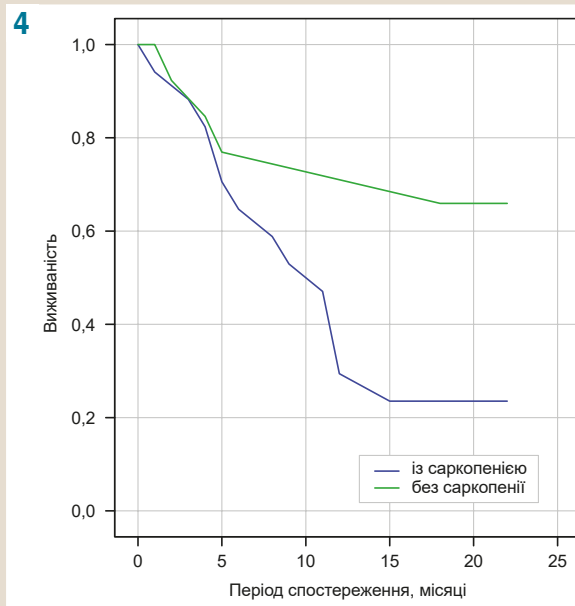
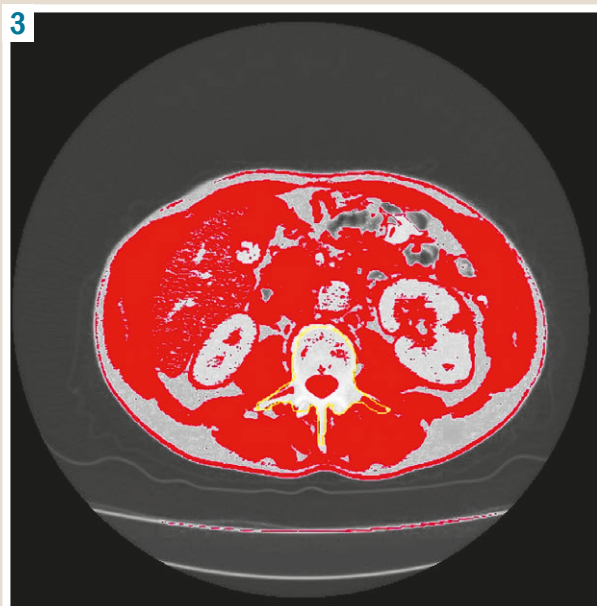
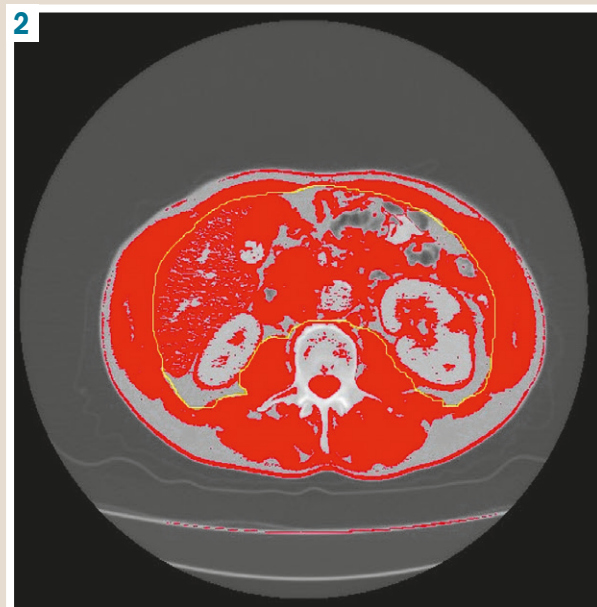
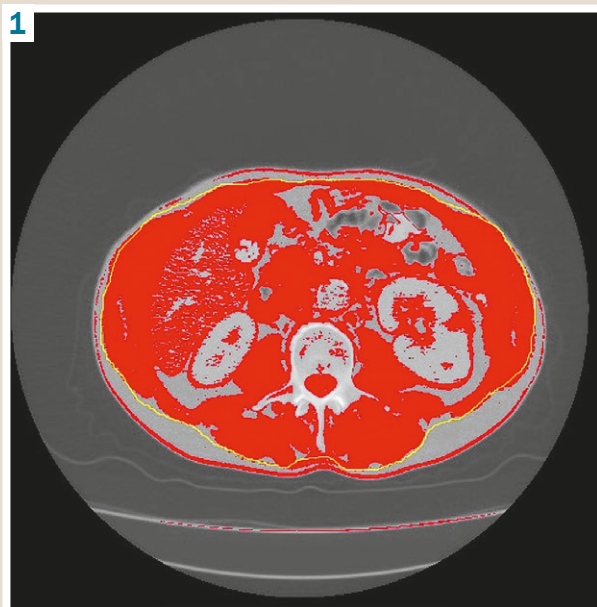


Рис. 1. Вимірювання зовнішнього периметра м'язів живота (діапазон одиниць HU для скелетних м'язів становить від -29 до +150).

Рис. 2. Вимірювання внутрішнього периметра м'язів живота (діапазон одиниць HU для скелетних м'язів становить від -29 до +150).

Рис. 3. Вимірювання периметра тіла третього поперекового хребця (діапазон одиниць HU для скелетних м'язів становить від -29 до +150).

Рис. 4. Криві виживаності хворих із IV стадією неплоскоклітинного раку легень.

виживаністю в пацієнок із раком яєчників [18]. У ретроспективному когортному дослідженні В. J. Saan et al. за участю 3241 пацієнта з неметастатичним раком молочної залози виявили підвищений ризик загальної смертності у разі саркопенії порівняно з пацієнтами без

цього синдрому [19]. З-поміж хворих на поширений рак шлунка, які отримали паліативний курс хіміотерапії, загальна виживаність пацієнтів без саркопенії набагато довша, ніж пацієнтів із саркопенією (медіана 10,3 місяця проти 6,8 місяця відповідно,  $p = 0,033$ ) [20].

Nishioka N. et al. проаналізували результати 38 пацієнтів із поширеним НДРЛ, які отримали імунотерапію (інгібітори контрольних точок) [21]. Показник загальної відповіді істотно нижчий у групі пацієнтів із саркопенією, ніж у групі без неї (0 % проти 41 %,  $p = 0,0154$ ) [21].

За даними пілотного обсерваційного когортного дослідження G. B. Stene et al. [22], в якому взяли участь 35 пацієнтів із поширеним НДРЛ, саркопенія в багатовимірному аналізі виживаності не була значущим прогностичним фактором (медіана виживаності в пацієнтів із саркопенією становила 7,5 місяця проти 7,9 місяця без саркопенії,  $p = 0,490$ ).

У систематичному огляді Yang et al. зробили висновок, що саркопенія може бути прогностичним фактором для загальної виживаності в разі і НДРЛ, і дрібноклітинного раку легень, але не є незалежним предиктором безрецидивної виживаності у хворих на НДРЛ [2].

Тому доведення зв'язку саркопенії з виживаністю та хіміотерапевтичною токсичністю за наявності злоякісних новоутворень легень потребує здійснення наступних проспективних рандомізованих досліджень.

У нашому дослідженні саркопенія – статистично значущий предиктор загальної виживаності пацієнтів із поширеним НДРЛ. Сучасний напрям мінімізації негативного впливу низької м'язової маси в онкологічних хворих – упровадження раннього скринінгу та мультидисциплінарного підходу до лікування саркопенії [23].

Отже, виявлення низького СМІ за допомогою КТ – прогностичний маркер виживаності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, відіграє важливу роль у своєчасному лікуванні синдрому саркопенії.

## Висновки

1. Наявність саркопенії – важливий прогностичний маркер у пацієнтів із метастатичною аденокарциномою легень.

2. Діагностика саркопенії в пацієнтів із поширеним недрібноклітинним раком легень важлива для своєчасного втручання для підтримки й поліпшення м'язової маси.

3. Необхідні наступні дослідження, що спрямовані на покращення результатів лікування саркопенії в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є визначення біомаркерів і клініко-морфологічних факторів, що впливають на хіміотерапевтичну токсичність і виживаність пацієнтів із поширеним злоякісним процесом за наявності синдрому саркопенії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.12.2020

## Відомості про авторів:

Кечеджиев В. В., аспірант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0800-3209](https://orcid.org/0000-0003-0800-3209)

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1582-610X](https://orcid.org/0000-0002-1582-610X)

## Information about authors:

Кечеджиев В. В., MD, PhD student of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Кечеджиев В. В., аспирант каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Колесник А. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray et al. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. Issue 6. P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Yang, Y. Shen, L. Tan, W. Li. *Chest*. 2019. Vol. 156. Issue 1. P. 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.115>
- [3] Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review / S. S. Shachar, G. R. Williams, H. B. Muss, T. F. Nishijima. *European Journal of Cancer*. 2016. Vol. 57. P. 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>
- [4] Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft et al. *Age and ageing*. 2019. Vol. 48. Issue 1. P. 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [5] Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma / P. Peng et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012. Vol. 16. Issue 8. P. 1478-1486. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1923-5>
- [6] Sarcopenia as a Predictor of Complications and Survival Following Radical Cystectomy / A. B. Smith et al. *The Journal of Urology*. 2014. Vol. 191. Issue 6. P. 1714-1720. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.047>
- [7] Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index / L. Martin et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31. Issue 12. P. 1539-1547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
- [8] Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review / F. Rossi et al. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2019. Vol. 21. P. 100154. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100154>
- [9] The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature / H. N. Rier et al. *The Oncologist*. 2016. Vol. 21. Issue 11. P. 1396-1409. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0066>
- [10] Kazemi-Bajestani S. M., Mazurak V. C., Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2016. Vol. 54. P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2015.09.001>
- [11] L3 skeletal muscle index (L3SMI) is a surrogate marker of sarcopenia and frailty in non-small cell lung cancer patients / D. Portal et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 2579-2588. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195869>
- [12] Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer / M. Kimura et al. *Supportive Care in Cancer*. 2015. Vol. 23. Issue 6. P. 1699-1708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- [13] Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers / L. Chambard et al. *Bone*. 2018. Vol. 108. P. 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.004>
- [14] Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ / S. L. Gomez-Perez et al. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016. Vol. 40. Issue 3. P. 308-318. <https://doi.org/10.1177/0148607115604149>



- [15] Gomez-Perez S., McKeever L., Sheehan P. Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020. Vol. 44. Issue 3. P. 419-424. <https://doi.org/10.1002/jpen.1721>
- [16] Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon et al. *The Lancet. Oncology*. 2011. Vol. 12. Issue 5. P. 489-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- [17] Low skeletal muscle mass in stented esophageal cancer predicts poor survival: A retrospective observational study / T. Järvinen et al. *Thoracic Cancer*. 2018. Vol. 9. Issue 11. P. 1429-1436. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12855>
- [18] Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis / J. Ubachs et al. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019. Vol. 10. Issue 6. P. 1165-1174. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12468>
- [19] Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer / B. J. Caan et al. *JAMA Oncology*. 2018. Vol. 4. Issue 6. P. 798-804. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0137>
- [20] Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer / J. S. Lee, Y. S. Kim, E. Y. Kim, W. Jin. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13. Issue 8. P. e0202700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202700>
- [21] Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer / N. Nishioka et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. Issue 4. P. 450. <https://doi.org/10.3390/jcm8040450>
- [22] Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer / G. B. Stene et al. *Acta Oncologica*. 2015. Vol. 54. Issue 3. P. 340-348. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.953259>
- [23] Dhillon R. J., Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017. Vol. 33. Issue 1. P. 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>
- [10] Kazemi-Bajestani, S. M., Mazurak, V. C., & Baracos, V. (2016). Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 54, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.001>
- [11] Portal, D., Hofstetter, L., Eshed, I., Dan-Lantsman, C., Sella, T., Urban, D., Onn, A., Bar, J., & Segal, G. (2019). L3 skeletal muscle index (L3SMI) is a surrogate marker of sarcopenia and frailty in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Management and Research*, 11, 2579-2588. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195869>
- [12] Kimura, M., Naito, T., Kenmotsu, H., Taira, T., Wakuda, K., Oyakawa, T., Hisamatsu, Y., Tokito, T., Imai, H., Akamatsu, H., Ono, A., Kaira, K., Murakami, H., Endo, M., Mori, K., Takahashi, T., & Yamamoto, N. (2015). Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Supportive Care in Cancer*, 23(6), 1699-1708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- [13] Chambard, L., Girard, N., Ollier, E., Rousseau, J. C., Duboeuf, F., Carlier, M. C., Brevet, M., Szulc, P., Pialat, J. B., Wegryzn, J., Clezardin, P., & Confavreux, C. B. (2018). Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone*, 108, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.004>
- [14] Gomez-Perez, S. L., Haus, J. M., Sheehan, P., Patel, B., Mar, W., Chaudhry, V., McKeever, L., & Braunschweig, C. (2016). Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 40(3), 308-318. <https://doi.org/10.1177/0148607115604149>
- [15] Gomez-Perez, S., McKeever, L., & Sheehan, P. (2020). Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 44(3), 419-424. <https://doi.org/10.1002/jpen.1721>
- [16] Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 489-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- [17] Järvinen, T., Ilonen, I., Kauppi, J., Volmonen, K., Salo, J., & Räsänen, J. (2018). Low skeletal muscle mass in stented esophageal cancer predicts poor survival: A retrospective observational study. *Thoracic Cancer*, 9(11), 1429-1436. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12855>
- [18] Ubachs, J., Ziemons, J., Minis-Rutten, I., Kruitwagen, R., Kleijnen, J., Lambrechts, S., Olde Damink, S., Rensen, S. S., & Van Gorp, T. (2019). Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(6), 1165-1174. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12468>
- [19] Caan, B. J., Cespedes Feliciano, E. M., Prado, C. M., Alexeeff, S., Kroenke, C. H., Bradshaw, P., Quesenberry, C. P., Weltzien, E. K., Castillo, A. L., Olobatuyi, T. A., & Chen, W. Y. (2018). Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 4(6), 798-804. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0137>
- [20] Lee, J. S., Kim, Y. S., Kim, E. Y., & Jin, W. (2018). Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. *PLOS ONE*, 13(8), Article e0202700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202700>
- [21] Nishioka, N., Uchino, J., Hirai, S., Katayama, Y., Yoshimura, A., Okura, N., Tanimura, K., Harita, S., Imabayashi, T., Chihara, Y., Tamiya, N., Kaneko, Y., Yamada, T., & Takayama, K. (2019). Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 8(4), Article 450. <https://doi.org/10.3390/jcm8040450>
- [22] Stene, G. B., Helbostad, J. L., Amundsen, T., Sørhaug, S., Hjelde, H., Kaasa, S., & Grønberg, B. H. (2015). Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncologica*, 54(3), 340-348. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.953259>
- [23] Dhillon, R. J., & Hasni, S. (2017). Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(1), 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>

## References

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Yang, M., Shen, Y., Tan, L., & Li, W. (2019). Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, 156(1), 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.115>
- [3] Shachar, S. S., Williams, G. R., Muss, H. B., & Nishijima, T. F. (2016). Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *European Journal of Cancer*, 57, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>
- [4] Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), & Extended Group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [5] Peng, P., Hyder, O., Firoozmand, A., Kneuert, P., Schulick, R. D., Huang, D., Makary, M., Hirose, K., Edil, B., Choti, M. A., Herman, J., Cameron, J. L., Wolfgang, C. L., & Pawlik, T. M. (2012). Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(8), 1478-1486. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1923-5>
- [6] Smith, A. B., Deal, A. M., Yu, H., Boyd, B., Matthews, J., Wallen, E. M., Pruthi, R. S., Woods, M. E., Muss, H. B., & Nielsen, M. E. (2014). Sarcopenia as a Predictor of Complications and Survival Following Radical Cystectomy. *The Journal of Urology*, 191(6), 1714-1720. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.047>
- [7] Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M. T., McCargar, L. J., Murphy, R., Ghosh, S., Sawyer, M. B., & Baracos, V. E. (2013). Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *Journal of Clinical Oncology*, 31(12), 1539-1547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
- [8] Rossi, F., Valdora, F., Bignotti, B., Torri, L., Succio, G., & Tagliafico, A. S. (2019). Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications*, 21, Article 100154. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100154>
- [9] Rier, H. N., Jager, A., Sleijfer, S., Maier, A. B., & Levin, M. D. (2016). The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *The Oncologist*, 21(11), 1396-1409. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0066>



## Ультразвукове дослідження особливостей порушення акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота

А. О. Кушта \*

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

### Ключові слова:

ультразвукове дослідження, ковтання, дисфагія, злоякісні пухлини.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 236-241

\*E-mail:  
[dr\\_anna9@ukr.net](mailto:dr_anna9@ukr.net)

**Мета роботи** – за допомогою ультразвукового дослідження порівняти динаміку скорочення м'язів порожнини рота та ротоглотки під час акту ковтання в нормі та в пацієнтів зі злоякісними пухлинними процесами залежно від клінічного захворювання.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 29 хворих віком 38–55 років (чоловіки). Усі пацієнти – нормотрофіки, перебували на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Подільського регіонального центру онкології зі злоякісними пухлинами язика, дна порожнини рота та ротоглотки. Обстежили 12 хворих на рак бічної поверхні язика, 9 – на рак слизової оболонки дна порожнини рота, у 8 пацієнтів виявили рак кореня язика.

Сканування виконували в сагітальній і фронтальній площинах датчиком 7,5 МГц у двох режимах (В і М) у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA (Model USD1-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). В-режим основний у всіх ділянках дослідження, він давав змогу вертикально вибудувати один кадр зображення. У М-режимі оцінювали акт ковтання: діаметр об'єкта, величину переміщення в осьовому напрямі. Результати порівнювали з показниками норми.

**Результати.** Здійснили верифікацію кістково-м'язового комплексу, який бере участь в акті ковтання. Вимірювання виконали за кількома показниками, виявили порушення акту ковтання, як-от зменшення показників у повздовжньому і поперечному дослідженні надпід'язикової групи м'язів у В- і М-режимах у пацієнтів із діагнозом рак кореня язика та слизової оболонки дна порожнини рота. Під час дослідження акту ковтання в М-режимі в пацієнтів із діагнозом рак бічної поверхні язика визначили також відхилення та зміщення кістково-м'язового комплексу у здоровий бік, де функція м'язів збережена.

**Висновки.** У пацієнтів зі злоякісними пухлинами бічної поверхні язика виявили зниження показників під час повздовжнього дослідження надпід'язикової групи м'язів у В-режимі на 7 %, у бічній проєкції переднього черевця двочеревцевого м'яза в М-режимі – у 3,5 раза. У хворих зі злоякісними пухлинами кореня язика встановили зниження показників підборідно-під'язикової відстані під час акту ковтання (скорочення майже 4 мм) та при поздовжній проєкції надпід'язикової групи м'язів тільки 5 %, в пацієнтів із раком слизової оболонки дна порожнини рота спостерігали найменше скорочення підборідно-під'язикової відстані – майже 4 мм під час акту ковтання, а у здорових людей – 8–12 мм і зниження показників у повздовжньому на 8 %, у поперечному дослідженні надпід'язикової групи м'язів у В- і М-режимі – на 2 мм.

### Key words:

diagnostic ultrasound, swallowing, dysphagia, malignant neoplasms.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (2), 236-241

## Ultrasound examination of swallowing disorder characteristics in patients with oncopathology of the oral cavity

A. O. Kushta

**The aim of the study** was to compare the dynamics of oral and oropharyngeal muscles contraction during swallowing in normal individuals and in patients with malignant tumors depending on the clinical disease using ultrasound.

**Materials and methods.** The study included 29 patients aged 38–55 years (men), normotrophic, who were treated in the Department of Head and Neck Tumors of Podolsk Regional Oncology Center for malignant tumors of the tongue, floor of the mouth and oropharynx. Among them, there were 12 patients with cancer of the lateral tongue surface, 9 – with oral mucosa cancer and 8 – with tongue base cancer.

Scanning was performed in the sagittal and frontal planes with a 7.5 MHz sensor in two modes (B and M) at rest and during swallowing in several stages on the TOSHIBA device (Model USD1-A500A/EL; Serial No. ELA14Z2082). B-mode was the main one in all the studied areas where one image frame was vertically lined up. The swallowing act was assessed in M-mode (a length of the axial movement). The obtained indicators were compared with the normal ones.

**Results.** The work was carried out to verify the musculoskeletal complex involved in the act of swallowing. Measurements of several indicators were performed revealing a violation of the swallowing act, namely a decrease in indicators in the longitudinal and lateral examination of the sublingual muscle group in B-mode and M-mode in patients diagnosed with cancer of the tongue base and mucosa of the mouth floor. In addition, a deviation and displacement of the musculoskeletal complex to the healthy contralateral side with preserved muscle function in patients diagnosed with the lateral tongue surface cancer was revealed by M-mode ultrasound of the swallowing act.

**Conclusions.** In patients with malignant tumors of the lateral tongue surface, the longitudinal examination of the sublingual muscle group in B-mode ultrasound showed decreased indicators by 7 % and in the lateral projection of the anterior belly of the digastric muscle in M-mode – by 3.5 times. In tongue base cancer, the mentohyoid distance was merely 4 mm reduced during the act of swallowing, and in the longitudinal projection of the sublingual muscle group – by only 5 %. In oral mucosa cancer, there was the lowest reduction in the mentohyoid distance, about 4 mm when swallowing, (in healthy people 8–12 mm) and decreased indicators in longitudinal examination of the sublingual muscle group by 8 % in B-mode, in lateral M-mode ultrasound – by 2 mm.

## Ультразвукове дослідження особливостей порушення акта глотання у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота

А. А. Кушта

**Цель работы** – с помощью ультразвукового исследования сравнить динамику сокращения мышц полости рта и ротоглотки во время акта глотания в норме и у пациентов со злокачественными опухолевыми процессами в зависимости от клинического заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включили 29 больных в возрасте 38–55 лет (мужчины). Все пациенты – нормотрофики, находились на лечении в отделении опухолей головы и шеи Подольского регионального центра онкологии со злокачественными опухолями языка, дна полости рта и ротоглотки. Обследовали 12 больных раком боковой поверхности языка, 9 – раком слизистой оболочки дна полости рта, 8 пациентов с раком корня языка. Сканирование выполнили в сагиттальной и фронтальной плоскостях с датчиком 7,5 МГц в двух режимах (В и М) в покое и во время акта глотания в несколько этапов на аппарате TOSHIBA (Model USD1-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). В-режим основной во всех областях исследования, позволяет вертикально выстраивать один кадр изображения. В М-режиме оценивали акт глотания: диаметр объекта и величину перемещения в осевом направлении. Результаты сравнивали с показателями нормы.

**Результаты.** Проведена верификация костно-мышечного комплекса, который принимает участие в акте глотания. Обнаружено нарушение акта глотания, а именно снижение показателей в продольном и поперечном исследованиях надподъязычной группы мышц в В- и М-режимах у пациентов с диагнозом рак корня языка и слизистой оболочки дна полости рта. В ходе исследования акта глотания в М-режиме у пациентов с диагнозом рак боковой поверхности языка отмечено отклонение и смещение костно-мышечного комплекса в здоровую сторону, где функция мышц была сохранена.

**Выводы.** У пациентов со злокачественными опухолями боковой поверхности языка установлено снижение показателей при продольном исследовании надподъязычной группы мышц в В-режиме на 7 %, в боковой проекции переднего брюшка двубрюшной мышцы в М-режиме – в 3,5 раза. У больных со злокачественными опухолями корня языка установлено снижение показателей подбородочно-подъязычного расстояния во время акта глотания (сокращение лишь около 4 мм), при продольной проекции надподъязычной группы мышц – лишь 5 %; у пациентов с раком слизистой оболочки дна полости рта наблюдали наименьшее сокращение подбородочно-подъязычного расстояния – около 4 мм при акте глотания, а у здоровых людей – 8–12 мм и снижение показателей в продольном на 8 %, в поперечном исследовании надподъязычной группы М мышц в В- и М-режимах – на 2 мм.

**Ключевые слова:**  
ультразвуковое исследование, глотание, дисфагия, злокачественные опухоли.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 236-241

Пухлини голови та шії – велика група злоякісних новоутворень. Згідно з Національним канцер-реєстром України (2019), ця група становить до 20 % усієї онкопатології. Найчастіше діагностують рак порожнини рота – у 9,6 випадку на 100 тисяч населення, рак гортані – 5,7, рак губи – 4,1, рак глотки – 4,2 на 100 тисяч населення [1]. За даними групи Global Burden of Disease Cancer Collaboration, у світі за 2015 р. смертність при ураженні порожнини рота та глотки перевищила 300 тисяч осіб [2].

Пацієнти з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки – особлива група, адже пухлина призводить до пошкодження навколишніх тканин і порушення їхніх функцій [3,4]. Одна із цих змін – порушення ковтання, що може спричинити інші ускладнення, як-от порушення харчування, дегідратації, внаслідок чого виникають пролежні, закрепи, уроінфекції, порушення водно-електролітного балансу, депресія, у важких випадках призводить навіть до смерті [5].

Отже, важливе значення має оцінювання стану акту ковтання. Але є складнощі у зв'язку з недостатністю об'єктивних методів контролю. Порушення ковтання оцінюють передусім за суб'єктивними відчуттями хворого: боляче чи не боляче, може ковтати чи ні, їжу якої консистенції може приймати.

Є також клінічні методи дослідження (огляд м'якого піднебіння в спокої та під час фонації, визначення піднебінного та глоткового рефлексів, здійснення ковтального тесту) та інструментальні (відеорентгеноскопія та трансназальна фіброендоскопія) [3]. Але виконання цих методик у хворих на онкопатологію порожнини рота та ротоглотки доволі складне через розташування пухлини, а іноді й через обмеження відкриття рота.

Найменш травматичний і найдоступніший позаротовий метод дослідження акту ковтання – методика ультразвукового дослідження [6]. Але методи оцінювання результатів ультразвукового дослідження недостатньо розроблені, бо хірурги-онкологи відділені пухлин голови та шії не завжди добре знають методики УЗД, а специфіка анатомічних взаємозв'язків, що беруть участь в акті ковтання, для лікарів ультразвукової діагностики є складним завданням. Саме через це досі не розроблена методика ультразвукової ідентифікації м'язів щелепно-лицевої ділянки.

Отже, оптимальний варіант розв'язання порушеної проблеми, на наш погляд, передбачає поєднання знань анатомічних утворень та опанування методики ультразвукового дослідження однією особою, тобто щелепно-лицевим хірургом відділень пухлин голови та шії. У відомих керівництвах з ультразвукової діагностики, як правило, немає розділу, який стосується щелепно-лицевої ділянки [7–9]. Крім того, немає даних щодо змін, які відбуваються в разі проростання злоякісної пухлини тканин, що беруть участь в акті ковтання.

### Мета роботи

За допомогою ультразвукового дослідження порівняти динаміку скорочення м'язів порожнини рота та ротоглотки під час акту ковтання в нормі та в пацієнтів зі злоякісними пухлинними процесами залежно від клінічного захворювання.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 29 хворих віком 38–55 років (чоловіки). Усі пацієнти – нормотрофики, перебували на

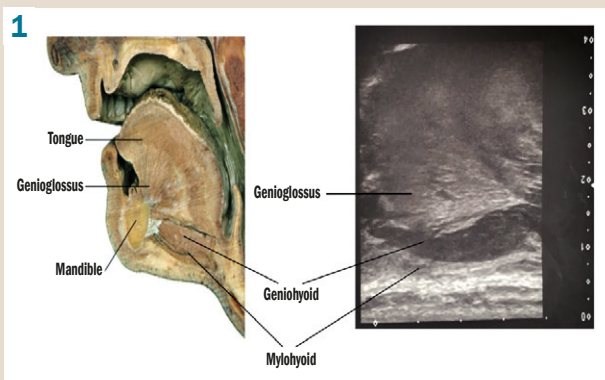


Рис. 1. Сагітальне дослідження дна порожнини рота на анатомічному препараті та його ультразвукове зображення у клініці.

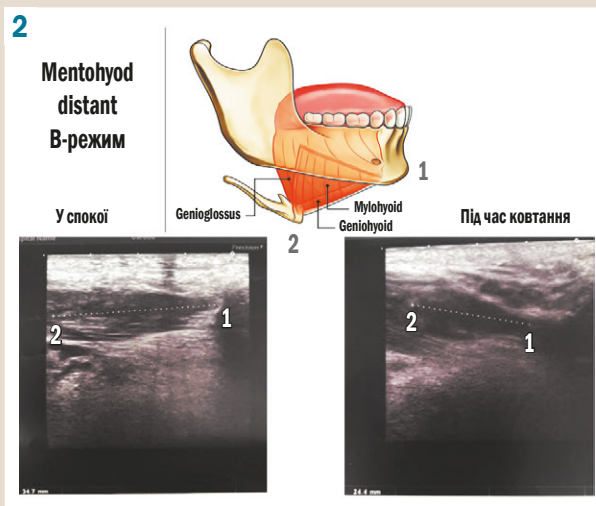


Рис. 2. Підборідно-під'язикова відстань у спокої та під час акту ковтання (1 – нижній край тіла підборіддя нижньої щелепи; 2 – тіло під'язикової кістки).

Таблиця 1. Поділ хворих на клінічні групи (n = 29)

Стадія захворювання	Рак бічної поверхні язика, n (%)	Рак кореня язика, n (%)	Рак слизової оболонки дна порожнини рота, n (%)
I стадія	2	1	2
II стадія	6	4	4
III стадія	4	3	3

лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Подільського регіонального центру онкології зі злужисними пухлинами язика, дна порожнини рота та ротоглотки. Обстежили 12 хворих на рак бічної поверхні язика, 9 – на рак слизової оболонки дна порожнини рота, у 8 пацієнтів виявили рак кореня язика. Діагноз встановили на основі клінічних даних і додаткових методів дослідження.

Сканування виконували в сагітальній і фронтальній площинах датчиком 7,5 мГц у двох режимах (В і М) у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA (Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). В-режим основний у всіх ділянках дослідження, він давав змогу вертикально вибудовувати один кадр зображення. У М-режимі («М») означає рух, тобто рух у часі) оцінювали акт ковтання: діаметр об'єкта, величину переміщення в осьовому напрямі. Результати порівнювали з показниками норми, що встановлені під час попереднього дослідження здорових людей без порушення акту ковтання (n = 57), усі – нормотрофіки, середній вік – 39,4 ± 5,1 року [6].

Показники визначали в положенні пацієнта сидячи чи лежачи. Оцінювали кілька нових показників у В- та М-режимах: підборідно-під'язикову відстань, виконували повздовжнє та поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів, бічну проекцію двочеревцевого м'яза у стані спокою та під час ковтання. Показники визначили під час попереднього дослідження: підборідно-під'язикова відстань – 33,1 ± 2,9 мм, скорочення надпід'язикової групи м'язів – на 3,8 ± 0,5 мм у В-режимі, 4,2 ± 0,3 мм у М-режимі, скорочення переднього черевця двочеревцевого м'яза під час ковтання – 2,56 ± 0,60 мм [6].

Під час ультразвукового дослідження візуалізуються підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий, щелепно-під'язиковий і двочеревцевий м'язи (В-режим). Протягом УЗД для опису всього нервово-м'язового

комплексу, що бере участь в акті жування та ковтання, необхідно провести огляд анатомо-фізіологічних даних та їхню систематизацію. Тому пропонуємо такі параметри: підборідно-під'язикова відстань, повздовжнє дослідження надпід'язикової групи м'язів, поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів, дослідження в бічній проекції переднього черевця двочеревцевого м'яза, визначення амплітуди скорочення м'язів справа та зліва, що дає можливість порівняти їхню синхронність і силу скорочення (заявка № а201911764 на винахід від 09.12.2019). При нормальному акті ковтання здорової людини діапазон рухів під'язикової кістки з опорним вимірюванням до краю підборіддя нижньої щелепи становить 8–12 мм, скорочення надпід'язикової групи м'язів відбувається на 30,8 ± 1,3 % у В-режимі та майже 40 % в М-режимі, скорочення переднього черевця двочеревцевого м'язу під час ковтання становить 33,12 ± 1,60 %.

Пацієнтів, які залучені в дослідження, поділили на 3 групи: 1 – пацієнти із раком бічної поверхні язика, 2 – хворі на рак кореня язика, 3 – на рак слизової оболонки дна порожнини рота.

Показники динаміки скорочення м'язів, що беруть участь в акті ковтання, у хворих з онкопатологією порожнини рота за всіма вимірюваннями порівнювали з відповідними показниками норми.

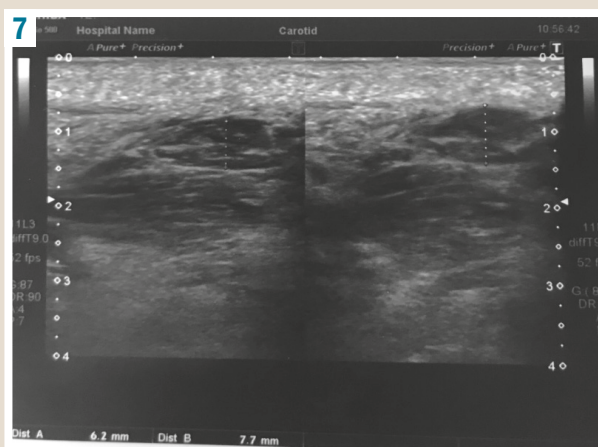
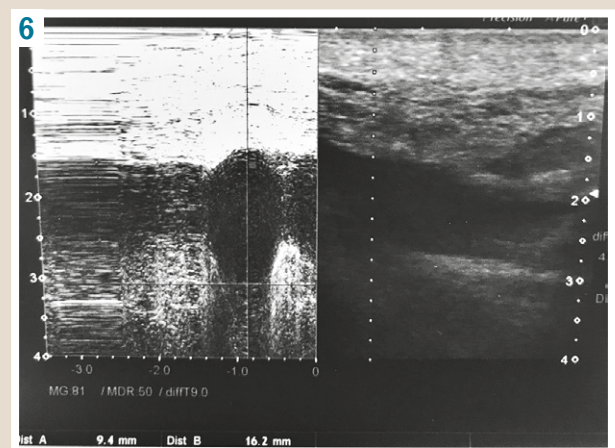
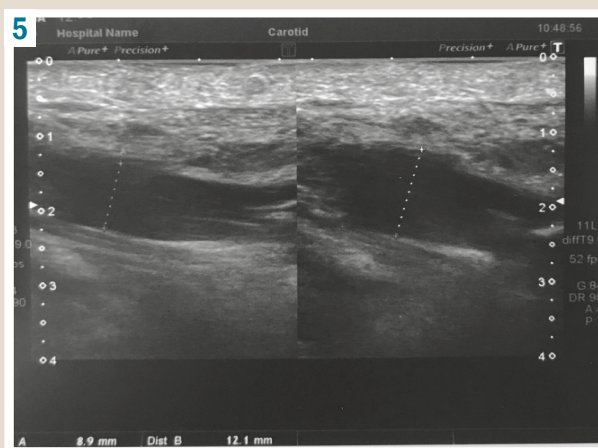
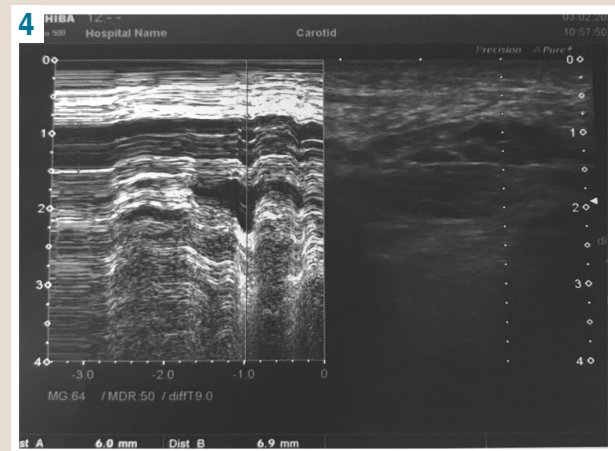
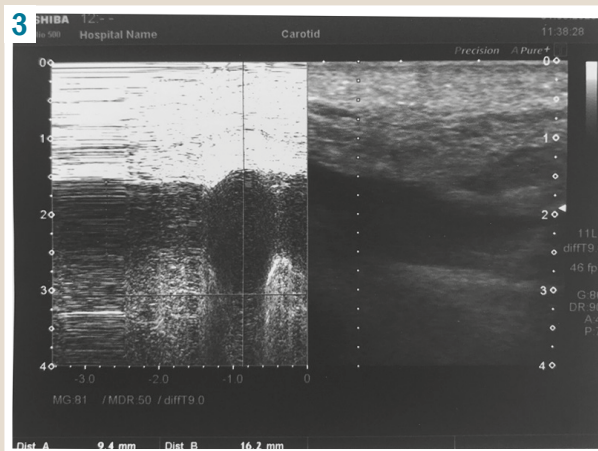
Статистично результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel із пакетів Microsoft Office 2003, Statistica 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Використали критерій Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при p < 0,05.

## Результати

Залежно від клінічного прояву та локалізації злужисного процесу пацієнтів поділили на 3 групи (табл. 1).

Спочатку виконали анатомічну верифікацію м'язів і кісток. Головні орієнтири – під'язикова кістка та нижня щелепа, які легко впізнати завдяки типовому акустичному затіненню. Ці дві кістки з'єднує гіпоехогенний щелепно-під'язиковий м'яз, який добре диференційований. Фронтально до щелепно-під'язикових м'язів лежать





**Рис. 3.** Повздожнє дослідження надпід'язикової групи м'язів у В-режимі.

**Рис. 4.** Поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів у В-режимі.

**Рис. 5.** Бічна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза в В-режимі.

**Рис. 6.** Повздожнє дослідження надпід'язикової групи м'язів у М-режимі.

**Рис. 7.** Бічна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза в М-режимі.

підборідно-під'язиковий і підборідно-язиковий м'язи, також гіпоехогенні. Язик візуалізується як гіперехогенне й однорідне утворення (рис. 1).

Надалі переходили безпосередньо до дослідження акту ковтання. У В-режимі вимірювали перший показник – підборідно-під'язикову відстань (рис. 2) у спокої та під час ковтання, де скорочення при нормальному ковтанні становить  $9,8 \pm 1,4$  мм.

Наступний етап ультразвукового дослідження – повздожнє дослідження надпід'язикової групи м'язів. Під час нормального акту ковтання скорочення м'язів відбувається на  $30,8 \pm 1,3$  % (рис. 3).

Далі досліджували цю саму групу м'язів, але в поперечному розрізі, особливу увагу приділяли передньому черевцю двочеревцевого м'яза. Оцінювали симетричність і структуру, вимірювали поперечні розміри у стані спокою (мм) (рис. 4). Переднє черевце двочеревцевого м'яза вивчали також у бічній проєкції (рис. 5) у стані спокою та під час ковтання (мм). Оцінювали структуру та симетричність правого й лівого боку.

Надалі досліджували акт ковтання в динаміці – в режимі М під час проковтування рідини об'ємом 5 мл. У повздожньому дослідженні надпід'язикової групи м'язів оцінювали амплітуду руху м'язової тканини (%) (рис. 6).



**Таблиця 2.** Показники скорочення м'язів у В-режимі в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота (n = 29) та без патології (норма, n = 57), M ± m

Захворювання	Поперечна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза (мм)		Бічна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза (мм)		Повздожжня проєкція надпід'язикової групи м'язів (мм)		Підборідно-під'язикова відстань (мм)	
	справа	зліва	справа	зліва	спокій	ковток	спокій	ковток
Рак бічної поверхні язика (n = 12)	6,9 ± 0,4	7,4 ± 0,6	7,1 ± 0,4	7,0 ± 0,5	12,1 ± 0,9	8,9 ± 0,7	39,7 ± 3,2	31,3 ± 2,1
Рак кореня язика (n = 9)	6,9 ± 0,3	6,7 ± 0,6	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,4	10,9 ± 0,7	9,8 ± 0,6	37,1 ± 3,3	33,3 ± 2,5
Рак слизової оболонки дна порожнини рота (n = 8)	5,7 ± 0,3	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,4	5,9 ± 0,5	11,3 ± 0,8	10,5 ± 0,5	38,7 ± 3,4	34,3 ± 3,1
Нормальний акт ковтання (n = 57)	7,5 ± 0,5	7,2 ± 0,6	7,6 ± 0,3	7,5 ± 0,3	12,3 ± 0,6	8,1 ± 0,3	42,7 ± 3,6	33,1 ± 2,9

**Таблиця 3.** Показники скорочення м'язів у М-режимі в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота (n = 29) та без патології (норма, n = 57), M ± m

Захворювання	Повздожжня проєкція надпід'язикової групи м'язів (мм)		Бічна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза справа (мм)		Бічна проєкція переднього черевця двочеревцевого м'яза зліва (мм)	
	спокій	ковток	спокій	ковток	спокій	ковток
Рак бічної поверхні язика (n = 12)	11,4 ± 0,9	8,2 ± 0,6	7,68 ± 1,54	6,98 ± 1,34	7,54 ± 1,38	6,11 ± 1,47
Рак кореня язика (n = 9)	10,8 ± 0,5	9,1 ± 0,3	7,89 ± 1,58	5,97 ± 0,97	7,23 ± 1,49	5,62 ± 0,90
Рак слизової оболонки дна порожнини рота (n = 8)	11,8 ± 0,9	10,9 ± 0,6	8,12 ± 2,97	6,56 ± 1,56	7,98 ± 1,98	5,96 ± 1,12
Нормальний акт ковтання (n = 57)	12,1 ± 0,5	10,9 ± 0,6	8,66 ± 3,57	6,13 ± 1,44	8,22 ± 3,46	6,43 ± 1,47

У цьому режимі досліджували переднє черевце двочеревцевого м'яза в бічній проєкції (рис. 7). Визначали амплітуду скорочення м'язів справа та зліва; це дає змогу порівняти їхню синхронність і силу скорочення (мм).

Результати досліджень згрупували залежно від клінічного захворювання (табл. 2).

Результати дослідження вказують на зменшення скорочення м'язів залежно від локалізації процесу (справа чи зліва) на 3–4 мм. Виявили також зміни залежно від клінічного захворювання. Так, при раку слизової оболонки дна порожнини рота показники в поперечній на 1,8 мм, у бічній проєкції переднього черевця двочеревцевого м'яза на 1,7 мм нижчі порівняно з відповідними показниками хворих зі злоякісними пухлинами бічної поверхні та кореня язика, що може бути пов'язано з інвазією пухлини та залученням у процес м'язів.

Далі реєстрували показники скорочення м'язів під час ковтання води (5 мл) (табл. 3).

Під час дослідження в М-режимі виявили зменшення амплітуди скорочення м'язів надпід'язикової групи в повздожжній проєкції в пацієнтів із раком слизової оболонки дна порожнини рота, що становило 0,9 мм. Так, різниця показників скорочень м'язів із локалізацією процесу на слизовій язика – від 1,7 мм до 3,1 мм, а при локалізації на слизовій оболонці дна порожнини рота – 0,9 мм.

Крім того, виявили зниження всіх показників залежно від стадії захворювання. Так, у III стадії захворювання, де найбільша інвазія пухлини, скорочення м'язів найменше.

### Обговорення

За результатами ультразвукового дослідження динаміки скорочення м'язів, виявили відхилення від показників норми залежно від локалізації патологічного процесу. Так, при раку бічної поверхні язика найбільше відхилення від показників норми (на 7 %) спостерігали за показниками: повздожжнє дослідження надпід'язикової групи м'язів у В-режимі, скорочення становило 23,7 ± 0,9 %, норма – 30,8 ± 1,3 %; у бічній проєкції переднього

черевця двочеревцевого м'яза в М-режимі – у 3,5 раза порівняно з нормальним актом ковтання у здорових людей. При раку кореня язика виявили зниження показників підборідно-під'язикової відстані під час акту ковтання (скорочення майже 4 мм) та в повздожжній проєкції надпід'язикової групи м'язів, тобто сила скорочення на 5,08 % менша порівняно з нормальним актом ковтання.

При раку слизової оболонки дна порожнини рота встановили зниження амплітуди показників: підборідно-під'язикова відстань під час ковтання, де відбувається незначне скорочення (4,3 ± 0,3 мм) порівняно з нормою (9,6 ± 0,7 мм), а також зниження показників у повздожжньому (на 8 %) і в поперечному дослідженні надпід'язикової групи м'язів у В- і М-режимах (на 2 мм) порівняно з нормою. Під час дослідження акту ковтання в М-режимі виявили відхилення на 3,6 ± 0,7 мм і зміщення кістково-м'язового комплексу в здоровий бік, де функція м'язів збережена.

Ультразвуковий метод дослідження має клінічне значення як неінвазивний метод, що дає змогу об'єктивно, з математичним розрахунком визначити патологію та функціональні можливості ковтання. Метод не потребує знеболення, не спричиняє дискомфорт для хворого.

### Висновки

1. Дослідження показало відхилення ультразвукових показників акту ковтання в пацієнтів з онкопатологією порожнини рота, а також дало змогу встановити особливості порушення акту ковтання залежно від клінічного захворювання.

2. У пацієнтів зі злоякісними пухлинами бічної поверхні язика відхилення від показників норми спостерігали під час повздожжнього дослідження надпід'язикової групи м'язів у В-режимі на 7 %, у бічній проєкції переднього черевця двочеревцевого м'яза в М-режимі (показник у спокої справа – 7,68 ± 1,54, під час ковтання – 6,98 ± 1,34) – у 3,5 раза менше за норму. Порівнюючи показники справа та зліва, виявили, що вони менші з боку локалізації процесу.

3. У пацієнтів зі злякисними пухлинами кореня язика виявили зниження показників підборідно-під'язикової відстані під час акту ковтання та при поздовжній проекції надпід'язикової групи м'язів на 5 %.

4. У хворих на рак слизової оболонки дна порожнини рота встановили найменше скорочення підборідно-під'язикової відстані ( $4,3 \pm 0,3$  мм) і зниження показників у поздовжньому, поперечному дослідженнях надпід'язикової групи м'язів у В- і М-режимах, що на 8 % менше норми.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у застосуванні ультразвукового методу діагностики акту ковтання в пацієнтів із патологією ротової порожнини, ротоглотки до оперативного втручання та після резекції м'язів для ранньої та точнішої діагностики ступеня тяжкості й обсягу патологічного процесу з метою зниження інвазивності оперативного втручання, підвищення якості реабілітації.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань», № держреєстрації 0118U005403.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 22.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 28.12.2020

### Відомості про автора:

Кушта А. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.  
ORCID ID: [0000-0001-8994-2560](https://orcid.org/0000-0001-8994-2560)

### Information about author:

Kushta A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

### Сведения об авторе:

Кушта А. А., канд. мед. наук, доцент каф. хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

### Список літератури

- [1] Рак в Україні, 2017 – 2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2019. № 20. URL : [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/PDF\\_E/16-17%20prot.pdf](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/PDF_E/16-17%20prot.pdf)
- [2] The Global Burden of Cancer 2013 / Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. *JAMA Oncology*. 2015. Vol. 1. Issue 4. P. 505-527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
- [3] Head and Neck Oncology : Clinical Management / eds. A. R. Kagan, J. W. Miles. Oxford : Pergamon Press, 1989. 192 p.
- [4] Хендерсон Дж. М. Патофизиология органов пищеварения. 3-е изд., испр. Москва : Издательство БИНОМ, 2015. 272 с.
- [5] Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension : Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer / D. M. Trifiletti et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35. Issue 14. P. 1550-1560. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2336>

- [6] Кушта А. О., Шувалов С. М. Анатомічне обґрунтування удосконалення ультразвукової візуалізації тканин порожнини рота та ротоглотки для вивчення акту ковтання. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 3. С. 192-197. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-192-197>
- [7] Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В. В. Митькова. 3 изд., перераб. и доп. Москва : Издательский дом Видар-М, 2019. 756 с.
- [8] Diagnostic Ultrasound : Head and Neck / ed. A. T. Ahuja. Altona : Amirsys Publishing, Inc, 2014. 576 p.
- [9] Ультразвук в медицине. Физические основы применения / под. ред. К. Хилла, Дж. Бэмбера, Г. тер Хаар. Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2008. 544 с.

### References

- [1] Ukrainian cancer registry statistics. (2019). Rak v Ukraini, 2017 – 2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Incidence, mortality, activities of oncological service]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*, (20). [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/PDF\\_E/16-17%20prot.pdf](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/PDF_E/16-17%20prot.pdf) [in Ukrainian].
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., Allen, C., Hansen, G., Woodbrook, R., Wolfe, C., Hamadeh, R. R., Moore, A., Werdecker, A., Gessner, B. D., Te Ao, B., McMahon, B., Karimkhani, C., Yu, C., Cooke, G. S., ... Naghavi, M. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*, 1(4), 505-527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
- [3] Kagan, A. R., & Miles, J. W. (Eds.). (1989). *Head and Neck Oncology: Clinical Management*. Pergamon Press.
- [4] Henderson, J. M. (2015). *Patofiziologiya organov pishchevareniya [Gastrointestinal pathophysiology]* (3rd ed.). Izdatel'stvo BINOM. [in Russian].
- [5] Trifiletti, D. M., Smith, A., Mitra, N., Grover, S., Lukens, J. N., Cohen, R. B., Read, P., Mendenhall, W. M., Lin, A., & Swisher-McClure, S. (2017). Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(14), 1550-1560. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2336>
- [6] Kushta, A. O., & Shuvalov, S. M. (2020). Anatomichne obhruntuvannia udoskonalennia ultrazvukovoi vizualizatsii tkanyn porozhnyyn rota ta rotoholoty dlia vyvchennia aktu kovtannia [Anatomical justification of improvement of ultrasound visualization of oral tissues and orthopharynx for study of the act of swallowing]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, (3), 192-197. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-192-197> [in Ukrainian].
- [7] Mit'kov, V. V. (Ed.). (2019). *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika [Practice Guidelines for Diagnostic Ultrasound. General ultrasound diagnostics]* (2nd ed.). Izdatel'skii dom Vidar-M. [in Russian].
- [8] Ahuja, A. T. (Ed.). (2014). *Diagnostic Ultrasound: Head and Neck*. Amirsys Publishing, Inc.
- [9] Hill, C. R., Bamber J. C., & ter Haar, G. R. (Eds.). (2008). *Ul'trazvuk v meditsine. Fizicheskie osnovy primeneniya [Ultrasound in Medicine. Physics for the use]*. FIZMATLIT. [in Russian].

## Modular endoprosthetic replacement for proximal tibia tumor patients

O. Ye. Vyrva<sup>1</sup>\*, I. O. Skoryk<sup>1</sup>, V. D. Tovazhnianska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, <sup>2</sup>Private Institution of Higher Education "Kharkiv International 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:

malignant bone tumors, modular endoprosthesis, proximal tibia.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (2), 242-249

\*E-mail:  
dr.olegvyrva@gmail.com

The major method of malignant bone tumors treatment is surgery. The most important task of an orthopedic surgeon is to preserve an adjacent joint. Currently, there are a large number of various reconstructive surgeries, including structural bone allograft, allocomposite and modular endoprosthetics replacement.

**The aim:** to analyze the results of surgical treatment for proximal tibia malignant tumors using modular endoprosthesis.

**Materials and methods.** The results of proximal tibia (PT) modular endoprosthetic replacement in 48 patients with PT tumor lesions were evaluated. The patients were divided into two groups: I (n = 36) – tumor resection and primary modular endoprosthesis, II (n = 12) – revision modular endoprosthetic replacement due to complications. Complications were divided into oncological, mechanical and non-mechanical. The functional outcomes were measured using the MSTS and TESS scores.

**Results.** During the treatment, 10 (21.2 %) patients underwent myofascioplasty amputation at the middle third of the thigh: due to periprosthetic infection – 8 people and tumor recurrence – 2.

It was found that the patients got back to regular way of life on average in 2.0–2.5 months. Functional results on the MSTS score were 73 ± 12 %, on the TESS score – 74 ± 16 %, which corresponds to good functional results. Among the patients, who underwent limb salvage surgery, no tumor recurrence was detected during a follow-up period from 6 months up to 11 years.

**Conclusions.** The choice of surgical treatment depends on the size of tumor, its location, pathohistomorphological picture, age, presence of pathological fractures, vascular and nerve tumor invasion. The use of modern designs of PT modular tumor endoprostheses and perfect surgeries makes it possible to minimize complications.

### Ключові слова:

злоякісні пухлини кісток, модульне ендопротезування, проксимальний відділ великогомілкової кістки.

Запорізький  
медичний журнал  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 242-249

## Модульне ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки в пацієнтів із пухлинним ураженням

О. Є. Вирва, І. О. Скорик, В. Д. Товажнянська

Основний метод лікування злоякісних пухлин кісток – хірургічне втручання. Найважливіше завдання ортопеда полягає у збереженні суглоба. Нині є велика кількість різноманітних реконструктивних операцій, включаючи структурну кісткову аллопластику, алокомпозитне та модульне ендопротезування.

**Мета роботи** – проаналізувати результати хірургічного лікування злоякісних пухлин проксимального відділу великогомілкової кістки (ПВВК) із використанням модульного ендопротезування.

**Матеріали та методи.** Здійснили оцінювання результатів модульного ендопротезування ПВВК 48 пацієнтів із пухлинними ураженнями. Хворих поділили на дві групи: I (n = 36) – первинне модульне ендопротезування після видалення пухлини, II (n = 12) – ревізійне модульне ендопротезування з приводу ускладнень. Розрізняли онкологічні, механічні та немеханічні ускладнення. Функціональний результат оцінювали за допомогою шкал MSTS і TESS.

**Результати.** Під час лікування 10 (21,2 %) пацієнтам здійснили міофасціопластичну ампутацію на рівні середньої третини стегна: 8 хворим через перипротезну інфекцію, 2 особам у зв'язку із рецидивом пухлини.

Встановили, що в середньому за 2,0–2,5 місяця пацієнти поверталися до нормального життя. Функціональні результати за шкалою MSTS становили 73 ± 12 %, за шкалою TESS – 74 ± 16 %, і це відповідає хорошим функціональним результатам. У пацієнтів, яким виконали органозберігальну операцію, протягом періоду спостереження від 6 місяців до 11 років рецидиви пухлини не діагностували.

**Висновки.** Вибір хірургічного лікування залежить від розміру пухлини, локалізації, патогістоморфологічної картини, віку, наявності патологічних переломів, інвазії судин, нервів. Використання сучасних конструкцій модульних ендопротезів ПВВК і досконалих оперативних втручань дає можливість мінімізувати кількість ускладнень.

## Модульное эндопротезирование большеберцовой кости у пациентов с опухолевыми поражениями

О. Е. Вирва, И. А. Скорик, В. Д. Товажнянская

Основной метод лечения злокачественных опухолей костей – хирургическое вмешательство. Важнейшей задачей ортопеда является сохранение сустава. В настоящее время существует большое количество различных реконструктивных операций, включая структурную костную аллопластику, аллокомпозитное и модульное эндопротезирование.

**Цель работы** – проанализировать результаты хирургического лечения злокачественных опухолей проксимального отдела большеберцовой кости (ПОБК) с использованием модульного эндопротезирования.

**Материалы и методы.** Проведена оценка результатов модульного эндопротезирования ПОБК 48 пациентов с опухолевыми поражениями. Пациентов поделили на две группы: I (n = 36) – первичное модульное эндопротезирование после удаления опухоли, II (n = 12) – ревизионное модульное эндопротезирование по поводу осложнений. Осложнения разделяли на онкологические, механические и немеханические. Функциональный результат оценивали с помощью шкал MSTS и TESS.

**Результаты.** Во время лечения 10 (21,2 %) пациентам проведена миофасциопластичная ампутация на уровне средней трети бедра: 8 обследованным в связи с перипротезной инфекцией, 2 больным в связи с рецидивом опухоли.

Установлено, что в среднем через 2,0–2,5 месяца пациенты возвращались к нормальной жизни. Функциональные результаты по шкале MSTS составили  $73 \pm 12$  %, по шкале TESS –  $74 \pm 16$  %, что соответствует хорошим функциональным результатам. Среди пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, в течение периода наблюдения от 6 месяцев до 11 лет рецидивы опухоли не обнаружены.

**Выводы.** Выбор хирургического лечения зависит от размера опухоли, ее локализации, патогистоморфологической картины, возраста, наличия патологических переломов, инвазии в сосуды и нервы. Использование современных конструкций модульных эндопротезов ПОБК и совершенных оперативных вмешательств позволяет минимизировать количество осложнений.

**Ключевые слова:**

злокачественные опухоли костей, модульное эндопротезирование, проксимальный отдел большеберцовой кости.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 242-249

Nowadays, major method of malignant bone tumors treatment is surgery, and the most important task of a surgeon, in addition to removing the tumor, is to preserve the adjacent joint. Volume of surgery at this pathology depends on size of pathological focus and cortical layer integrity of the affected bone. This involves usage of various techniques – from partial resection to massive periarticular reconstructive surgery. Partial resection is an affordable method of surgery, but it is very difficult to completely remove a tumor using this method, even with modern tools. Therefore, there is a risk of tumor local recurrence. Thus, it is recommended to perform extensive resection or resection “en block”, especially in case of local tumor recurrence, pathological fracture with aggressive course of malignant tumor. This method allows a tumor removal within healthy tissue, so that the tumor itself is not damaged and its cell dissemination does not occur, so the risk of recurrence is close to zero. However, after resection of the tumor, there is a large enough defect that requires immediate replacement. Currently, there are a large number of various reconstructive limb-salvage surgeries, including structural bone allograft, allocomposite and modular endoprosthetic replacement etc.

The proximal tibia (PT) is one of the most common sites for primary malignant bone tumors [1,3]. In this segment of skeleton, we observed up to 15 % of all osteosarcomas, 11 % of Ewing's sarcomas and 6 % of chondrosarcomas [5,6,11,15,27]. By the end of 1970s, above-knee amputation was the standard treatment procedure for PT malignant tumors [7,10,14–16]. Today, thanks to advances in radiological diagnostics, immunohistochemical studies, radical changes in general principles of treatment for primary malignant bone neoplasms, complex chemotherapy and improvement of surgeries it has changed. For example, technical modernization of endoprosthesis structures, organ-preserving surgery has become a standard method of treatment [1,2,5,6,8,9,11,15,16,27,28]. PT modular tumor endoprosthetic replacement is difficult to perform due to changeability of anatomical structure – there is a risk of injury of tibial nerve and popliteal vessels. Moreover, together with a complex surgical performance, there are problems with closing the defect with soft tissues [2–7,9,11–13,15]. For these reasons, the reconstruction of PT after tumor removal is associated with a large number of complications compared to other parts of the skeleton – from 40 to 70 % according to different authors [3,4,7,8,10,13,14,16,21,22,24–28].

These include infections, structural disorders, aseptic instability, local recurrence, and a number of soft tissue lesions [3,8,11,17–26]. To further standardize complications, E. R. Henderson et al. [8] proposed a classification that was adopted in 2014 by the International Society of Limb Salvage (ISOLS). According to it, complications related to soft tissue incontinence are classified as type 1, aseptic instability – type 2, endoprosthesis fracture and periprosthetic fractures – type 3, infection complication – type 4 and local recurrences – type 5.

### Aim

To analyze the results of surgical treatment for proximal tibia malignant tumors using modular endoprosthesis.

### Materials and methods

We evaluated results of surgeries (PT modular endoprosthesis) performed at Bone Tumor Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, in 48 patients that had tumor lesions of PT. Patients' age ranged from 12 to 74 years old, among them, there were 20 men (41.7 %) and 28 women (58.3 %). Division by nosological groups is given in *Table 1*.

Patients were divided into two groups: I (36 people) – primary modular endoprosthesis after tumor removal, II (12 patients) – revision modular surgery for consequences of tumor endoprosthesis (patients with complications who underwent primary surgery in other hospitals).

During the surgery, we used modular endoprosthesis of different systems: Global Modular Reconstruction System (GMRS, Stryker, USA), Modular Universal Tumor and Revision System (MUTARS, Germany), System of Individual Modular Endoprostheses of Bones and Joints (SIMEX, Ukraine).

Complications that occurred after modular endoprosthesis were divided into oncological, mechanical and non-mechanical (Henderson classification [8]). According to this classification, there were 5 types of complications:

I – associated with soft tissue failure (rupture of knee ligament, wound dehiscence and other defects of soft tissues);

II – aseptic instability;

III – structural disorders and periprosthetic fractures;



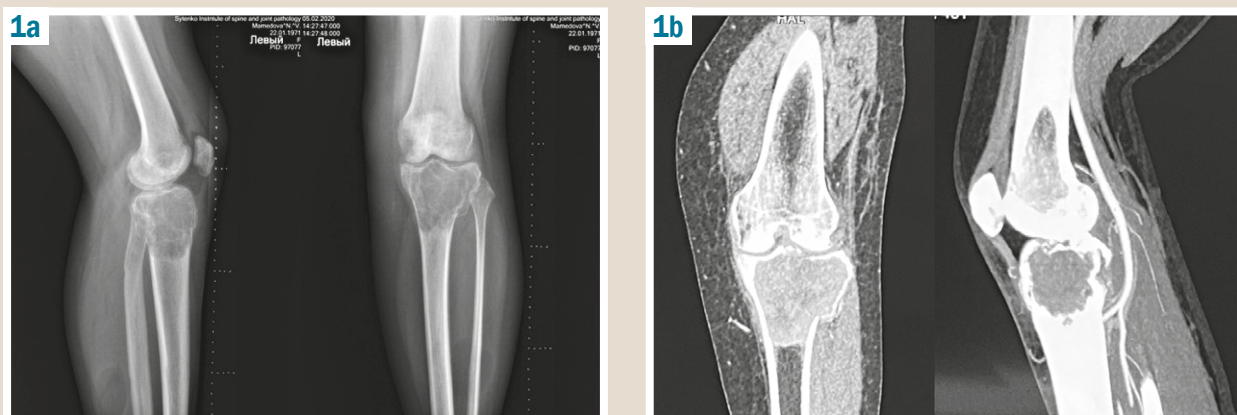


Fig. 1. X-ray images (a) and CT (b) of the PT, patient M., 49 years old.

Table 1. Division of patients by nosological groups

Nosology	Group of patients	
	I (primary modular endoprosthesis)	II (revision surgery)
Chondroblastoma (n = 7)	5	2
Desmoplastic fibroma (n = 1)	1	–
Histiocytoma (undifferentiated pleomorphic sarcoma) (n = 6)	4	2
Giant cell tumor (n = 18)	16	2
Lymphoma (n = 1)	1	–
Osteosarcoma (n = 12)	7	5
Synovial sarcoma (n = 1)	–	1
Metastases (n = 2)	2	–
Overall (n = 48)	36	12

Table 2. Division of complications by type

Type of complication	Group of patients		Total
	I	II	
I	1 (2.78 %)	2 (16.6 %)	3 (6.25 %)
II	1 (2.78 %)	0	1 (2.08 %)
III	0	0	0
IV	9 (25 %)	3 (25 %)	12 (25 %)
V	2 (5.55 %)	0	2 (4.17 %)
Overall	13 (36.1 %)	5 (41.6 %)	18 (37.5 %)

IV – infection;  
V – local tumor recurrence (Table 2).

During the treatment, 10 (21.2 %) patients underwent a myofascioplasty amputation at the middle third of the thigh: due to periprosthetic infection – 8 people and tumor recurrence – 2.

Results were evaluated by modern bioethical requirements of the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine (protocol No. 174 29.01.2018, No. 201 02.03.2020).

The functional outcome was evaluated using the MSTS and TESS scores. The MSTS score [8] allows evaluating functional condition of a patient by a doctor after comprehensive treatment of the bone tumor. The TESS score [7] was developed to assess functional state of patient at home and it is more subjective in terms of patients' feelings. The results of both scores were evaluated as a percentage by

the following gradations: excellent result – from 75 % to 100 %, good – from 70 % to 74 %, average – from 60 % to 69 %, satisfactory – from 50 % to 59 %, unsatisfactory – less 50 %.

The data were statistically processed using the Microsoft Excel licensed software package. We used the methods of variational and alternative analyzes. For the data we used Mann–Whitney U test and Student criterion.

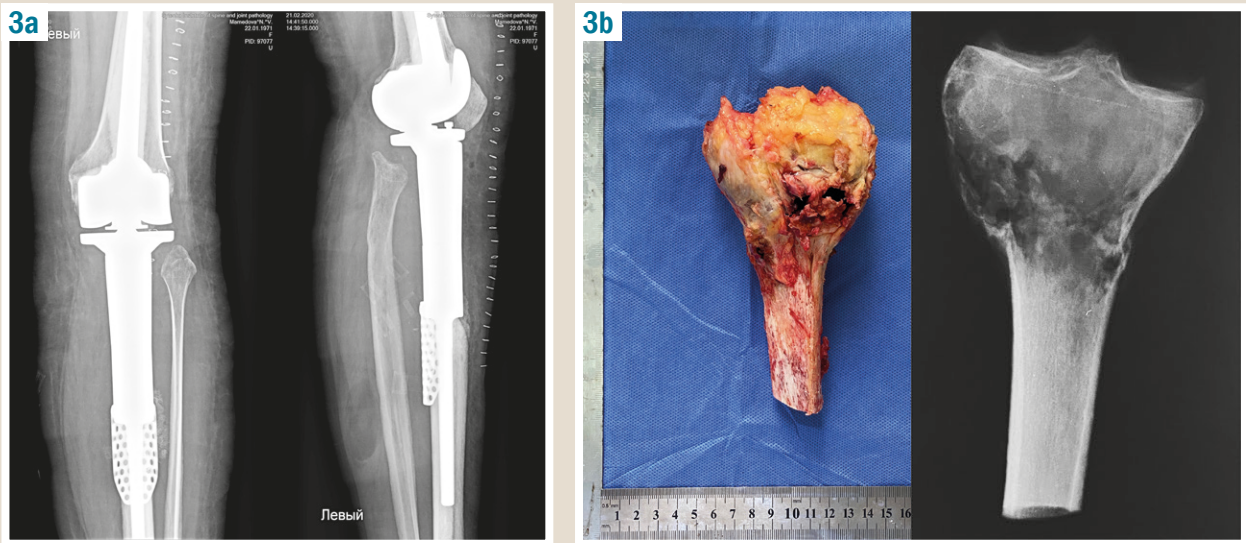
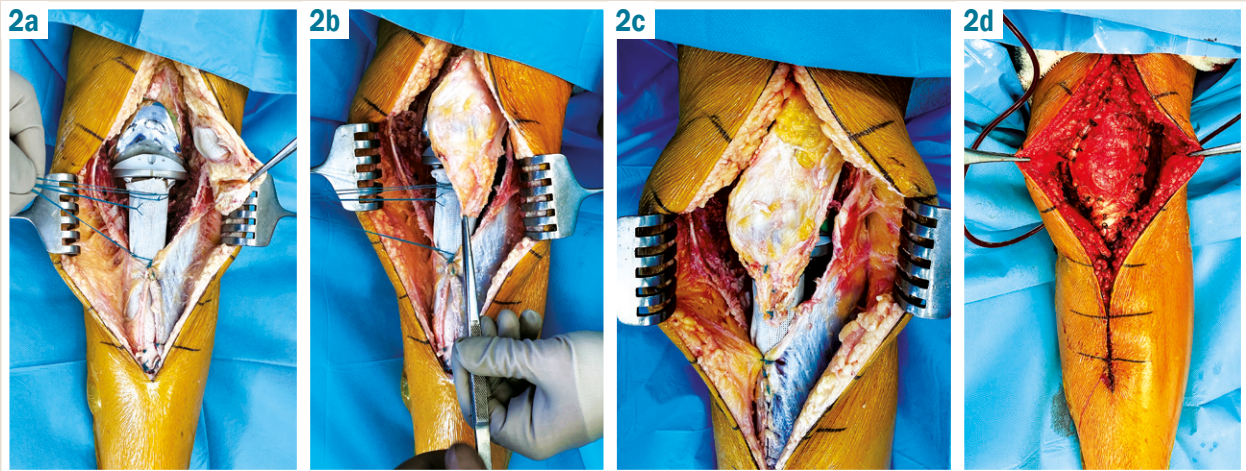
### Results

As an analysis result, it was found that the patients got back to regular way of life on average in 2.0–2.5 months. Functional results on the MSTS score were  $73 \pm 12$  %, on the TESS score –  $74 \pm 16$  %, which corresponded to good functional results. Among the patients, who underwent limb-salvage surgery, no tumor recurrence was detected during a follow-up period from 6 months up to 11 years.

In our clinic, we use this kind of surgical treatment for PT tumors (III stage) because this method yields successful results. It helps to achieve full function of the knee joint in the shortest possible time.

A case report: a 49-year-old female patient M. applied to the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine with severe pain under left knee. She had a history of slight pain for about 2 years. In the home area, she received treatment for left-sided gonarthrosis (anti-inflammatory therapy, chondroprotectors etc.) with no stable positive effect.

On November 14, 2019, she was injured following a fall, when a pathological fracture of PT was detected. After a comprehensive examination at the clinic, the patient was diagnosed with chondroblastoma of the left PT, stage III according to the Enneking classification. The pathological fracture of the left PT is presented in Fig. 1. A surgery was performed: removal of PT tumor "en block" (segmental resection), replacement of the post-resection PT defect with modular endoprosthesis (Fig. 2). During the surgery, we performed a reattachment of the musculofascial complex to an attachment tube (Fig. 3, a). The next surgery step was a reattachment of the left knee extensor apparatus (Fig. 3, b) and fixation of the patella ligament to the attachment tube (Fig. 3, c). The next step was a suture fixation the knee joint capsule (Fig. 3, d).



**Fig. 2.** Intraoperative pictures: reattachment of the knee joint extensor apparatus and soft tissues. Patient M., 49 years old: **a)** reattachment of the musculofascial complex to the PT modular endoprosthesis; **b)** reattachment of the left knee extensor apparatus; **c)** suture fixation of the knee joint capsule to the attachment tube; **d)** wound after the restoration of soft tissue defect of the PT.

**Fig. 3.** X-ray images of the PT, patient M., 49 years old, after the surgery (**a**) and PT tumor specimen (**b**).

**Fig. 4.** Figures of the knee function, the 9th day after PT modular endoprosthesis replacement, patient M., 49 years old.



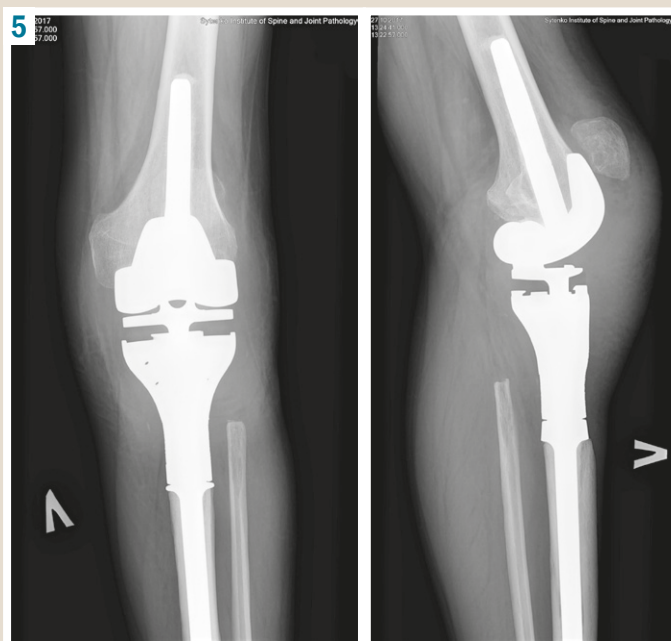


Fig. 5. X-ray images with knee ligament detachment after primary endoprosthetic replacement using the GMRS system (Stryker, USA).

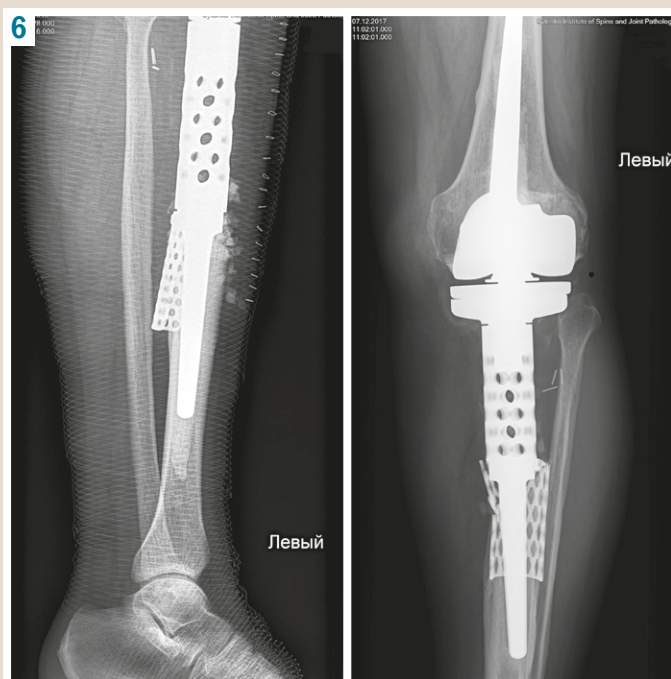


Fig. 6. X-ray images: aseptic instability of the tibial stem endoprosthesis.

9 days after the surgery, the patient was able to walk without support (Fig. 4). The full range motion was achieved in 4 weeks after the surgery. Two months after the surgery, the patient returned to daily life activities.

A revision surgery was performed in 18 (38.5 %) cases during a period from 3 weeks to 13 years after PT modular endoprosthesis implantation due to complications. Moreover, in 12 cases (25 %), we had to perform an originally implanted endoprosthesis removal with a metal-cement spacer replacement of the bone and joint

defect: in group I – 9 (25 %), in group II – 3 (25 %). Two (4.17 %) myofascioplasic amputations were performed for tumor recurrence.

*Complications associated with soft tissue failure.* Type I complications were registered in 3 (6.25 %) patients: in group I – 1 (2.78 % of all group complications), 6 months after the PT modular endoprosthetic replacement, in group II – 2 (16.6 %), in 2 weeks and 1 year, respectively. In all the observations, the endoprosthesis was preserved. Among the complications, we observed 3 cases of knee ligament detachment (Fig. 5). In our opinion, this happened due to an orthopedic regime violation by a patient.

The surgery involved fixing knee ligament to proximal module of the tibial endoprosthesis. Knee ligament fixation was performed using the attachment tube (manufactured by Implantcast, Germany) or a nylon tape (manufactured by Ethicone, J&J) with a duplication of the knee ligament from the knee joint capsule.

One patient in group II showed formation of a stable extensor contracture of the knee joint. We consider a soft tissue fibrotization as a cause of it. After all, each surgery is a significant injury to a segment or limb, and given a presence of infection in this area in a past history, the formation of massive scars in such a case is inevitable.

*Aseptic instability of the endoprosthesis (type II complications)* according to our data was detected in only 1 patient (2.78 %) 6 years after the primary PT modular endoprosthetic replacement. The patient was initially fitted with cementless ceramic-coated endoprosthesis stem. An interesting fact was a usage in the tibial component design of extramedullary plate with a ceramic coating, which was firmly fused with tibia and soft tissues around it. As a result of the limb functional activity after the surgery, the metal plate could not withstand load, which led to extramedullary fracture and aseptic instability of the tibia endoprosthesis (Fig. 6). In this case, a revision surgery was performed, the endoprosthetic tibial component was replaced without removing the attachment tube. The knee extensor apparatus and knee joint capsule were fixed to it during surgery. Performed manipulations made possible a full weight bearing and active knee range of motion at the shortest time (on the 3<sup>rd</sup> day) after the surgery.

Mechanical complications, such as periprosthetic fractures, fractures of the endoprosthesis components (type III) were not observed in our study.

*Type IV complications – periprosthetic infection* was detected in 12 patients out of 48, ie 25 % of all complications. The terms of its development ranged from 12 days to 4 years. In group I, 9 (25 %) cases were registered, in group II – 3 (25 %). In all the patients, during the first stage of revision surgery, we removed the implant and performed radical surgical treatment of wound with an excision of pathologically altered tissues, active "pulse lavage" wound debridement and implantation of a metal-cement spacer VancoGenx (manufactured by Tecres, Italy), loaded with two antibiotics – Vankomicin and Gentamicin. In 6–8 months after the revision surgery, during the second stage, we performed revision PT modular endoprosthetic replacement. All cases during postoperative period were accompanied by prolonged extensor contracture of the knee joint.

Eight patients underwent the myofascioplasic amputation at the middle third of the thigh due to severe generalized

infection with complex defects of soft tissues which could not be treated with the limb salvage procedures.

**Type V complications.** Local tumor recurrence was detected in 2 (5.55 % of all complications) patients of group I: 6 months after surgery in patients with low-grade chondrosarcoma of the proximal tibia; 3 years after the surgery in patient with osteosarcoma of the proximal tibia. Both patients underwent the myofascioplasty amputation at the middle third of the thigh.

## Discussion

Currently, in our opinion, only type of surgery during malignant PT tumor is "en block" tumor resection. However, after such surgical procedure, an onco-orthopedist must solve a problem of a large volume defect replacement. Today, structural allografts, modular and allocomposite endoprostheses are used for this purpose. Each of these methods has certain advantages and disadvantages. Complications include non-oncological ones such as infections, allograft resorption, soft tissue failure, and so on. In our experience, in case of massive defects formed after tumor removal, the most effective method of surgery is modular endoprosthetic replacement, which allows to perform ablative tumor removal and in the shortest possible time to activate patients for their limb function restoration [2,4,9,11,20].

An experimental study (laboratory rats) was conducted on the basis of Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology. We proved expediency of using polyethylene terephthalate for fixation of soft tissues, as only this material use allows preserving anatomical structures as much as possible. In addition, in case of extensor apparatus fixation of the knee joint, only in polyethylene terephthalate use, tendon-like tissue is formed in the area of knee ligament attachment [3,11,13,17–20].

Modular tumor endoprosthesis is a system without ability to self-regulate with limited using. No matter how perfect the implanted structure is, it will always be a foreign body for human organism, which it will try to separate (forming a dense connective tissue capsule) or reject, in case of an immunoreaction. Therefore, it is very difficult to single out one main reason that could lead to the development of a certain complication. It is only possible to name the factors of conflict between the implant and patient's body that caused the development of complications.

Failure of the knee joint extensor apparatus, according to the literature, is observed in about 5.8–12.0 % of cases of all complications in the PT area [3,7,8,15,16,22–24]. Based on the results of our study, they were detected in 6.25 % of all surgical procedures and were caused by a sharp flexion of the knee joint with a simultaneous load on the limb.

Modular endoprosthesis tibial stem aseptic instability was observed in 1 case, which amounted to 2.08 % of complications among all surgical interventions. Mavrogenis A. F. et al. [13] reported aseptic instability in approximately 6 % of cases with PT modular endoprostheses. Under conditions of this complication, there is a pain syndrome in the lower limb, the only method of treatment is revision surgery with the replacement of endoprosthesis. This volume of surgery is standard in the case of aseptic instability.

Mechanical complications were not detected in our study in any of systems of tumor endoprostheses. Although

according to published data, they occur quite often – from 2 % to 12 % [3,7,8,15,16,23]. The loads that happen at friction node of the knee endoprosthesis are usually 20–40 times higher than that at a healthy knee joint, depending on a hinge design. Any breakage in this part of the endoprosthesis requires revision surgery.

Periprosthetic infection is the most common complication, which, according to various authors, happens from 11 % to 36 % [3,7,8,15,16,23,27,28]. Among our patients, infectious complications were detected in 12 people (25.5 %). In the standards of the PT reconstruction during deficiency of soft tissues, it is recommended to initially use the gastrocnemius muscle flap to cover the endoprosthesis, as a protection against possible skin injury and to reduce a risk of trophic disorders in this area. However, we did not find any association with infection progression depending on the use of the muscle flap. It should be noted that infectious complications in both groups were almost the same share – about 25 %.

Acute and chronic infectious processes cause different approaches to treatment. Acute infectious complications included suppurations that developed during the first 3 weeks after primary surgery, chronic ones included deeper and destructive inflammatory processes that were diagnosed after this period.

In the case of an acute infectious complication, such treatment methods as open debridement, wound lavage, long-term washing of the joint cavity with antiseptics, massive antibacterial therapy, VAC therapy, etc. can be used. Some authors even recommend one-stage revision endoprosthetic replacement, although positive results, according to various sources, are observed only in 27–30 % of patients [3,7,15,16,23]. In case of purulent complications treatment that developed in the late period, these methods did not lead to positive results, so optimal combination of antimicrobial therapy, radical surgical treatment of infection lesions with mandatory removal of implants and bone cement, implantation of temporary metal-cement spacers combined with adequate drainage and detoxification therapy is needed [3,7,8,15,16,22–24].

In our study, the surgeries were performed, which provided a comprehensive approach to treatment of infection, taking into account modern technologies. However, the number of cases that were accompanied by a long-term infectious process and ended in amputation, was quite large – 8 patients.

Local tumor recurrence was detected in 2 patients (5.55 % of all complications and 4.25 % of all cases), which was due to the primary type of tumor, late treatment of patient in a specialized hospital and difficult clinical situation. All the patients underwent amputation of the affected limb with subsequent prosthetics. In such cases, there was a very high risk of tumor recurrence after revision surgery, so it was considered inappropriate. According to modern treatment standards and designs of new exoprostheses, amputation at the thigh level is the method of choice.

## Conclusions

1. Treatment of primary malignant PT tumors is a complex problem, the study of which must not stop today. The choice of surgical treatment depends on the tumor volume,



tumor site, pathohistomorphological picture, patient's age, presence of pathological fractures, vascular and nerve tumor invasion. The use of modern designs of PT modular tumor endoprosthesis and perfect surgeries makes it possible to minimize mechanical complications.

2. Clinical analysis of treatment results among 48 patients with malignant PT tumors shows that resection "en block" allowed to avoid oncological complications during the follow-up period from 6 months up to 14 years. The use of modular endoprosthesis, reinsertion of soft tissues on body of endoprosthesis and knee extensor apparatus reattachment after tumor removal, as well as early activation of a patient contributed to a good functional result on the MSTs score  $73 \pm 12\%$  and on the TESS score  $-74 \pm 16\%$ .

3. The most complex and common complication was early and late periprosthetic infection.

4. Adequate fixation of the knee joint extensor apparatus gave patients the opportunity to obtain a good functional result on the MSTs score  $72 \pm 12\%$  and on the TESS score  $-74 \pm 16\%$  of cases.

5. Despite the number of complications and complexity of surgery in patients with malignant PT tumors, the method of replacing post-resection defects with modular endoprosthesis is justified, as it allows to obtain 61.8% of positive results, as evidenced by the clinical study.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2020  
Після доопрацювання / Revised: 30.11.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2020

#### Information about authors:

Vyrva O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Medical Officer, Head of the Bone Tumor Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0003-0597-4472](https://orcid.org/0000-0003-0597-4472)

Skoryk I. O., MD, PhD student, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0002-4340-9186](https://orcid.org/0000-0002-4340-9186)

Tovazhnianska V. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Professionally Oriented Disciplines, Private Institution of Higher Education "Kharkiv International medical University", Ukraine. ORCID ID: [0000-0002-4340-9186](https://orcid.org/0000-0002-4340-9186)

#### Відомості про авторів:

Вирва О. Є., д-р мед. наук, професор, головний лікар, зав. відділу кісткової онкології, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Скорик І. О., аспірант, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.  
Товажнянська В. Д., канд. мед. наук, асистент каф. професійно-орієнтованих дисциплін, ПВНЗ «Харківський міжнародний медичний університет», Україна.

#### Сведения об авторах:

Вирва О. Е., д-р мед. наук, профессор, главный врач, зав. отделом костной онкологии, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.  
Скорик И. А., аспирант, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

Товажнянська В. Д., канд. мед. наук, асистент каф. професійно-орієнтованих дисциплін, ЧБУ «Харківський міжнародний медичний університет», Україна.

#### References

- [1] Albergo, J. I., Gaston, C. L., Aponte-Tinco, L. A., Ayerza, M. A., Muscolo, D. L., Farfalli, G. L., Jeys, L. M., Carter, S. R., Tillman, R. M., Abudu, A. T., & Grimer, R. J. (2017). Proximal Tibia Reconstruction After Bone Tumor Resection: Are Survivorship and Outcomes of Endoprosthetic Replacement and Osteoarticular Allograft Similar? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 475(3), 676-682. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4843-y>
- [2] Bates, N. A., Myer, G. D., Shearn, J. T., & Hewett, T. E. (2015). Anterior cruciate ligament biomechanics during robotic and mechanical simulations of physiologic and clinical motion tasks: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Biomechanics*, 30(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2014.12.006>
- [3] Bus, M. P., van de Sande, M. A., Fiocco, M., Schaap, G. R., Braemer, J. A., & Dijkstra, P. D. (2017). What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprosthesis for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 475(3), 708-718. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4644-8>
- [4] Calori, G. M., Mazza, E. L., Vaienti, L., Mazzola, S., Colombo, A., Gala, L., & Colombo, M. (2016). Reconstruction of patellar tendon following implantation of proximal tibia megaprosthesis for the treatment of post-traumatic septic bone defects. *Injury*, 47(Suppl. 6), S77-S82. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30843-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30843-9)
- [5] Donati, D., Colangeli, M., Colangeli, S., Di Bella, C., & Mercuri, M. (2008). Allograft-Prosthetic Composite in the Proximal Tibia After Bone Tumor Resection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 466(2), 459-465. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0055-9>
- [6] Gottsauner-Wolf, F., Kotz, R., Knahr, K., Kristen, H., Ritschl, P., & Salzer, M. (1991). Rotationplasty for limb salvage in the treatment of malignant tumors at the knee. A follow-up study of seventy patients. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 73(9), 1365-1375.
- [7] Henderson, E. R., Groundland, J. S., Pala, E., Dennis, J. A., Wooten, R., Cheong, D., Windhager, R., Kotz, R. I., Mercuri, M., Funovics, P. T., Hornicek, F. J., Temple, H. T., Ruggieri, P., & Letson, G. D. (2011). Failure Mode Classification for Tumor Endoprosthesis: Retrospective Review of Five Institutions and a Literature Review. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 93(5), 418-429. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00834>
- [8] Henderson, E. R., O'Connor, M. I., Ruggieri, P., Windhager, R., Funovics, P. T., Gibbons, C. L., Guo, W., Hornicek, F. J., Temple, H. T., & Letson, G. D. (2014). Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions. *The Bone & Joint Journal*, 96-B(11), 1436-1440. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34747>
- [9] Ichikawa, J., Matsumoto, S., Shimoji, T., Ae, K., Tanizawa, T., & Gokita, T. (2015). A new technique using mesh for extensor reconstruction after proximal tibial resection. *The Knee*, 22(6), 659-663. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.01.001>
- [10] Jeys, L. M., Grimer, R. J., Carter, S. R., & Tillman, R. M. (2005). Periprosthetic Infection in Patients Treated for an Orthopaedic Oncological Condition. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 87(4), 842-849. <https://doi.org/10.2106/JBJS.C.01222>
- [11] Liu, B., Tan, J. C., Wang, H. L., Wu, Z., Yuan, Z. C., & Wei, C. Y. (2019). The role of mesh technology with tumor prosthesis reconstruction to reconstruct the extensor mechanism of knee joint after resection of proximal tibial tumors. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), Article 64. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1105-1>
- [12] Loudon, J. K. (2016). Biomechanics and pathomechanics of the patellofemoral joint. *International journal of sports physical therapy*, 11(6), 820-830.
- [13] Mavrogenis, A. F., Pala, E., Angelini, A., Ferraro, A., & Ruggieri, P. (2013). Proximal Tibial Resections and Reconstructions: Clinical Outcome of 225 Patients. *Journal of Surgical Oncology*, 107(4), 335-342. <https://doi.org/10.1002/jso.23216>
- [14] Pala, E., Trovarelli, G., Calabrò, T., Angelini, A., Abati, C. N., & Ruggieri, P. (2015). Survival of Modern Knee Tumor Megaprosthesis: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(3), 891-899. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3699-2>
- [15] Picci, P., Manfrini, M., Fabbri, N., Gambarotti, M., & Vanel, D. (Eds.). (2014). *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-01748-8>
- [16] Puchner, S. E., Kutscha-Lissberg, P., Kaider, A., Panotopoulos, J., Puchner, R., Böhrer, C., Hobusch, G., Windhager, R., & Funovics, P. T. (2015). Outcome after Reconstruction of the Proximal Tibia – Com-

- plications and Competing Risk Analysis. *PLOS ONE*, 10(8), Article e0135736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135736>
- [17] Sharma, A., & Komistek, R. D. (2018). Contact Mechanics of the Human Knee. In W. N. Scott, D. R. Diduch, R. Iorio, & J. W. Long (Eds.), *Insall & Scott Surgery of the Knee* (6th ed., Vol. 1, pp. 329-337.e1). Elsevier.
- [18] Sigal, I. R., Grande, D. A., Dines, D. M., Dines, J., & Drakos, M. (2016). Biologic and Tissue Engineering Strategies for Tendon Repair. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2(3-4), 107-125. <https://doi.org/10.1007/s40883-016-0019-2>
- [19] Smolle, M. A., Andreou, D., Tunn, P. U., & Leithner, A. (2019). Advances in tumour endoprostheses: a systematic review. *EFORT Open Reviews*, 4(7), 445-459. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180081>
- [20] Snedeker, J. G., & Foolen, J. (2017). Tendon injury and repair – A perspective on the basic mechanisms of tendon disease and future clinical therapy. *Acta Biomaterialia*, 63, 18-36. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.032>
- [21] Summers, S. H., Zachwieja, E. C., Butler, A. J., Mohile, N. V., & Pretell-Mazzini, J. (2019). Proximal Tibial Reconstruction After Tumor Resection: A Systematic Review of the Literature. *JBJS Reviews*, 7(7), e1. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.18.00146>
- [22] Urakawa, H., Yonemoto, T., Matsumoto, S., Takagi, T., Asanuma, K., Watanuki, M., Takemoto, A., Naka, N., Matsumoto, Y., Kawai, A., Kunisada, T., Kubo, T., Emori, M., Hiraga, H., Hatano, H., Tsukushi, S., Nishida, Y., Akisue, T., Morii, T., Takahashi, M., ... Ozaki, T. (2018). Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study. *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1), Article 160. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1459-6>
- [23] Vaienti, E., Scita, G., Ceccarelli, F., & Pogliacomi, F. (2017). Understanding the human knee and its relationship to total knee replacement. *Acta Biomedica*, 88(Suppl. 2), 6-16. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i2-S.6507>
- [24] Wu, F., Nerlich, M., & Docheva, D. (2017). Tendon injuries: Basic science and new repair proposals. *EFORT Open Reviews*, 2(7), 332-342. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.160075>
- [25] Vyrva, O. Ye. (2014). Suchasnyi pidkhid do likuvannia zloiakiisnykh kistkovykh pukhlym (ohliad literatury) (Ch. 2) [The current approach to treatment of malignant bone tumors (literature review) (part 2)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (1), 117-126. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141117-126> [in Ukrainian].
- [26] Vyrva, O. Ye., Ashukina, N. O., Skoryk, I. O., & Danishchuk, Z. M. (2020). Struktura zv'iazky nakolinka shchuriv za umov yii fiksatsii na rizni poverkhni implantativ [The structure of patella ligament of rats when it is fixed on different implants surfaces]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (1), 78-87. <https://doi.org/10.15674/0030-59872020178-87> [in Ukrainian].
- [27] Vyrva, O. Ye., & Skoryk, I. O. (2019). Modulne endoprotezuвання proksymalnoho viddilu velykohomilkovoi kistky v razi hihantoklitynnoi pukhlyny [Modular endoprosthesis proximal tibia in case of giant cell tumor]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (1), 72-77. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019172-77> [in Ukrainian].
- [28] Vyrva, O. E., Golovina, Ya. A., & Malyk, R. V. (2015). Allokompozitnoe endoprotezirovanie pri khirurgicheskom lechenii patsientov so zlokachestvennymi opukhlyami dlennykh kostei (obzor literatury) [Allograft-prosthesis composite for surgical treatment in patients with malignant tumors of the long bones (review)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (2), 120-125. <https://doi.org/10.15674/0030-598720152120-125> [in Russian].

## Importance of 3D CT imaging of the skull in diagnosis of maxillofacial anomalies

I. V. Kovach <sup>A,F</sup>, V. M. Khaletska <sup>\*A-F</sup>, N. V. Aleksieienko <sup>B</sup>, I. M. Shcherbyna <sup>B</sup>

Dnipro 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:

3D CT scan, skull, cone beam computed tomography, teleradiography, orthopantomogram, maxillofacial anomalies.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (2), 250-258

\*E-mail:  
duz100.vk@gmail.com

Knowledge of radiological diagnostic capabilities and application of the principles designed to minimize exposure to radiation nowadays are the basics of qualified dentistry. At the present stage, radiographic methods occupy a leading place in the complex of patient examination to diagnose dental diseases.

**The aim** of the work is to optimize the diagnosis of maxillofacial anomalies by a comprehensive examination of anatomical structures and parameters of the skull using 3D computed tomography.

**Materials and methods.** In total, 39 patients aged 10 to 23 years with maxillofacial anomalies were examined. The study used clinical and radiographic methods of examination. Radiography included only orthopantomogram and lateral teleradiography in 28 patients, 3D CT scanning of the skull was performed in 11 patients.

**Results.** The conducted study has revealed that 3D CT imaging of the skull can be used for the most complete diagnosis of maxillofacial anomalies, reveal sensitive differential diagnostic signs of pathological conditions as well as allow the principle of continuity between specialists to be adhered to at the stage of planning individual complex treatment for patients with maxillofacial anomalies.

**Conclusions.** 3D CT scanning of the skull is an integrated imaging technique that allows obtaining a complete image of the jaws, teeth, temporal-mandible joints, sinuses in one single examination, assessing the respiratory tract and chewing apparatus state as a whole, as well as carrying out cephalometric measurements of lateral and frontal teleradiography. This method is the most informative as it provides the possibility to precisely diagnose dental anomalies and choose an optimal treatment plan.

### Ключові слова:

3D комп'ютерна томографія, череп, конусно-променева комп'ютерна томографія, телерентнографія, ортопантомограма, зубощелепні аномалії.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 250-258

### Значення 3D КТ черепа в діагностиці зубощелепних аномалій

І. В. Ковач, В. М. Халецька, Н. В. Алексєєнко, І. М. Щербина

Знання рентгенодіагностичних можливостей і застосування принципів мінімізації променевого навантаження – основи кваліфікованої стоматології. Нині рентгенологічним методам належить провідне місце в комплексі обстеження хворих під час діагностики стоматологічних захворювань.

**Мета роботи** – оптимізація діагностики зубощелепних аномалій шляхом комплексного вивчення анатомічних структур і параметрів черепа за допомогою 3D комп'ютерної томографії.

**Матеріали та методи.** Обстежили 39 пацієнтів віком від 10 до 23 років із зубощелепними аномаліями. Під час дослідження застосовували клінічні та рентгенологічні методи. Рентгенологічне дослідження у 28 осіб включало тільки ортопантомограму та телерентнографію в бічній проекції, 11 пацієнтам виконали 3D КТ черепа.

**Результати.** На підставі дослідження вдалося визначити, що завдяки 3D КТ черепа можна здійснити максимально повну діагностику аномалій щелепно-лицевої ділянки, виявляти тонкі диференційно-діагностичні ознаки патологічних станів, а також дотримуватися принципу спадкоємності фахівців на етапі планування індивідуального комплексного лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями.

**Висновки.** 3D КТ черепа – єдиний метод візуалізації, що дає змогу в одному дослідженні отримати повне зображення щелеп, зубів, СНЩС, додаткових пазух, оцінити стан дихальних шляхів і жуваального апарату загалом, а також виконати цефалометричні вимірювання ТРГ у бічній і прямій проекціях. Цей метод є найінформативнішим, дає змогу здійснити прецизійну діагностику зубощелепних аномалій і визначити оптимальний план лікування.

### Значение 3D КТ черепа в диагностике зубочелюстных аномалий

И. В. Ковач, В. Н. Халецкая, Н. В. Алексеенко, И. Н. Щербина

Знание рентгенодиагностических возможностей и применение принципов минимизации лучевой нагрузки – основы квалифицированной стоматологии. На современном этапе рентгенологические методы занимают ведущее место в комплексе обследования больных при диагностике стоматологических заболеваний.

**Цель работы** – оптимизация диагностики зубочелюстных аномалий путём комплексного изучения анатомических структур и параметров черепа с помощью 3D КТ.

**Материалы и методы.** Обследовали 39 пациентов в возрасте от 10 до 23 лет с зубочелюстными аномалиями. В ходе исследования применяли клинические и рентгенологические методы. Рентгенологическое исследование у 28 человек включало только ортопантомограмму и телерентнографию в боковой проекции, 11 пациентам проведена 3D компьютерная томография черепа.

**Результаты.** В результате исследования установили, что благодаря 3D КТ черепа можно провести максимально полную диагностику аномалий челюстно-лицевой области, обнаружить тонкие дифференциально-диагностические признаки патологических состояний, а также соблюдать принцип преемственности специалистов на этапе планирования индивидуального комплексного лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями.

**Выводы.** 3D КТ черепа – единственный метод визуализации, позволяющий в одном исследовании получить полное изображение челюстей, зубов, ВНЧС, придаточных пазух, оценить состояние дыхательных путей и жевательного аппарата в целом, а также провести цефалометрические измерения ТРГ в боковой и прямой проекции. Этот метод наиболее информативен, обеспечивает возможность провести прецизионную диагностику зубочелюстных аномалий и определить оптимальный план лечения.

**Ключевые слова:**  
3D компьютерная томография, череп, конусно-лучевая компьютерная томография, телерентгенография, ортопантограмма, зубочелюстные аномалии.

At the present stage, radiographic methods occupy a leading place in the complex of patient examination in the diagnosis of dental diseases. Any dental intervention can not be considered adequately planned without detailed radiographic monitoring [2,7].

X-ray examination performs several tasks in dentistry:

1. diagnosis of diseases – identification and visualization of clinically undetectable pathological processes;
2. evaluation of the quality and sufficiency of the medical measures provided;
3. timely identification of possible complications;
4. dynamic evaluation of the radiographic findings [1].

The simplest option is a spot image of a tooth. With this variant, a specialist receives minimal information about the disease. More informative is a dental panoramic radiography. However, both of these variants provide the image exclusively in two planes – 2D. With the development of new technologies, namely, cone beam computerized tomography (CBCT) has revolutionized the dental practice since 1998, as it became possible to construct three-dimensional (3D) images [3]. CBCT allows obtaining a high-quality digital X-ray image of the maxillofacial region, in particular the dentition system in three mutually perpendicular planes (frontal, sagittal and axial). CBCT has a very high reliability and informative value and greatly expands diagnostic capabilities in such fields of medicine as dentistry, otolaryngology and maxillofacial surgery. The specialized software for maxillofacial tomographs has provided clinicians with comprehensive data on such complex anatomical structures as tooth, TMJ syndrome, bones of the facial skull and skull base, thereby reshaping the view of specialists [4].

Until recently, for a number of reasons, CBCT as an examination method has been rarely used in dentistry. To date, this method is in demand in the practice of therapeutic dentistry, endodontics, periodontology, implantology, and dental orthopedics for assessing the status of preserved teeth, periapical tissues, parodontium, which determines the choice of orthopedic measures [5,6,8]. It is of great value in maxillofacial surgery, being used for diagnosing traumatic injuries, inflammatory diseases, cysts, tumors, congenital clefts of the alveolar process, hard and soft palate, as well as in planning various surgical interventions [10,11].

Knowledge of radiological diagnostic capabilities and application of the principles designed to minimize exposure to radiation nowadays are the basics of qualified maxillofacial radiography [12]. However, a complete analysis of the obtained CT data (multiplane reformation, volumetric rendering, arbitrary cross-section) requires skills of doctors to work with computer programs, excellent knowledge of anatomy, the totality of which must be applied in practice [13].

In orthodontics, standard radiographic diagnosis is based on panoramic and telerradiographic (TRG) images.

This is considered sufficient in most clinical cases to obtain accurate information necessary for diagnosis and treatment planning. However, in very complex and combined anomalies, when traditional 2D imaging does not allow accurate assessment of the clinical situation, the use of CBCT is necessary. In such cases, this method is used as an additional to visualize the regions of interest based on volume rendering [15,16].

Scientific and practical studies in orthodontics have determined a number of basic indications for the CBCT implementation:

- defining a biotype of anomaly of development and position of teeth and jaws;
- presence of super-numerary teeth, position of impactions, cases of apical root resorption;
- evaluation of morphological parts of the facial skeleton;
- presence of vestibular cortical plate, evaluation of thickness and state of bone tissue in the area of tooth roots;
- defining the degree of ossification and structure of the palatal suture;
- evaluation of airway patency;
- diagnosis of morphological and functional disorders of the TMJ;
- cephalometric calculation of TRG in the lateral and frontal views;
- choosing place for mini-implants insertion;
- planning of orthognathic interventions;
- archiving of somatic and dental status initially, at all stages and at the end of active orthodontic treatment, in the retention period [9,14,17].

To solve these problems, a doctor needs to use several types of radiographic examination, which will significantly exceed the radiation dose, greatly increasing the costs of the performed diagnostics. Therefore, it is necessary to develop a rational diagnostic algorithm for a complex radiographic examination of patients depending on the nosological form of the disease and the tasks of further medical treatment.

## Aim

The objective of the work is to optimize the diagnosis of maxillofacial anomalies by a comprehensive examination of anatomical structures and parameters of the skull using 3D computed tomography (3D CT).

## Materials and methods

In total, 39 patients aged 10 to 23 with dental maxillofacial anomalies were examined. The study used clinical and radiographic methods. X-ray examination included

**Запорожский медицинский журнал.**  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 250-258



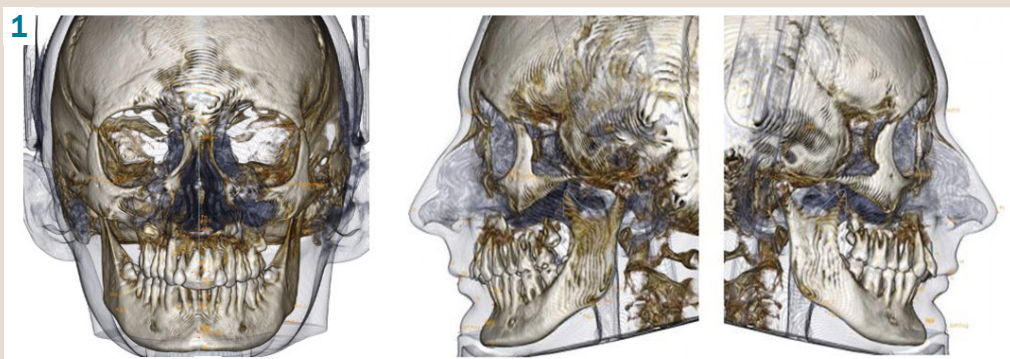


Fig. 1. 3D visualization.

Fig. 2. Panoramic reconstruction of dentition from the 3D CT scan.



only orthopantomogram and lateral telerradiography in 28 patients, 3D CT scanning of the skull was performed in 11 patients.

## Results

We clinically examined 39 patients who sought advice and further orthodontic treatment. Some of them were referred to us by other specialists and already had different types of radiographs.

X-ray examination to diagnose maxillofacial anomalies was performed in 28 patients – an orthopantomogram and TRG. In the course of diagnosis and individual treatment tactics planning, 11 patients required consultations of other specialists, as well as additional methods of examination in the form of CT imaging of maxillary or mandibular separate segments and TMJ.

The results of 3D CT of the skull in 11 patients were comprehensively examined, including OPTG, TRG, CBCT and 3D scan data.

Here are some clinical examples that demonstrate accurate results of dental diseases diagnosis by using 3D CT images of the skull. This paper highlights the most benchmark cases.

### Case report 1

A 23-year-old patient was referred by a physician for consultation and further orthodontic treatment in order to correct the tooth positions in the dentition and occlusion.

In the therapeutic treatment course, spot X-ray images of 1.6.1.2.1.1 teeth were performed, showing a uniform loss of bone tissue. As the obtained diagnostic radiographs did not give adequate information about the condition of bone

tissue in the area of inter alveolar septa of the frontal and lateral teeth, it became necessary to perform CT examination of the maxilla and mandible. For the diagnosis of maxillofacial anomalies, orthopantomogram and TRG (Fig. 2) were taken in the lateral and frontal projections. The patient was referred for a 3D CT of the skull (Fig. 1). Following this examination, the horizontal bone loss was clearly visualized in the area of the 1.2, 1.1, 2.1, 2.2 teeth. In the 3D image of the examined area, bone loss of the maxilla and mandible of more than 2/3 was noted reaching root apices in the region of the 1.5, 1.4, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 and 3.6, 3.5, 4.6 teeth (Fig. 3). Based on a past medical history collected and the clinical examination performed, and mostly, due to the volume tomography, a diagnosis was made: "Severe chronic generalized periodontitis".

To determine the treatment tactics for this patient, it was necessary to identify causes of extensive bone loss in the examined region. Therefore, the patient was advised to additionally consult with a surgeon-periodontist and a general practitioner.

Following a cephalometric analysis (Figs. 5, 6, 7), the patient was diagnosed with deep overbite with retrusion of incisors, enhanced Spee's curve with a high occlusal plane in the molar region. In the distal areas, occlusal disorders were noted; mandibular angle was small, which corresponded to the brachycephalic type of face.

It is known that the loss of vertical height between the alveolar processes often leads to muscular dysfunction due to excessive shortening of the masticatory closing muscles, a functional overload of the supporting apparatus and, as a result, traumatic articulation develops. Occlusal disorders cause impairments in different anatomical structures: teeth,

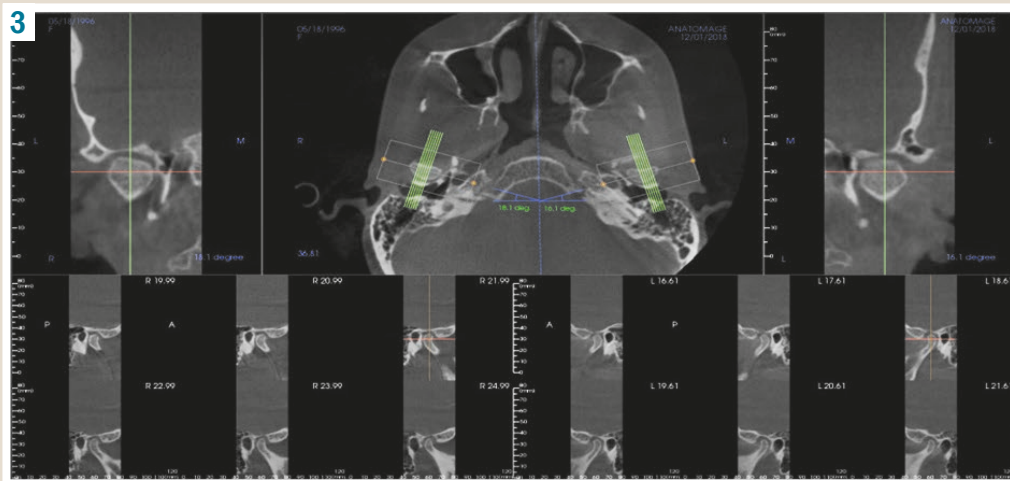
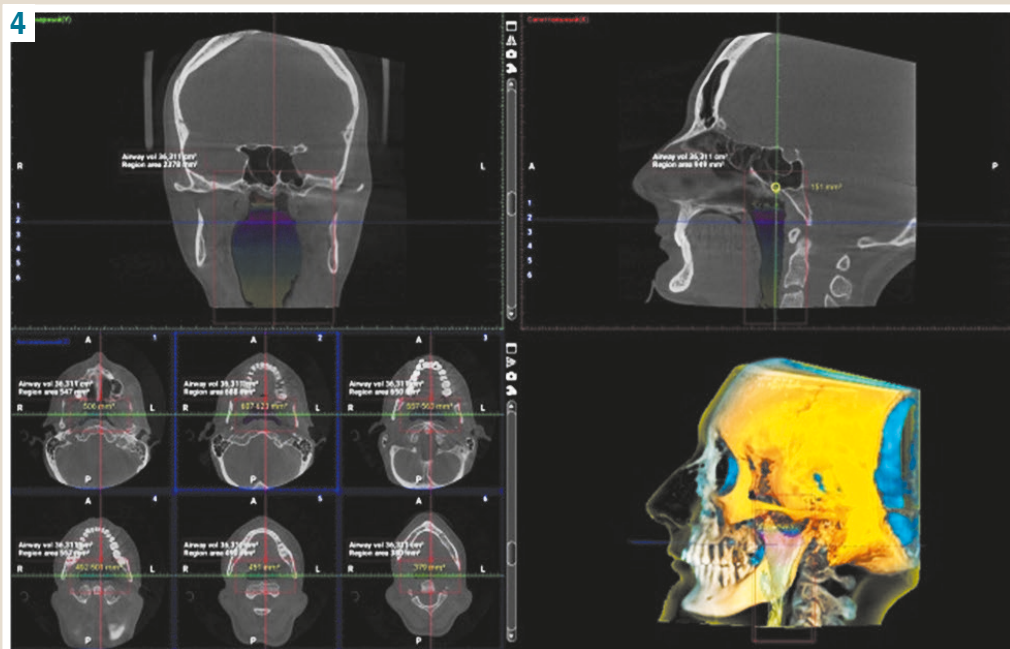


Fig. 3. Analysis of the TMJ.

Fig. 4. Airway assessment.



periodontal tissues, TMJ. The patient was subjected to additional methods of examination: myography, axiography.

#### Case report 2

A 17-year-old patient, sought medical advice for anomaly of occlusion which was characterized by malalignment teeth, right TMJ clicking. While visiting, he presented the orthopantomogram (Fig. 11), which was performed 10 months ago. This X-ray image was not enough to work-up proper diagnostics. Examinations such as TRG in the lateral (Fig. 12) and frontal views (Fig. 13), CT of the TMJ, calculation of the airways volume (Fig. 4, 10) were necessary to evaluate the complete clinical picture of the case, so the patient was recommended to perform 3D CT of the skull (Fig. 8).

The patient had a past medical history of adenotomy at the age of 7 years, snore.

Based on the clinical examinations, it was determined: prevailing oral type of breathing, maximal mouth opening – 40mm, occlusal ratio in the area of the first molars bilaterally corresponded to class II Engle, sagittal fissure – 4mm, deep incisor overbite. Analyzing TRG and CT of the TMJ,

it was determined that the median line of the lower dentition was displaced to the left. The lateral view revealed an insignificant anterior position of the maxilla and distal position of the mandible. The occlusal plane on the side of displacement was lower than that on the opposite side. When the mandible was displaced to the left, the left TMJ was blocked, and the low vertical distance caused condylar displacement backward and laterally (Fig. 9). Evaluation of the airways volume showed their narrowing – 75 mm (Fig. 10). Based on the examination results, it was determined: the third molars in the maxilla and mandible were involved in dental arch crowding; inclination of the crowns medially with pressure on the roots of the second molars.

The patient was also referred for additional examination – myography and axiography.

The CT data were sent to an ENT specialist and a dental surgeon, a joint consultation for further therapeutic measures, their features, advantages and disadvantages of certain methods was held resulting in a treatment tactics development.





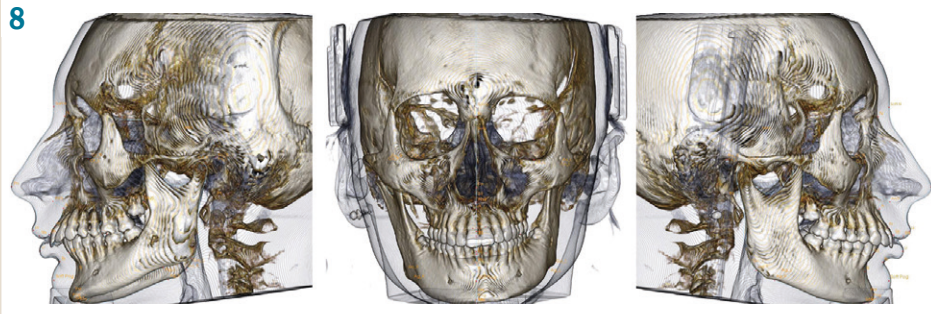


Fig. 8. Volume rendering.

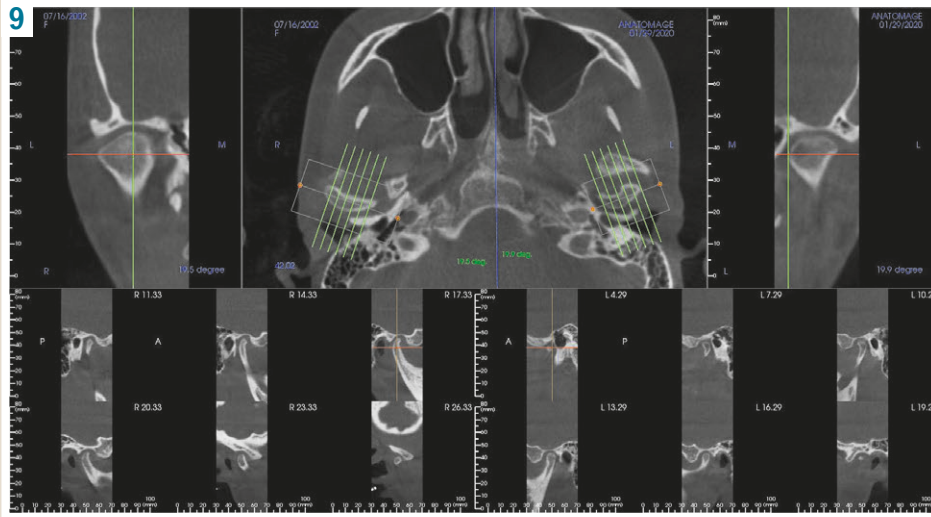


Fig. 9. Analysis of the TMJ.

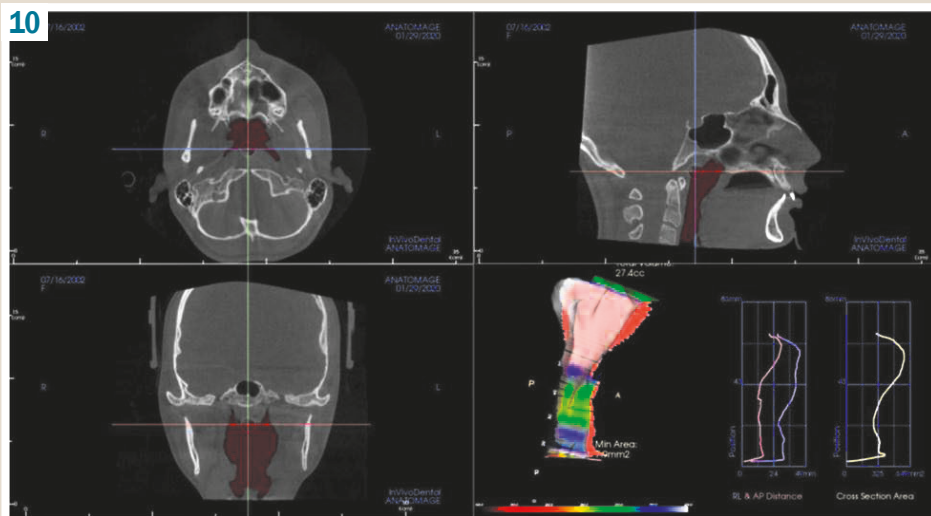


Fig. 10. Evaluation of the airways volume.



Fig. 11. Orthopantomogram.



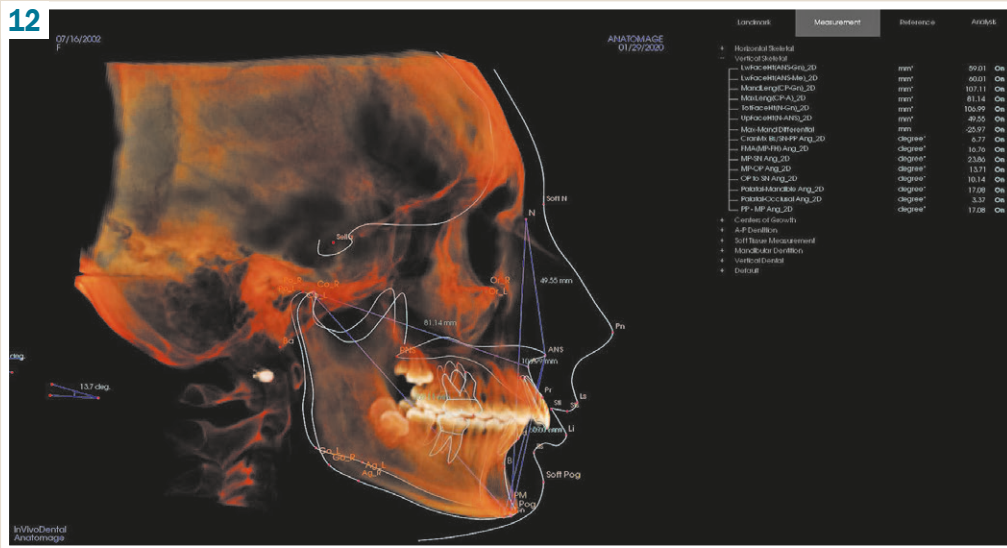


Fig. 12. TRG of the patient in the lateral view.

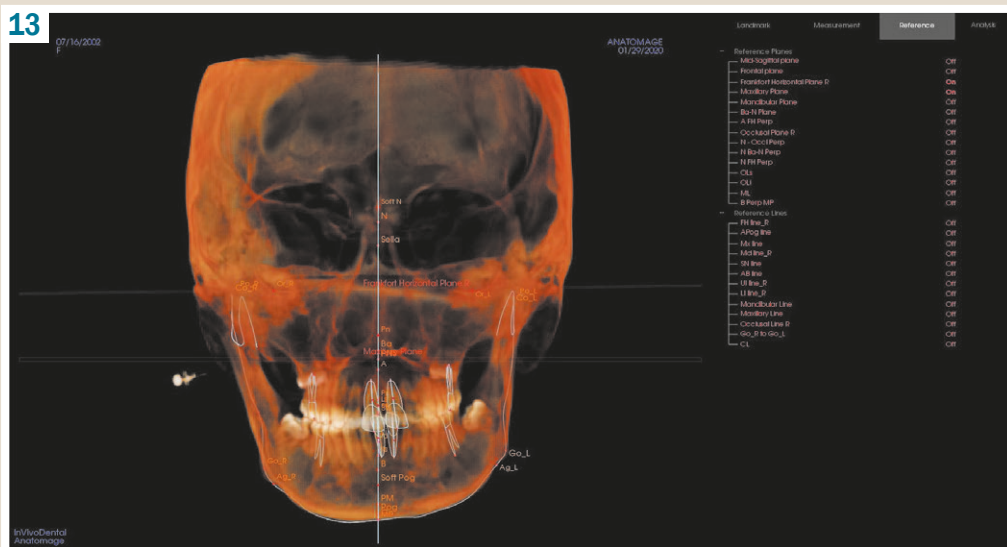


Fig. 13. TRG of the patient in the frontal view.

Thus, the above clinical examples show the diagnostic significance of 3D CT imaging of the skull. In each clinical case, the use of this examination gave significantly more diagnostic information, which definitely influenced the treatment plan. At all stages of planning individual complex treatment for patients with dentofacial deformities, we followed the principle of continuity. This method is highly effective and allows not only orthodontists but also doctors of different specialties to provide the most complete and qualitative assistance at all stages of dental treatment.

### Discussion

If the patient undergoes a CT imaging of the skull, there is no longer any need to perform panoramic tomography and additional intraoral images, since the CT scan array data help to obtain TRG reconstruction, panoramic reconstruction of the dentition and an image of each individual tooth in any appropriate projection.

Due to the information obtained from these examinations, the radiographic nuances of some anatomical

structures, as well as various individual features of the dentition system structure were determined. Destructive and productive processes of the bone tissue as well as the difference in density and configuration pattern in the same pathological processes were studied via 3D imaging. The genuine area of bone damage in periodontal diseases was clarified.

In the process of preparing patients for orthodontic treatment and the joint consultation with physicians, latent tooth decay cavities, additional root canals of the teeth, chronic inflammatory processes located in the palate or in the area of root bifurcation, root cracks and perforations, proximity of the dental roots to the maxillary sinus were revealed. This led to extending the number of indications for tooth extraction and dental re-treatment before orthopedic procedures.

In three clinical cases, together with a dental surgeon, the spatial positioning and shape of impactions, the third molars in different imaging modes, the presence or absence of structure resorption were detected. In extraction or exposure of an impacted tooth crown, a better operative

approach to surgery with minimal trauma and orthodontic treatment with maximum efficiency was developed.

In four clinical cases, various pathological processes in the TMJ were identified (disc displacement, initial stages of arthrosis, ankylosis, abnormal development of articular elements, active remodeling).

At the same time, screening for the presence of concomitant pathology of adjacent areas – ENT-organs and spine was conducted. In assessing airways volume, the causes of their obstruction were revealed. Six patients were diagnosed with ENT pathology (anomalies of the structure, deflection or disruption of the nasal septum integrity, cysts, inflammatory processes in the sinuses, adenoids). Abnormalities revealed at this stage were the basis for an appropriate referral of patients to a specialist consultation.

## Conclusions

1. 3D CT scanning of the skull is the only imaging technique that allows obtaining a complete image of the jaws, teeth, TMJ, sinuses in one single examination, assessing the respiratory tract and chewing apparatus state as a whole, as well as carrying out cephalometric measurements of lateral and frontal TRG according to different authors.

2. This method is the most informative, as it provides the possibility to precisely diagnose dental anomalies and choose an optimal treatment plan. It also provides a multidisciplinary analysis of the entire craniofacial complex in each clinical case.

3. Therefore, computerized tomography of the skull should be a mandatory standard in planning treatment for dentofacial deformities. 3D CT of the skull is the “gold standard” for diagnosis in orthodontics.

**Prospects for further research.** It is advisable to continue the study on the role of 3D CT imaging of the skull in the diagnosis, treatment planning and result assessment.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.09.2020  
Після доопрацювання / Revised: 19.11.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2020

## Information about authors:

Kovach I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-5887-4136](https://orcid.org/0000-0002-5887-4136)

Khaletska V. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-8494-576X](https://orcid.org/0000-0002-8494-576X)

Aleksieienko N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-0093-6744](https://orcid.org/0000-0002-0093-6744)

Shcherbyna I. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-6579-2307](https://orcid.org/0000-0002-6579-2307)

## Відомості про авторів:

Ковач І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Халецька В. М., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Алексєєнко Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Щербина І. М., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Ковач И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

Халецкая В. М., канд. мед. наук, ассистент каф. детской стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

Алексееенко Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. детской стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

Щербина И. М., канд. мед. наук, доцент каф. детской стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Sarment, D. (Ed.). (2016). *Konusno-luchevaya komp'yuternaya tomografiya: prikladnoe ispol'zovanie v stomatologii i smezhnykh oblastiakh meditsiny* [Cone beam computed tomography: practical use in dentistry and related areas of medicine]. TARKOMM. [in Russian].
- [2] Petrovskaya, V. V., & Batova, M. A. (2017). 2. Analiz antropometricheskikh parametrov litsevoogo otdela cherepa po dannym konusno-luchevoi tomografii [Cone-Beam Computed Tomography in Analyzing Anthropometric Measures of Maxillofacial Area (Lecture)]. *Radiologiya – Praktika*, (3), 54-65. [in Russian].
- [3] Petrovskaya, V. V., Potrakhov, N. N., & Vasil'ev, A. Yu. (2019). *Konusno-luchevaya komp'yuternaya tomografiya v analize endodonticheskogo lecheniya zubov (v eksperimente)* [Cone Beam Computed Tomography in the Analysis of Endodontic Treatment of Teeth (in an Experiment)]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 100(2), 89-94. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-2-89-94> [in Russian].
- [4] Averyanov, S. V., Avraamova, O. G., Akateva, G. G., Alpatova, V. G., Anokhina, A. V., Belyaev, V. V., Bimbass, E. S., Vasiliev, A. Yu., Vassmanova, E. V., Gavrilova, O. A., Drobotko, L. N., Elizarova, V. M., Zakirov, T. V., Zoryan, E. V., Zueva, T. E., Ivanova, G. G., Kiseleva, E. G., Klyueva, L. P., Kovalchuk, M. A., ... Yanovskaya, M. L. (2017). *Detskaya terapevticheskaya stomatologiya* [Pediatric therapeutic dentistry] (2nd ed.). GEOTAR-Media. [in Russian].
- [5] Nazarian, R., Fomenko, Y., Shcheblykin, N., Kolesova, T., Golik, N., & Suhostavets, E. (2015). *Primenenie komp'yuternoi tomografii v terapevticheskoi stomatologii* [The use of computed tomography in restorative dentistry]. *Sovremennaya stomatologiya*, (4), 24-26. [in Russian].
- [6] Ma, R. H., Ge, Z. P., & Li, G. (2016). Detection accuracy of root fractures in cone-beam computed tomography images: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 49(7), 646-654. <https://doi.org/10.1111/iej.12490>
- [7] Takeshita, W. M., Chicarella, M., & Iwaki, L. C. (2015). Comparison of diagnostic accuracy of root perforation, external resorption and fractures using cone-beam computed tomography, panoramic radiography and conventional & digital periapical radiography. *Indian Journal of Dental Research*, 26(6), 619-626. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.176927>
- [8] Leonardi Dutra, K., Haas, L., Porporatti, A. L., Flores-Mir, C., Nascimento Santos, J., Mezzomo, L. A., Corrêa, M., & De Luca Canto, G. (2016). Diagnostic Accuracy of Cone-beam Computed Tomography and Conventional Radiography on Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 42(3), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.12.015>
- [9] Serova, N. S. (2015). *Luchevaya diagnostika v stomatologicheskoi implantologii* [Diagnostic radiology in dental implantology]. GEOTAR-Media. [in Russian].
- [10] Blinov, V. S., Kartashov, M. V., Zholudev, S. E., & Zornikova, O. S. (2016). *Otsenka vozmozhnostei konusno-luchevoi komp'yuternoi tomografii i panoramnoi tomografii zubnykh ryadov v diagnostike giperplotnykh obrazovaniy chelyustno-litsevoi oblasti* [Estimation of possibilities of the cone-beam computed tomography and panoramic tomography in diagnostics of radiopaque lesions in the maxillo-facial region]. *Problemy stomatologii*, 12(2), 70-78. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-2-70-78> [in Russian].
- [11] Selina, O. B., Nekrylov, D. V., Shalaev, O. Yu., Solov'eva, A. L., Mashkova, N. G., & Shvyreva, S. A. (2016). *Sravnitel'nyi analiz dannykh traditsionnoi rentgenografii i dental'noi konusno-luchevoi komp'yuter-*

- noi tomografii pri diagnostike khronicheskogo granuliruyushchego periodontita [Comparative analysis of traditional dental radiography and cone beam computed tomography in the diagnosis of chronic granulating periodontitis]. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal, 20(4), 201-205. <https://doi.org/10.18821/1728-2802> [in Russian].
- [12] Savrasova, N. A., Melnichenko, Y. M., Beletskaja, L. Y., & Tarasevich, O. M. (2016). Kontrol' luchevoi nagruzki pri konusno-luchevoi komp'yuterno tomografii [Control of radiation exposure of cone-beam computed tomography]. *Sovremennaya stomatologiya*, (2), 19-26. [in Russian].
- [13] Vansvanov, M. M., Talimov, K. K., Il'yasov, A. M., Konkachev, E. A., & Ilyasova, A. M. (2015). Komp'yuterno-tomograficheskaya diagnostika patologii chelyustno-litsevoi oblasti [Computed tomographic diagnosis of pathology of the maxillofacial region]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*, (1), 85-89. [in Russian].
- [14] Madsen, M. J., McDaniel, C. A., & Haug, R. H. (2008). A Biomechanical Evaluation of Plating Techniques Used for Reconstructing Mandibular Symphysis/Parasymphysis Fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(10), 2012-2019. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.013>
- [15] Popov, N. V., Ishchenko, E. A., Novikova, E. V., & Limanova, L. V. (2019). Tsifrovye dannye komp'yuterno tomografii kak fundament razvitiya tsifrovyykh metodov rekonstruktsii kostnoi tkani cheloveka [Digital data of computer tomography as a basis for the development of digital methods of reconstruction of human bone tissue]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*, (3), 208-211. [in Russian].
- [16] Slabkovskaya, A. B., Kopetskiy, I. S., & Meskhiya, N. G. (2017). Luchevaya diagnostika zubocheyustnykh anomalii. Sovremennoe sostoyanie voprosa [Radiation diagnostics of dentoalveolar abnormalities. The current issue]. *Zhurnal nauchnykh statei zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(10), 149-153. [in Russian].
- [17] Rossini, G., Cavallini, C., Cassetta, M., & Barbato, E. (2011). 3D cephalometric analysis obtained from computed tomography. Review of the literature. *Annali di Stomatologia*, 2(3-4), 31-39.



# The impact of mobilization protocols on the length of postoperative hospitalization among cardiac surgery patients

V. V. Vitomskiy  \*1,2,A-E, O. B. Lazarieva  1,A,D,E, E. Yu. Doroshenko  3,A,D,E,F,  
M. V. Vitomska  1,A,C,D,E, T. M. Kovalenko  1,D,E, A. M. Hertsyk  4,D,E,F, S. V. Gavreliuk  1,D,E

<sup>1</sup>National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine, <sup>2</sup>GI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv, Ukraine, <sup>3</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>4</sup>Ukrainian Catholic University, Lviv, 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

**The aim.** To determine the impact of implementing the extra early mobilization protocol (EEM) on the length of intensive care unit (LICU) stay and postoperative unit (LPOU) stay and to assess the role of age, heart contractility, functional class and surgical outcomes.

**Materials and methods.** Participants – adult patients of 2018–2019 with less than 24-hour artificial lung ventilation (ALV). The first group were treated according to the early mobilization protocol (EM, patients of 2018); the second group were treated according to the EEM protocol (patients of 2019). Design: a retrospective analysis. Settings: cardiosurgical unit. Interventions: the major difference is that the resources of patient mobilization team have expanded since 2019, namely it included a physical therapist, which made it possible to modify the EM protocol (standing on the 2 postoperative day (POD), activation with the help of medical staff, respiratory exercise) to the EEM protocol (standing on the 1 POD following consultation with an anesthesiologist, exercises with a physical therapist, respiratory exercise). The main outcomes: LICU, LPOU and total postoperative hospitalization (LTPO) (number of nights).

**Results.** There were no differences between the EEM and EM groups in LICU (3 (2; 4) vs. 2 (2; 4);  $P = 0.182$ ), LPOU (7 (6; 10) vs. 8 (6; 10);  $P = 0.118$ ), LTPO (10 (8; 13) vs. 10 (9; 13);  $P = 0.308$ ). Correlation analysis revealed absence, weak and very weak relations between the LICU, LPOU, LTPO indicators and other criteria, including age, ejection fraction, ALV.

**Conclusions.** The effectiveness of the EEM protocol seems doubtful to reduce LICU, LPOU, and LTPO as compared to the EM protocol. The obtained results also raise the importance of physical therapist time management.

## Key words:

exercise therapy, mobilization, cardiac surgery.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (2), 259-265

\*E-mail:  
vitomskiyvova@gmail.com

## Вплив протоколів мобілізації на тривалість післяопераційної госпіталізації кардіохірургічних пацієнтів

В. В. Вітомський, О. Б. Лазарева, Е. Ю. Дорошенко, М. В. Вітомська, Т. М. Коваленко, А. М. Герцик, С. В. Гаврелюк

**Мета роботи** – оцінити вплив запровадження протоколу екстраординарної мобілізації на тривалість перебування у відділенні реанімації (ТПВР) та в післяопераційному відділенні (ТППВ) порівняно зі стандартним протоколом ранньої мобілізації, а також визначити роль віку, скоротливості серця, функціонального класу та показників хірургічного втручання.

**Матеріали та методи.** Учасники дослідження – пацієнти 2018–2019 рр. із тривалістю штучної вентиляції легень менше ніж 24 години. Дизайн – ретроспективний аналіз. Пацієнтів поділили на дві групи: протоколи «ранньої мобілізації» (РМ, пацієнти 2018 р.,  $n = 385$ ) та «екстраординарної мобілізації» (ЕРМ, пацієнти 2019 р.,  $n = 399$ ). Умови – кардіохірургічний стаціонар. Втручання: головна відмінність полягає в тому, що ресурси команди з мобілізації пацієнтів збільшилися з 2019 р., оскільки до неї включений фізичний терапевт, що дало змогу змінити протокол РМ (стояння у 2 післяопераційний день (ПОД), активація за допомогою медичного персоналу, дихальні вправи) на протокол ЕРМ (стояння в 1 ПОД за погодженням з анестезіологом, терапевтичні вправи з фізичним терапевтом, дихальні вправи). Основні результати: ТПВР, ТППВ і тривалість загальної післяопераційної госпіталізації (ТЗПГ) (кількість ночей).

**Результати.** Не встановили відмінностей між ЕРМ і РМ за ТПВР (3 (2; 4) проти 2 (2; 4);  $p = 0,182$ ), ТППВ (7 (6; 10) проти 8 (6; 10);  $p = 0,118$ ), ТЗПГ (10 (8; 13) проти 10 (9; 13);  $p = 0,308$ ). Кореляційний аналіз показав відсутність, тільки слабкі та дуже слабкі зв'язки між показниками тривалості госпіталізації та іншими критеріями: віком, балом за Euroscore II, фракцією викиду, тривалістю штучної вентиляції легень.

**Висновки.** Ефективність протоколу ЕРМ сумнівна для зменшення ТПВР, ТППВ і ТЗПГ порівняно з РМ. Результати дослідження актуалізують питання раціонального використання часу фізичного терапевта.

## Ключові слова:

фізична терапія, терапевтичні вправи, мобілізація, серцева хірургія.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 259-265

## Влияние протоколов мобилизации на продолжительность послеоперационной госпитализации кардиохирургических пациентов

В. В. Витомский, Е. Б. Лазарева, Э. Ю. Дорошенко, М. В. Витомская, Т. М. Коваленко, А. М. Герцик, С. В. Гаврелюк

**Цель работы** – оценить влияние введения протокола экстраординарной мобилизации на длительность пребывания в отделении реанимации (ДПОР) и в послеоперационном отделении (ДППО) по сравнению со стандартным протоколом

## Ключевые слова:

физическая терапия, терапевтические упражнения, мобилизация, сердечная хирургия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 259-265

ранней мобилизации, а также установить роль возраста, сократимости сердца, функционального класса, показателей хирургического вмешательства.

**Материалы и методы.** Участники исследования – пациенты 2018–2019 гг. с длительностью искусственной вентиляции легких менее чем 24 часа. Дизайн – ретроспективный анализ. Пациентов поделили на две группы: протоколы «ранней мобилизации» (РМ, пациенты 2018 г.,  $n = 385$ ) и «экстраранней мобилизации» (ЭРМ, пациенты 2019 г.,  $n = 399$ ). Условия – кардиохирургический стационар. Вмешательство: главное отличие заключается в том, что ресурсы команды по мобилизации пациентов увеличились с 2019 г., а именно к ней подключен физический терапевт, что позволило изменить протокол РМ (стояние во 2 послеоперационный день (ПОД), активация с помощью медицинского персонала, дыхательные упражнения) на протокол ЭРМ (стояние в 1 ПОД по согласованию с анестезиологом, терапевтические упражнения с физическим терапевтом, дыхательные упражнения). Основные результаты: ДПОР, ДППО и продолжительность общей послеоперационной госпитализации (ДОПГ) (количество ночей).

**Результаты.** Не установили различий между ЭРМ и РМ по ДПОР (3 (2; 4) против 2 (2; 4),  $p = 0,182$ ), ДППО (7 (6; 10) против 8 (6; 10);  $p = 0,118$ ), ДОПГ (10 (8, 13) против 10 (9; 13);  $p = 0,308$ ). Корреляционный анализ показал отсутствие, только слабые и очень слабые связи между показателями продолжительности госпитализации и другими критериями: возрастом, баллом по Euroscore II, фракцией выброса, продолжительностью искусственной вентиляции легких.

**Выводы.** Эффективность протокола ЭРМ представляется сомнительной для уменьшения ДПОР, ДППО и ДОПГ по сравнению с РМ. Результаты исследования актуализируют вопрос рационального использования времени физического терапевта.

One of the major factors of iatrogenic harm in patients is hospital-induced immobility, the so-called “pajama paralysis” [1]. Specifics and benefits of mobilizing critically ill patients of intensive care unit (ICU) and surgical patients are important physical therapy issues. A great deal of research focuses on the study of an early mobilization impact on ICU patients, including critically ill patients being the most studied population in this regard [2–4]. The barriers to mobilizing critically ill patients include cultural competence in ICU staff and a lack of resources [5].

However, a specialized mobilization team headed by a physical therapist (PT) may be a good option to take the hurdle [5,6]. Safety and effectiveness of ICU early mobilization have been proved and strategies to eliminate barriers have been studied in detail [7,8]. At the same time, the efficacy and feasibility of early mobilization have been criticized [9].

Historically, cardiac surgery (CS) patients were on bed rest for several postoperative days (POD) in the ICU to prevent complications and promote recovery. Over time, the benefits of early mobilization were acknowledged [10]. CS patients have been found to have a high risk for immobility-related complications [11–13]. CS patient mobilizing practice includes exercises to increase a range of motion, dangling at the bedside and transition to a chair on the operation day, if a patient is able. The first POD entails transferring from the bed to the chair 2–3 times and walking in a room, if possible [10].

Early mobilization is a key part of the post-operative physical therapy performed in the ICU for CS patients [14–16], although the issue of its desirable amount has not yet been resolved.

The obstacles to its implementation require increase in time spent with a patient and a decrease in patient/physical therapist ratio.

## Aim

To determine the impact of implementing the extra early mobilization protocol (EEM) on the length of ICU (LICU) stay and postoperative unit (LPOU) stay and to assess the role of age, heart contractility, functional class and surgical outcomes.

## Materials and methods

*Design:* retrospective analysis of electronic medical records.

*Setting:* cardiosurgical unit.

*Participants:* adult patients who underwent CS in the Department of Congenital and Acquired Heart Defects (Department for Adults) during the period from 2018–2019. The analysis of 784 patients included their age, sex, body weight and length, body surface area (BSA), Euroscore II, cardiac ultrasound findings (ejection fraction, pulmonary hypertension), angina pectoris (functional class, unstable or painless type), comorbidities (arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic rheumatic heart disease), heart failure stage, NYHA functional class, cardiac surgery volume and duration, anesthesia, artificial lung ventilation (ALV), cardiopulmonary bypass, aortic compression duration and postoperative arrhythmia. The data of patients with ALV duration of less than 24 hours were analyzed.

The following indicators were studied: the length of ICU stay (LICU, number of nights), postoperative unit stay (LPOU, number of nights) and total postoperative hospital stay (LTPO, number of nights).

*Organization of the study.* The patients were divided into two groups: patients of the first group were treated according to the early mobilization protocol (EM, patients of 2018), whereas patients of the second group were treated according to the EEM protocol (patients of 2019). The major difference between the groups was the patient mobilization team extension in 2019 including PT, who enabled implementing the EEM protocol.

*Interventions.* Nurses and cardiologists put the EM protocol into practice through their assistance in mobilization and stimulation of patients' motor activity. The EM patient practice included: 1 – sitting on the bed during ICU stay (1 POD); 2 – upright standing, walking on the spot, walking across a ward in the postoperative unit (usually on the 2 POD if no restrictions existed opposing this); 3 – walking in the hospital corridor (usually on the 3 POD). If a patient was not transferred to the ward in the postoperative unit on the 2 POD, sitting time on the bed was increased, whereas upright standing was not performed in the ICU.

The EEM patient practice included: 1 – sitting at the side of bed (legs dangling), upright standing on the 1 POD (getting up with assistance and under the PT control, using a rolling walker; as agreed by an anaesthesiologist) and walking on the spot, if feasible; 2 – walking on the spot, walking across a ward in the postoperative unit (usually on the 2 POD unless contraindicated); 3 – walking in the hospital corridor on the 2–3 PODs, doing therapeutic exercises with the PT. If the patient was not transferred to the ward in the postoperative unit on the 2 POD, the length of sitting on the bed, standing and walking on the spot was increased, whereas walking in the hospital corridor was not performed at all. Sessions (about 20 minutes each) with the PT were conducted 2 times a day on the 1–3 PODs, 1 time on the 4–6 PODs. When found appropriate (patient's condition, the need to motivate), the PT could increase the number and length of the sessions. PTs implemented the EEM protocol during the working week, and nurses performed patient mobilization according to the EM protocol on weekends. Before the surgery, the patients were briefly consulted by the PT on the aims and content of the physical therapy and activation algorithm after the surgery.

Physical therapy of both groups included breathing exercises, tapping massage techniques to stimulate mucous clearance and promote motor activity.

**Statistical analysis.** The materials of the study were processed in a program of statistical analysis IBM SPSS 21. Mathematical processing of the numerical data was fulfilled with the help of variation statistics. The data were assessed for normal distribution using the Shapiro–Wilk (*W*). But the data mostly did not fit normal distribution. Therefore, nonparametric statistics was used. Wherever the quantitative indicators were not normal, we presented median (*Me*) and upper/lower quartiles (25 %; 75 %). Mann–Whitney *U* tests were used to assess significance of differences. The following criteria were also used: Phi and Cramer's (*V*), Spearman's rank correlation coefficients.

## Results

The vast majority of indicators were initially tested and found to be non-normally distributed; only BSA indicator was normally distributed in both groups. Body weight and length indicators had the normal distribution only in one of the groups – in the EM (*n* = 385) and the EEM (*n* = 399), respectively. Age and anthropometric indicators did not differ between groups (*Table 1*). Male-to-female ratio was 63.2 %/36.8 % in the EM group and 71.4 %/28.6 % in the EEM group, which influenced the statistical difference between the samples. The groups also were statistically different in the Euroscore II indicators. However, the differences revealed could not be considered critical taking into account *Me* (25 %; 75 %) indicator of the Euroscore II and the absence of *Me* indicator crossing at a 5 point level in both groups (*Table 1*).

Other specificities of a past medical history and comorbidity were the same for both groups (*Table 2*).

The frequency of arrhythmias recorded in the database was statistically identical in the EEM and EM groups – 8.02 % and 5.71 % (*P* = 0.199), respectively. Cardioversion was performed in 1.75 % and 0.78 % of the patients, respectively (*P* = 0.222). When comparing the EEM and

**Table 1.** The comparison of main preoperative characteristics and time indicators of surgical interventions according to the *U*-test, *Me* (25 %; 75 %) of the samples

Indicators	EEM ( <i>n</i> = 399)	EM ( <i>n</i> = 385)	<i>P</i>
Age, years	65 (58; 72)	64 (57; 71)	0.315
Sex (1 – M, 2 – F)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0.014
Body weight, kg	80 (70; 92)	82 (72; 94)	0.091
Body length, cm	169 (161; 175)	170 (163; 176)	0.060
BSA, kg/m <sup>2</sup>	1.95 (1.80; 2.11)	1.99 (1.83; 2.14)	0.092
Euroscore II, score	2.31 (1.29; 5.27)	2.00 (1.02; 3.85)	0.002
EF, %	55 (45; 60)	55 (47; 60)	0.154
AH, degree	2 (2; 3)	2 (1; 3)	0.085
NYHA, functional class	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0.700
ALV duration, hour	9 (6; 13)	8 (6; 12)	0.066
Operative duration, min.	345 (300; 410)	350 (300; 400)	0.823
Duration of anaesthesia, min.	420 (360; 490)	420 (360; 480)	0.645
CPB duration, min.	173 (138; 208)	167 (134; 205.5)	0.197
Ao compression duration, min.	117 (89.75; 145)	109.5 (87; 143.75)	0.111

**EF:** ejection fraction; **AH:** arterial hypertension; **ALV:** artificial lung ventilation; **CPB:** cardiopulmonary bypass; **Ao:** aortic.

**Table 2.** The comparison of the main sample characteristics at hospitalization according to the Phi and Cramer's (*V*), %

Indicators	EEM ( <i>n</i> = 399)	EM ( <i>n</i> = 385)	<i>P</i>
PH mild / mod. / sev. degree	13.0/20.3/14.8	14.8/14.3/13.8	0.097
APFC 1/2/3/4/ unstable/painless	0.3/17.5/24.6/3.5/1.8/0.5	0.3/14.8/29.6/1.8/1.8/0	0.342
MI	3	1.8	0.279
PICS / CS	22.3/1	22.1/1	0.996
AH degree I/2/3	6.0/41.4/34.8	4.2/42.3/30.1	0.128
HF, degree I/IIa/IIb/III	33.6/58.9/5.5/0.3	39/56.9/2.1/0.3	0.101
NYHA, I/II/III/IV functional class	10.3/41.1/41.9/2.3	11.2/35.6/43.1/2.3	0.265
Type 1 diabetes mellitus / 2 / impaired glucose tolerance	0.5/17.3/1.3	0/18.2/0	0.077
COPD/CRHD	3.5/7.3	4.4/5.7	0.515/0.378
Hydrothorax, left side/right/both	0.3/2.6/6.3	0.3/2.1/3.9	0.43

**mod.:** moderate; **sev.:** severe; **MV:** mitral valve; **AV:** aortic valve; **TV:** tricuspid valve; **PH:** pulmonary hypertension; **APFC:** angina pectoris, functional class; **MI:** myocardial infarction; **PICS:** postinfarction cardiosclerosis; **CS:** cardiosclerosis; **AH:** arterial hypertension; **HF:** heart failure; **COPD:** chronic obstructive pulmonary disease; **CRHD:** chronic rheumatic heart disease.

EM groups, no differences were revealed in LICU (3 (2; 4) vs. 2(2; 4); *P* = 0,182), LPOU (7 (6; 10) vs. 8 (6; 10); *P* = 0.118), LTPO (10 (8; 13) vs. 10 (9; 13); *P* = 0.308).

Besides, a correlation analysis revealed absence, low and very low relations between LICU, LPOU, LTPO indicators and criteria that distinguished between the groups of 2019 and 2018. Given that the correlations were similar in the EEM and EM groups, *Table 3* demonstrates relations in the total patient sample (*n* = 784). Patient sex had no correlations with LICU, LPOU, or LTPO. Thus, the revealed differences between the EEM and EM groups were not meaningful when comparing LICU, LPOU, and LTPO values in the samples. It should be noted that LICU and LPOU correlation was very weak and inverse (which was seemingly surprising excepting the factors requiring hospital but not ICU stay). LICU did not prolong LPOU in the total sample of CS patients, provided that ALV duration was less than 24 hours.

Taking into account a 5-day working week of PTs, in order to obtain more accurate results, the analysis excluded 2019 patients operated on Friday (or on the day before public holidays) because the PTs could not perform their standing upright on the 1 POD. However, this fact did not result in differences between the EEM (*n* = 329) and EM

**Table 3.** Main results of the correlation analysis

Indicators	LICU, nights	LPOU, nights	LTPO, nights	Age, years	Euroscore II, score	EF, %	PH, intensity	APFC	NYHA	ALV duration, hours
LICU, nights	1	-0.08*	0.24**	0.12**	0.25**	-0.15**	0.11**	0.04	0.12**	0.16**
LPOU, nights	-0.08*	1	0.92**	0.10**	0.20**	-0.06	0.14**	-0.05	0.09*	0.14**
LTPO, nights	0.24**	0.92**	1	0.14**	0.29**	-0.12**	0.20**	-0.04	0.14**	0.19**
Age, years	0.12**	0.10**	0.14**	1	0.48**	-0.14**	0.07	0.19**	0.25**	0.14**
Euroscore II, score	0.25**	0.20**	0.29**	0.48**	1	-0.38**	0.40**	0.00	0.46**	0.25**
EF, %	-0.15**	-0.06	-0.12**	-0.14**	-0.38**	1	-0.12**	-0.13**	-0.26**	-0.11**
PH, degree	0.11**	0.14**	0.20**	0.07	0.40**	-0.12**	1	-0.32**	0.28**	0.03
APFC	0.04	-0.05	-0.04	0.19**	0.00	-0.13**	-0.32**	1	0.04	0.03
NYHA	0.12**	0.09*	0.14**	0.25**	0.46**	-0.26**	0.28**	0.04	1	0.14**

\*: statistically significant difference,  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ ; **LICU**: length of ICU stay; **LPOU**: length of postoperative unit stay; **LTPO**: length of total postoperative hospital stay; **EF**: ejection fraction; **PH**: pulmonary hypertension; **APFC**: angina pectoris, functional class; **ALV**: artificial lung ventilation.

**Table 4.** The comparison of the main preoperative characteristics and operative time among the CABG patients according to the U-test, Me (25 %; 75 %) indicators

Indicators	EEM-CABG (n = 120)	EM-CABG (n = 155)	P
Age, years	65 (59; 71)	66 (60; 72)	0.523
Sex (1 – M, 2 – F)	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0.145
Body weight, kg	82 (73; 93)	86 (75; 95)	0.157
Body length, sm	168 (161; 174)	170 (165; 175)	0.138
BSA, kg/m <sup>2</sup>	1.97 (1.84; 2.12)	2.03 (1.88; 2.16)	0.165
Euroscore II, score	1.51 (0.99; 2.46)	1.54 (0.91; 2.97)	0.957
EF, %	55 (47; 58.75)	55 (50; 59)	0.379
AH, degree	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0.406
NYHA, functional class	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0.356
ALV duration, hour	7 (6; 10)	7 (6; 11)	0.884
Operative duration, min.	340 (300; 390)	360 (300; 400)	0.164
Duration of anaesthesia, min.	420 (360; 460)	435 (367.5; 490)	0.080
CPB duration, min.	145 (125; 169)	147.5 (123; 173)	0.569
Ao compression duration, min.	95 (74; 112)	93 (75.5; 110.5)	0.922

**CABG**: coronary artery bypass graft; **EF**: ejection fraction; **AH**: arterial hypertension; **ALV**: artificial lung ventilation; **CPB**: cardiopulmonary bypass; **Ao**: aortic.

(n = 385) samples: LICU (2 (2; 4) nights vs. 2 (2; 4) nights;  $P = 0.987$ ), LPOU (7 (6; 10) vs. 8 (6; 10);  $P = 0.183$ ), LTPO (10 (8; 13) vs. 10 (9; 13);  $P = 0.311$ ).

At the same time, the analysis revealed no differences between the EEM and EM groups in LICU, LPOU, and LTPO when age limits were set for the analysis (over 50, 60, 65, 70 years). This showed that the EEM and EM protocols had equal influence on these indicators regardless of the age. This corresponded to very weak correlations between the age and LICU, LPOU, LTPO (Table 3).

Following the previous exclusion criterion for 2019 patients and considering that the vast majority of patients stayed in the ICU for two nights (the EEM 57.1 % with n = 329; the EM 52.5 % with n = 385), we assessed the impact of the EEM applying on LPOU and LTPO among patients who spent only two nights in the ICU. Such an exclusion revealed significant differences between the EEM (n = 188) and EM (n = 202) samples: LPOU (7 (6; 10) vs. 8 (7; 10);  $P = 0.031$ ), LTPO (9 (8; 12) vs. 10 (9; 12);  $P = 0.031$ ). Therefore, we concluded that the EEM protocol had reduced LPOU and, accordingly, LTPO for the patients with ALV of less than 24 hours and a two-night ICU stay after the surgery.

Since patients with coronary artery bypass graft (CABG) alone comprised the majority in the groups, we undertook such analysis algorithm among CABG patients (EEM-CABG and EM-CABG). These samples had the same male-to-

female ratio, Euroscore II (Table 4), and other indicators studied in the general groups (Table 2). A comparison between EEM-CABG (n = 120) and EM-CABG (n = 155) groups revealed no differences in LICU (2 (2; 3) vs. 2 (2; 3);  $P = 0.780$ ), LPOU (7 (5; 8.75) vs. 7 (6; 9);  $P = 0.119$ ), LTPO (9 (8; 11) vs. 10 (8; 12);  $P = 0.147$ ).

The analysis excluded the EEM patients who were operated on Friday (or on the day before public holidays) in the same way as the analysis algorithm for the general groups. However, this did not find differences between the EEM (n = 101) and EM (n = 55) patients. The next step (including patients with 2 night-LICU) did not result in the EEM (n = 66) superiority over the EM (n = 81) patients: LPOU (7 (6; 9) vs. 7.0 (6.5; 10.0);  $P = 0.102$ ), LTPO (9 (8; 11) vs. 9.0 (8.5; 12.0);  $P = 0.102$ ). Considering the last results obtained and the previous the EEM superiority (Friday excluding and 2 night-LICU filters – n = 188) over the EEM (LICU = 2 filter – n = 202), we came to the conclusion that there was a group or groups of patients (with 2 night-LICU filter), in whom the EEM protocol reduced LPOU (and LTPO as a result), but these groups did not include patients with CABG alone.

This warrants a more detailed identification of patient groups where the EEM protocol reduced LPOU and indirectly LTPO. Accordingly, the analysis included other patients (the EEM group with Friday excluding and 2 night-LICU filters; the EEM group with 2 night-LICU filter) grouped by the type of CS interventions (distinct or combined) to identify the EEM patients benefits. However, the analysis did not identify such groups of patients.

Thus, we can summarize that the comparison between the EEM and EM patients using exclusion factors (Friday excluding and 2 night-LICU filters for the EEM patients (n = 188); 2 night-LICU filter (n = 202) for the EM patients) revealed the statistically significant positive impact of the EEM protocol primarily on LPOU and indirectly on LTPO. However, this difference lost its significance when these groups were divided by the type of CS interventions due to the decrease in the number of patients in the groups and the increase in the difference threshold, which was necessary to detect the statistical difference.

## Discussion

The PT's role is evidently important in improving the post-operative management of recovery processes in patients and their faster mobilization based on the EEM protocol.



However, the effectiveness of the EEM protocol seems doubtful in terms of reducing LICU, LPOU, and LTPO as compared to the standardized EM protocol.

The results obtained actualize the issue of rational using PT time, since the assistance of a patient in standing upright requires a considerable amount of time in addition to overcoming and taking into account many barriers – wires, catheters, drainages.

The analysis confirmed the EEM protocol security. It did not reveal any critical cases leading to falls and traumas or necessity of additional surgery, which proved consistent cooperation of PTs and anesthesiologists in addressing the possibility of patient standing upright in the ICU. This confirmed safety and feasibility of early mobilization of critical and elderly patients in the ICU [7,17–19].

At the same time, results revealed very weak correlations between age and LICU, LPOU and LTPO indicators (Table 3) and no differences between the EEM and EM groups in LICU, LPOU, and LTPO indicators when setting the age limits for the analysis (over 50, 60, 65, 70 years), which proved the EEM protocol sufficiency regardless of patient's age.

Similar to this study, the work of S. Floyd et al. [11] aimed to determine the impact of progressive mobility protocol in cardiovascular ICU, particularly on LICU, LTPO. The researchers did not mention the difference, but for some reason emphasized clinical significance and cost savings of the implemented progressive mobility. At the same time, the analysis of this work showed large LICU and LTPO ranges with small samples, which suggests incorrect criteria of patient selection.

Interestingly, Dubb et al. [7] share our opinion that additional specialists including one PT were involved to implement the EM protocol and overcome barriers. This confirms the relevance of PTs involvement in the ICU. At the same time, PTs mobilized critically ill patients to higher levels compared with nurses [3].

Systematic review of P. M. R. Santos et al. [20] provided evidence of early mobilization impact after CS interventions to prevent postoperative complications and reduce LTPO. The authors [20] identified a variety of methods used for mobilization, as well as the periods considered as early. At the same time, P. M. R. Santos noted that mobilization groups had better results than non-intervention groups and, as a rule, these advantages did not differ among intervention groups (no superiority of the EEM group over the EM group was revealed in this study as well). The researchers failed to perform meta-analysis due to variability of interventions suggested as early mobilization.

In this respect, the conclusion of T. Castelino et al. [21] should be also mentioned: "Few comparative studies have evaluated the impact of early mobilization protocols on outcomes after abdominal and thoracic surgery. The quality of these studies was poor and the results were conflicting. Although bed rest is harmful, there is little evidence available to guide clinicians in effective early mobilization protocols that increase mobilization and improve outcomes".

A recent study has revealed that patients in the early mobilization group had shorter duration of hospitalization after CS [22].

Early mobilization of CS patients is obviously very important in general, but in some studies, this mobilization

was even earlier than it was in the EEM group analyzed in the current study. For instance, J. K. Brown et al. [23] state: "It is important to emphasize to patients the importance of an early mobilization plan with daily goals for time out of bed and distance started as soon as the day of surgery". It seems interesting that the importance of being out of bed and distance walked begins as early as the day of the surgery. However, the following factors should be considered as well: surgery start time (8:00 AM, 9:00 AM, or 2:00 PM), duration of surgery, anesthesia and ALV, the duration of PT working day, the patient status.

Brown J. K. [23], on the other hand, showed the absence of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) impact on the length of hospital stay with reference to I. O. Fleming et al. [24]. A significant number of the physical therapy protocols [25–27] reported mobilization from the bed on the 1 POD, walking within the ward on the 2 POD, walking in the corridor on the 3 POD, but there are studies indicating that standing upright was normally performed on the 3 POD [28,29]. PT survey [30] also confirmed that there were slight variations in mobilization supervised by PTs following CS.

It has long been noted: "Lastly, it is important to realize that early extubation does not necessarily mean early intensive care unit or hospital discharge" [31]. It should be realized that physical therapy and standing upright on the 1 POD do not guarantee reduction in LICU, LPOU and LTPO. There are many factors that make these terms prolonged, namely the results of blood tests, rhythm disturbances, pericarditis, dysfunction of kidney and other internal organs, the need to determine the optimal dose of pharmacological drugs.

## Conclusions

1. The EEM protocol implementation did not reduce the length of stay in the intensive care unit and postoperative unit, as well as the total length of hospital stay as compared to the standardized EM protocol.

2. The studied approaches to early mobilization were equally effective, despite the fact that the EEM protocol was implemented by physical therapists, and the EM protocol – by nurses and cardiologists. Correlation analysis revealed absence, weak and very weak relations between the LICU, LPOU, LTPO indicators and age, ejection fraction, ALV.

**Study limitations.** The study failed to conduct a full-scale examination of the postoperative condition severity in patients. Taking into account a quite large number of patients in the groups, exclusion criteria (ALV duration of less than 24 hours) and the fact that the examined patients were enrolled from two consecutive years, the possibility of the groups to differ in postoperative severity indicators was minimized.

**Prospects for future research.** Taking into account that mobilization and walking are performed on the day of surgery in some studies, these factors raise the following questions. If surgery starts in the morning, should PT ambulate patients, operated on the same day, every day after 3:00 PM? If surgery starts in the afternoon, when should PT perform mobilization? Will transition to the chair, sitting and walking be maximally aidless on the day of the surgery? Will PT perform it instead of the patient? Will patient and PT be willing for such mobilization on the day of surgery? Will the patient remember any physical therapy goals if he/she has just recovered from anesthesia and just wants to sleep

or drink? What percentage of anaesthesiologists, cardiologists, and other staff members will consider such activation rational? Is it possibly better to wait a day or even two? How much time does this mobilization require on the day of surgery? Is it possible to use this time more rationally?

There is the need to study the EEM protocol impact on the dynamic of strength, stamina, endurance, external respiration function, and satisfaction with physical therapy in postoperative patients.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.10.2020  
Після доопрацювання / Revised: 24.11.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 02.12.2020

#### Information about authors:

Vitomskiy V. V., PhD, Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport; Physical therapist, GI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4582-6004](https://orcid.org/0000-0002-4582-6004)

Lazarieva O. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-7435-2127](https://orcid.org/0000-0002-7435-2127)

Doroshenko E. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7642-531X](https://orcid.org/0000-0001-7642-531X)

Vitomska M. V., Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, Postgraduate student of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5163-3954](https://orcid.org/0000-0002-5163-3954)

Kovalenko T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7999-7066](https://orcid.org/0000-0001-7999-7066)

Hertsyk A. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1764-5625](https://orcid.org/0000-0003-1764-5625)

Gavreliuk S. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1127-6972](https://orcid.org/0000-0002-1127-6972)

#### Відомості про авторів:

Вітомський В. В., канд. наук з фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України; фахівець із фізичної реабілітації, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ.

Лазарева О. Б., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор, зав. каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Дорошенко Е. Ю., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Вітомська М. В., викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, аспірант каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Коваленко Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Герцик А. М., д-р наук з фізичного виховання та спорту, доцент, професор каф. фізичної терапії та ерготерапії, Український католицький університет, м. Львів, Україна.

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

#### Сведения об авторах:

Витомский В. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины; специалист по физической реабилитации, ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев.

Лазарева Е. Б., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор, зав. каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Витомская М. В., преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, аспирант каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Коваленко Т. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Герцик А. М., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, доцент, профессор каф. физической терапии и эрготерапии, Украинский католический университет, г. Львов, Украина.

Гаврелюк С. В., канд. мед. наук, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

#### References

- Surkan, M. J., & Gibson, W. (2018). Interventions to Mobilize Elderly Patients and Reduce Length of Hospital Stay. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(7), 881-888. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.04.033>
- Adler, J., & Malone, D. (2012). Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 23(1), 5-13.
- Garzon-Serrano, J., Ryan, C., Waak, K., Hirschberg, R., Tully, S., Bitner, E. A., Chipman, D. W., Schmidt, U., Kasotakis, G., Benjamin, J., Zafonte, R., & Elkermann, M. (2011). Early mobilization in critically ill patients: patients' mobilization level depends on health care provider's profession. *PM&R*, 3(4), 307-313. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.12.022>
- Hanekom, S., Gosselink, R., Dean, E., van Aswegen, H., Roos, R., Ambrosino, N., & Louw, Q. (2011). The development of a clinical management algorithm for early physical activity and mobilization of critically ill patients: synthesis of evidence and expert opinion and its translation into practice. *Clinical Rehabilitation*, 25(9), 771-787. <https://doi.org/10.1177/0269215510397677>
- Barber, E. A., Everard, T., Holland, A. E., Tipping, C., Bradley, S. J., & Hodgson, C. L. (2015). Barriers and facilitators to early mobilisation in Intensive Care: A qualitative study. *Australian Critical Care*, 28(4), 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2014.11.001>
- Teves, C. (2017). Improving Patient Outcomes: Early Mobilization of Intensive Care Patients. *Honors College Theses*, 26. [http://scholarworks.umb.edu/honors\\_theses/26](http://scholarworks.umb.edu/honors_theses/26)
- Dubb, R., Nydahl, P., Hermes, C., Schwabbauser, N., Toonstra, A., Parker, A. M., Kaltwasser, A., & Needham, D. M. (2016). Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(5), 724-730. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-586CME>
- Sommers, J., Engelbert, R. H., Dettling-Ihnenfeldt, D., Gosselink, R., Spronk, P. E., Nollet, F., & van der Schaaf, M. (2015). Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical Rehabilitation*, 29(11), 1051-1063. <https://doi.org/10.1177/0269215514567156>
- Callahan, L. A., & Supinski, G. S. (2016). Early Mobilization in the ICU: Help or Hype? *Critical Care Medicine*, 44(6), 1239-1240. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001733>
- Freeman, R., & Maley, K. (2013). Mobilization of Intensive Care Cardiac Surgery Patients on Mechanical Circulatory Support. *Critical Care Nursing Quarterly*, 36(1), 73-88. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0b013e31827532c3>

- [11] Floyd, S., Craig, S. W., Topley, D., & Tullmann, D. (2016). Evaluation of a Progressive Mobility Protocol in Postoperative Cardiothoracic Surgical Patients. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 35(5), 277-282. <https://doi.org/10.1097/DCC.000000000000197>
- [12] Vitomskiy, V. V., & Al-Hawamdeh, K. M. (2020). Rol respiratornoi fizychnoi terapii u vidnovnomu likuvanni patsientiv pislia kardio-khirurhichnykh vtruchan [The Role of Respiratory Physical Therapy in the Rehabilitation of Patients after Cardiac Surgery]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 5(4), 17-25. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.017> [in Ukrainian].
- [13] Vitomskiy, V., Kormiltsev, V., Hruzevych, I., Salnykova, S., Shevchuk, Yu., & Yakusheva, Yu. (2018). Features of the physical development of children with functionally single heart ventricle as a basis of the physical rehabilitation technology after a hemodynamic correction. *Journal of Physical Education and Sport*, 18(Suppl. 1), 421-424. <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.s159>
- [14] Gama Lordello, G. G., Gonçalves Gama, G. G., Lago Rosier, G., Viana, P., Correia, L. C., & Fonteles Ritt, L. E. (2020). Effects of cycle ergometer use in early mobilization following cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 34(4), 450-459. <https://doi.org/10.1177/0269215520901763>
- [15] Vitomskiy, V. (2020). The impact of mobilization and other factors on pleural effusion in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(Suppl. 3), 2167-2173. <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.s3291>
- [16] Vitomskiy, V. V. (2020). Theoretical model of sternum external fixation functioning in physical therapy of patients following cardiac surgery via sternotomy. *Art of Medicine*, (3), 203-209. <https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.203>
- [17] Bourdin, G., Barbier, J., Burlem, J. -F., Durante, G., Passant, S., Vincent, B., Badet, M., Bayle, F., Richard, J. -C., & Guérin, C. (2010). The Feasibility of Early Physical Activity in Intensive Care Unit Patients: A Prospective Observational One-Center Study. *Respiratory Care*, 55(4), 400-407. <http://rc.rcjournal.com/content/55/4/400.short>
- [18] Nakamura, K., Nakamura, E., Niina, K., & Kojima, K. (2010). Outcome after valve surgery in octogenarians and efficacy of early mobilization with early cardiac rehabilitation. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 58(12), 606-611. <https://doi.org/10.1007/s11748-010-0665-0>
- [19] Vollman, K. M. (2013). Understanding Critically Ill Patients Hemodynamic Response to Mobilization: Using the Evidence to Make It Safe and Feasible. *Critical Care Nursing Quarterly*, 36(1), 17-27. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0b013e3182750767>
- [20] Santos, P. M. R., Ricci, N. A., Suster, É. A. B., Paisani, D. M., & Chia-vegato, L. D. (2017). Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*, 103(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.08.003>
- [21] Castelino, T., Fiore, J. F., Jr, Niculiseanu, P., Landry, T., Augustin, B., & Feldman, L. S. (2016). The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: A systematic review. *Surgery*, 159(4), 991-1003. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.11.029>
- [22] Yayla, A., & Özer, N. (2019). Effects of early mobilization protocol performed after cardiac surgery on patient care outcomes. *International Journal of Nursing Practice*, 25(6), Article e12784. <https://doi.org/10.1111/inj.12784>
- [23] Brown, J. K., Singh, K., Dumitru, R., Chan, E., & Kim, M. P. (2018). The Benefits of Enhanced Recovery After Surgery Programs and Their Application in Cardiothoracic Surgery. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 14(2), 77-88. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-77>
- [24] Fleming, I. O., Garratt, C., Guha, R., Desai, J., Chaubey, S., Wang, Y., Leonard, S., & Kunst, G. (2016). Aggregation of Marginal Gains in Cardiac Surgery: Feasibility of a Perioperative Care Bundle for Enhanced Recovery in Cardiac Surgical Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 30(3), 665-670. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.01.017>
- [25] Moreno, A. M., Castro, R. R., Sorares, P. P., Sant' Anna, M., Cravo, S. L., & Nóbrega, A. C. (2011). Longitudinal evaluation the pulmonary function of the pre and postoperative periods in the coronary artery bypass graft surgery of patients treated with a physiotherapy protocol. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 6, Article 62. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-62>
- [26] Urell, C., Emtner, M., Hedenstrom, H., & Westerdahl, E. (2016). Respiratory muscle strength is not decreased in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11, 41. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0433-z>
- [27] Westerdahl, E., Lindmark, B., Almgren, S. O., & Tenling, A. (2001). Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery – a comparison of three different deep breathing techniques. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 33(2), 79-84. <https://doi.org/10.1080/165019701750098920>
- [28] Crowe, J. M., & Bradley, C. A. (1997). The Effectiveness of Incentive Spirometry With Physical Therapy for High-Risk Patients After Coronary Artery Bypass Surgery. *Physical Therapy*, 77(3), 260-268. <https://doi.org/10.1093/ptj/77.3.260>
- [29] Moradian, S. T., Najafloo, M., Mahmoudi, H., & Ghiasi, M. S. (2017). Early mobilization reduces the atelectasis and pleural effusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *Journal of Vascular Nursing*, 35(3), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2017.02.001>
- [30] Westerdahl, E., & Möller, M. (2010). Physiotherapy-supervised mobilization and exercise following cardiac surgery: a national questionnaire survey in Sweden. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 5, Article 67. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-67>
- [31] Cheng, D. C. (1998). Fast-track cardiac surgery: economic implications in postoperative care. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 12(1), 72-79. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(98\)90061-1](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(98)90061-1)

## Передопераційне застосування модифікованої методики радіочастотної нейроабляції генікулярних і шкірних нервів колінного суглоба для зменшення больового синдрому після ендопротезування

М. Л. Головаха\*<sup>1,А,Е,Ф</sup>, Є. О. Білих<sup>1,В,Д</sup>, І. В. Шишка<sup>2,В,С</sup>, І. М. Забелін<sup>2,В,С</sup>, В. І. Перцов<sup>1,Е</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Запорізька обласна клінічна лікарня, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

радіочастотна нейроабляція, колінний суглоб, больовий синдром, артропластика.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 266-273

### \*E-mail:

golovaham@gmail.com

**Мета роботи** – поліпшити ефективність лікування больового синдрому в післяопераційному періоді у хворих на гонартроз після ендопротезування колінного суглоба за допомогою радіочастотної нейроабляції (РЧНА).

**Матеріали та методи.** Виконали відкрите проспективне рандомізоване дослідження, проаналізували дані 93 пацієнтів, у яких діагностований гонартроз III–IV стадії з домінуванням больового синдрому одного колінного суглоба. Пацієнтів поділили на дві групи: дослідження (n = 44) та порівняння (n = 49). Пацієнтам групи дослідження виконали тотальне ендопротезування (ТЕП) одного з колінних суглобів, у передопераційному періоді – РЧНА генікулярних і шкірних нервів. Пацієнтам групи порівняння виконали тільки ендопротезування колінного суглоба. Інтенсивність больового синдрому, функціональний статус та якість життя пацієнтів оцінювали з використанням ВАШ, опитувальників WOMAC, KOOS до лікування, через 1,5, 3 та 6 місяців після операції, враховуючи загальну якість життя за опитувальником SF-36 і можливість розвитку нейропатичного компонента болю за опитувальником PainDetect.

**Результати.** Аналіз показників, що отримали за ВАШ, показав зменшення больового синдрому в обох групах: через 6 місяців після ендопротезування у групі дослідження – 2 (2; 2) бали, у групі порівняння – 3 (2; 3) бали. Аналіз результатів, що одержали за опитувальником WOMAC, показав істотніше покращення результатів лікування пацієнтів, яким виконали ТЕП колінного суглоба в поєднанні з РЧНА, – 32 (28; 34) бали через 6 місяців. У групі порівняння встановили також поліпшення функціонального статусу під час обстеження через 1,5 місяця після операції, але з менш ефективним зменшенням больового синдрому та фізичним відновленням, що позначилося на результатах опитування через 6 місяців – 33,0 (28,5; 37,0) бала. Аналіз даних, що одержані за опитувальником KOOS, встановив позитивну динаміку показників після операції в обох групах пацієнтів: 41,88 (37,20; 44,79) бала у групі порівняння, 47,67 (40,63; 50,51) бала у групі дослідження під час контрольного опитування через 6 місяців після ТЕП. Аналіз результатів опитування за SF-36 через 6 місяців після оперативного лікування показав майже однакову динаміку відновлення психологічного компонента здоров'я в пацієнтів обох груп (56,63 (55,83; 59,03) бала у групі порівняння, 58,96 (54,24; 60,35) бала у групі дослідження) та фізичного компонента здоров'я з дещо кращими результатами у групі дослідження. Використавши опитувальник PainDetect, не виявили нейропатичний компонент болю в пацієнтів обох груп.

**Висновки.** Використання методу РЧНА генікулярних нервів із додатковою абляцією шкірних гілочок дає змогу знизити інтенсивність больового синдрому в післяопераційному періоді після ендопротезування колінного суглоба, пацієнти можуть швидше й у більшому обсязі відновити функціональну активність, покращити якість життя.

### Key words:

radiofrequency neuroablation, knee joint, pain syndrome, arthroplasty.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 266-273

## Preoperative use of the modified radiofrequency neuroablation of the genicular and cutaneous nerves of the knee joint for alleviating postoperative pain after arthroplasty

M. L. Golovakha, Ye. O. Bilykh, I. V. Shyshka, I. M. Zabelin, V. I. Pertsov

**The aim of the study.** To improve the effectiveness of pain syndrome management in the postoperative period in patients after knee arthroplasty with radiofrequency neuroablation (RFNA).

**Materials and methods.** A prospective, open, randomized study on the treatment result analysis of 93 patients with knee joint osteoarthritis of the III–IV stage was conducted. Patients were divided into two groups: the study group (n = 44) and the comparison group (n = 49). The study group patients underwent arthroplasty of one knee and RFNA of the genicular and cutaneous nerves in the preoperative period. The comparison group patients underwent only knee arthroplasty. Assessment of pain intensity, functional status and quality of life of patients was performed using the VAS, WOMAC, KOOS questionnaires before treatment, 1.5, 3 and 6 months after surgery, taking into account the overall quality of life according to the SF-36 questionnaire and the possibility of developing neuropathic pain component according to the PainDetect questionnaire.

**Results.** The result analysis obtained with the VAS showed pain reduction in both groups in 6 months after total knee arthroplasty (TKA), in the study group – 2 (2; 2) points, in the comparison group – 3 (2; 3) points. The results assessed with the WOMAC questionnaire showed greater improvement in treatment outcomes among patients who underwent knee arthroplasty in combination with RFNA – 32 (28; 34) points after 6 months. In the comparison group, there was also an improvement in functional status on examination in 1.5 months after surgery, but with less effective reduction of pain and physical recovery, which was seen on the examination in 6 months – 33.0 (28.5; 37.0) points. The analysis using the KOOS questionnaire showed a positive increase in postoperative indicators in both groups of patients, and it was 41.88 (37.20; 44.79) points in the comparison group and 47.67 (40.63; 50.51) points in the study group during a 6-month follow-up after arthroplasty. The SF-36 result analysis in 6 months after



surgical treatment showed nearly identical restore of the psychological component of health in both patient groups – 56.63 (55.83; 59.03) points in the comparison group and 58.96 (54.24, 60.35) points – in the study group. The study group demonstrated better restoration of the physical component of health. The neuropathic component of pain was not detected among the examined groups of patients using the PainDetect questionnaire.

**Conclusions.** RFNA of the genicular nerves and additional ablation of cutaneous nerves reduces the intensity of pain in the postoperative period after knee replacement and allows patients more quickly and easier restore functional activity and improve quality of life.

## Предоперационное применение модифицированной методики радиочастотной нейроабляции геникулярных и кожных нервов коленного сустава для уменьшения болевого синдрома после эндопротезирования

М. А. Головаха, Е. О. Бельх, И. В. Шишка, И. М. Забелин, В. И. Перцов

**Цель работы** – повысить эффективность лечения болевого синдрома в послеоперационном периоде у больных гонартрозом после эндопротезирования коленного сустава с помощью радиочастотной нейроабляции (РЧНА).

**Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в котором проанализировали данные 93 пациентов, у которых диагностирован гонартроз III–IV стадии с преобладанием болевого синдрома одного коленного сустава. Пациентов поделили на две группы: исследования ( $n = 44$ ) и сравнения ( $n = 49$ ). Пациентам группы исследования проведено тотальное эндопротезирование (ТЭП) одного из коленных суставов, в предоперационном периоде выполнена РЧНА геникулярных и кожных нервов. Пациентам группы сравнения – только эндопротезирование коленного сустава. Интенсивность болевого синдрома, функциональный статус и качество жизни пациентов оценивали с использованием ВАШ, опросников WOMAC, KOOS до лечения, через 1,5, 3 и 6 месяцев после операции, с учетом общего качества жизни по опроснику SF-36 и возможности развития нейропатического компонента боли по опроснику PainDetect.

**Результаты.** Анализ показателей, полученных по ВАШ, выявил уменьшение болевого синдрома в обеих группах: через 6 месяцев после эндопротезирования в группе исследования – 2 (2; 2) балла, в группе сравнения – 3 (2; 3) балла. Анализ результатов, полученных при использовании опросника WOMAC, показал более выраженное улучшение результатов лечения пациентов, которым выполнено ТЭП коленного сустава в сочетании с РЧНА – 32 (28; 34) балла через 6 месяцев. В группе сравнения также отмечено улучшение функционального статуса при обследовании через 1,5 месяца после операции, но с менее эффективным уменьшением болевого синдрома и физическим восстановлением, установленным при опросе через 6 месяцев – 33,0 (28,5; 37,0) балла. Анализ данных, полученных с использованием опросника KOOS, показал положительную динамику показателей после операции в обеих группах пациентов (41,88 (37,2; 44,79) балла в группе сравнения, 47,67 (40,63; 50,51) балла в группе исследования) во время контрольного опроса через 6 месяцев после ТЭП. Анализ результатов опроса по SF-36 через 6 месяцев после оперативного лечения показал почти одинаковую динамику восстановления психологического компонента здоровья у двух групп пациентов (56,63 (55,83; 59,03) балла в группе сравнения, 58,96 (54,24; 60,35) балла в группе исследования) и физического компонента здоровья с лучшими результатами в группе исследования. При использовании опросника PainDetect нейропатический компонент боли у пациентов исследуемых групп не обнаружен.

**Выводы.** Использование метода РЧНА геникулярных нервов с дополнительной абляцией кожных веточек позволяет снизить интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного сустава, пациенты могут быстрее и в большем объеме восстановить функциональную активность, улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** радиочастотная нейроабляция, коленный сустав, болевой синдром, артропластика.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 266-273

Тотальне ендопротезування (ТЕП) колінного суглоба за останні десятиліття стало важливим напрямом в ортопедії, що динамічно розвивається, а також методом вибору під час хірургічного лікування хронічного болювого синдрому в пацієнтів із гонартрозом III і IV стадії, коли консервативне лікування не ефективно [1]. Але проблема контролю болю в післяопераційному періоді для оптимізації термінів відновлення пацієнтів далека від вирішення.

Незважаючи на успіхи ендопротезування колінного суглоба при гонартрозі [1,5], післяопераційний біль у комбінації зі слабкістю, психоемоційним занепадом у післяопераційному періоді може бути предиктором розвитку хронічного болювого синдрому після хірургічного втручання [2,10]. Наявність інтенсивного болю в ранньому післяопераційному періоді призводить до подовження терміну перебування пацієнта у стаціонарі, пізнього початку реабілітаційних заходів, відновлення функції та активізації пацієнта, що впливає на результати ендопротезування [3].

Для зменшення інтенсивності болювого синдрому в післяопераційному періоді після ТЕП колінного суглоба використовують різні методи контролю: епідуральне

введення препаратів, подовжену регіонарну блокаду, призначення опіоїдних анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів, що мають певні побічні дії [4,7].

Радіочастотна нейроабляція (РЧНА) колінного суглоба – ефективний метод лікування болювого синдрому при гонартрозі [6,8,11]. Відома ефективність застосування РЧНА в післяопераційному періоді при хронічному болювому синдромі після ендопротезування колінного суглоба [9,12].

Запропонували доповнити процедуру РЧНА суглобових гілочок геникулярних нервів додатковою абляцією гілочок шкірних нервів ділянки колінного суглоба (інфрапателлярної гілочки підшкірного нерва (ІПГПН) і гілочок переднього шкірного нерва стегна (ПШНС)) у передопераційному періоді для зменшення інтенсивності болювого синдрому після ендопротезування.

### Мета роботи

Поліпшити ефективність лікування болювого синдрому в післяопераційному періоді у хворих на гонартроз після ендопротезування колінного суглоба за допомогою РЧНА.

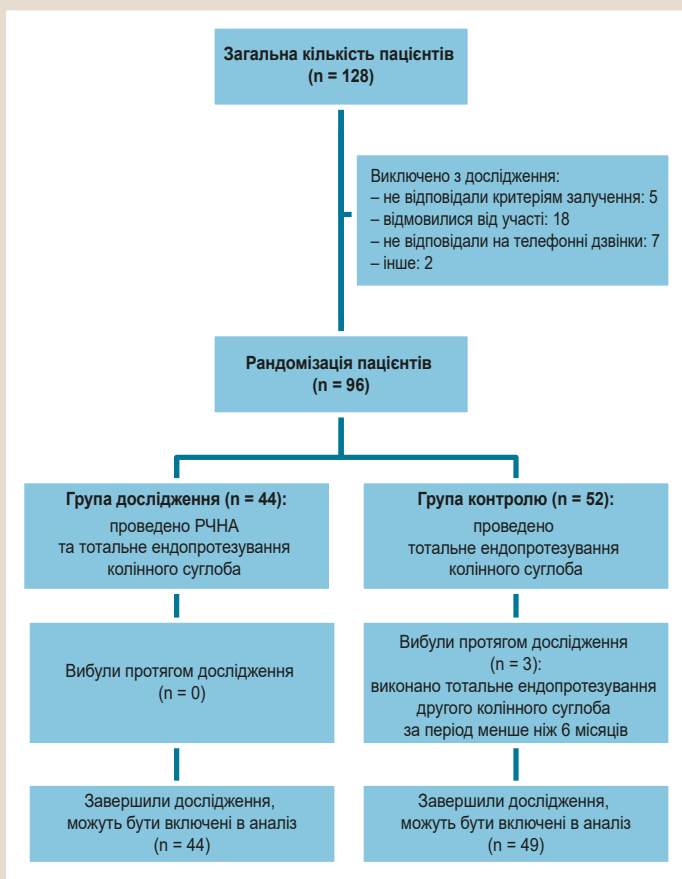


Рис. 1. Схема дослідження.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити динаміку інтенсивності больового синдрому в післяопераційному періоді після ТЕП колінного суглоба;
2. Оцінити клінічну ефективність застосування модифікованої РЧНА колінного суглоба за допомогою опитувальників Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), PainDetect, 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) і візуально-аналогової шкали (ВАШ);
3. Визначити диференційні показання та протипоказання для застосування методу радіочастотної нейроабляції в передопераційному періоді для знеболення хворих під час ендототезування колінного суглоба.

**Матеріали і методи дослідження**

Відкрите проспективне рандомізоване дослідження виконали на клінічній базі кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету відповідно до правил ICH/GCP, Міжнародних керівних принципів щодо етики під час досліджень за участі людини, Гельсінської декларації прав людини (2002 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1977 р.), а також чинного законодавства України (протокол № 7 комісії з питань біоетики ЗДМУ від 26.10.2016 р.).

Усіх пацієнтів проінформували, роз'яснили умови та мету дослідження, можливість розвитку ускладнень. Усі особи дали письмову добровільну згоду на участь у клінічному дослідженні.

Критерії залучення: вік пацієнтів понад 18 років; наявність інтенсивного больового синдрому одного колінного суглоба (ВАШ понад 7 балів); заплановане хірургічне втручання щодо ендототезування з приводу остеоартрозу колінного суглоба.

Критерії виключення: стан здоров'я, що не дає змогу використати метод лікування, що визначений у дослідженні (гостра серцева, легенева патологія; гострі генералізовані інфекційні захворювання, локальне запалення шкірних покривів у ділянці втручання; захворювання системи кровообігу, як-от коагулопатії, тромбоцитопенія; системні захворювання сполучної тканини, коли можуть бути уражені колінні суглоби, як-от ревматоїдний артрит, подагра, системний червоний вовчак тощо; алергічні реакції на місцеві анестетики); раніше виконана РЧНА генікулярних нервів; попереднє ТЕП колінного суглоба; інтенсивний больовий синдром інших великих суглобів і поперекового відділу хребта; відмова від участі в дослідженні з особистих причин.

Перебіг дослідження та відбір пацієнтів наведені на рис. 1. У проспективне дослідження поступово залучили 123 осіб віком від 46 до 80 років. Протягом дослідження 29 пацієнтів виключили: 18 осіб відмовилися від участі в дослідженні з власних міркувань, семеро не відповідали на телефонні дзвінки, двом пацієнтам виконали ендототезування контрлатерального суглоба в період до 6 місяців, двоє – з інших причин.

Отже, у групу дослідження включили 44, у групу порівняння – 49 пацієнтів. Усі хворі ознайомлені з умовами участі в дослідженні, отримали роз'яснення та дали добровільну згоду.

У дослідженні взяли участь пацієнти, які перебували на лікуванні з вересня 2018 р. до серпня 2019 р. Усіх хворих обстежили клінічно, діагностували одно- або двобічний гонартроз із домінуванням больового синдрому одного колінного суглоба. За даними рентгенографічного обстеження визначили III–IV стадію остеоартрозу за класифікацією J. H. Kellgren, J. S. Lawrence. Пацієнтів поділили на дві групи: дослідження та порівняння.

Характеристика груп хворих, враховуючи вік, стать, ІМТ, поширеність і тривалість захворювання, наведена в таблиці 1.

Група дослідження – пацієнти з гонартрозом, яким планували та виконали ТЕП одного з колінних суглобів. У передопераційному періоді (за тиждень до запланованої дати операції) в амбулаторних умовах виконана РЧНА генікулярних і шкірних нервів під ультразвуковим контролем з дотриманням усіх умов антисептики. Контрольна група – пацієнти з гонартрозом, яким виконали тільки ендототезування одного з колінних суглобів.

Усіх хворих обстежили клінічно, лабораторно й інструментально, протипоказань для оперативного втручання не було. Протягом оперативного втручання в пацієнтів обох груп використали стандартний для клінічної установи метод мультимодальної аналгезії під час ендототезування колінного суглоба. За 30 хвилин до оперативного втручання внутрішньовенно

крапельно вводили 100 мл 1 % розчину парацетамолу. Після обробки операційного поля розчинами антисептиків у положенні пацієнта на спині проводили спинномозкову анестезію 3 мл 0,5 % розчину бупівакаїну. Під час ТЕП колінного суглоба всім хворим виконували однаковий серединний розріз шкірних покривів і підшкірної клітковини, медіальний парapatеллярний доступ до колінного суглоба. Інтраопераційно пацієнт отримувал нефопам гідрохлорид 20 мг і діазепам 10 мг. У палаті відділення через епідуральний катетер за допомогою інфузійного насоса пацієнтам одноразово вводили 50 мл 0,125–0,250 % розчин бупівакаїну протягом 2 діб. Також у післяопераційному періоді внутрішньом'язово вводили розчин диклофенаку натрію 75 мг 1 раз на добу перші 2 доби, потім німесулід 100 мг кожні 12 годин протягом 3 діб, за наявності інтенсивного больового синдрому додатково пацієнтам призначали введення розчину кеторолаку 30 мг одноразово. Пацієнт міг відмовитися від приймання препаратів. Під час виписування зі стаціонара пацієнту рекомендували мелоксикам 15 мг на добу протягом 14 днів, омепразол 40 мг – 35 днів.

Виконали порівняльний аналіз інтенсивності больового синдрому, з'ясували чинники, що впливають на динаміку та тяжкість болю в післяопераційному періоді в пацієнтів після ТЕП, беруть участь у формуванні післяопераційного больового синдрому. Крім того, оцінювали якість анальгезії у спокої та під час рухової активності пацієнтів. Аналіз інтенсивності больового синдрому в різні терміни після операції виконували з використанням ВАШ. Функціональний статус, якість життя пацієнтів оцінювали з використанням опитувальників WOMAC, KOOS до лікування, через 1,5, 3 і 6 місяців після операції, враховуючи загальну якість життя за опитувальником SF-36 і можливість розвитку нейропатичного компонента болю за опитувальником PainDetect.

Дані, що відповідали нормальному закону, наведені як середня величина (M), середня стандартна помилка (m); дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, – як медіана (Me), нижній ( $Q_{25}$ ) і верхній ( $Q_{75}$ ) квартилі. Розрахунки виконали за допомогою Microsoft Office Excel 2010 і Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). У процесі аналізу використовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики (підрахунок показників та їхніх похибок). Вірогідність результатів визначали за t-критерієм Стьюдента (для даних, що відповідали нормальному закону) та Манна–Вітні, Вілкоксона (для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

**Інтенсивність больового синдрому за даними ВАШ.** Зміни суб'єктивного відчуття інтенсивності больового синдрому до лікування, через 2 тижні, 1,5, 3 та 6 місяців визначали за допомогою анкетування за ВАШ (рис. 2).

Аналіз показників, що отримані за ВАШ, виявив зменшення больового синдрому в обох групах: через 6 місяців після ендотезування у групі дослідження – 2 (2; 2) бали, у групі порівняння – 3 (2; 3) бали, початковий рівень – 8,5 (8,0; 9,0) бала та 9,0 (7,0; 10,0) бала відпо-

**Таблиця 1.** Загальна характеристика груп пацієнтів, залучених у дослідження,  $M \pm m$

Характеристика	Група дослідження (n = 44)	Група порівняння (n = 49)	Вірогідність відмінностей
Вік, роки	63,8 ± 1,36	64,86 ± 0,97	$p > 0,05^*$
Стать (ч/ж)	6/38	7/42	$p > 0,05^{**}$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,25 ± 0,36	28,16 ± 0,42	$p > 0,05^*$
Ураження гонартрозом:			$p > 0,05^{***}$
– двобічне	32 (72,73 %)	29 (59,18 %)	
– правобічне	4 (9,09 %)	14 (28,58 %)	
– лівобічне	8 (18,18 %)	6 (12,24 %)	
Тривалість захворювання, роки	7,52 ± 0,96	9,93 ± 1,15	$p > 0,05^*$

\*: t-тест для незалежних вибірок; \*\*: критерій  $\chi^2$ ; \*\*\*: критерій Манна–Вітні.

відно. У групі дослідження в пацієнтів, яким виконали РЧНА генікулярних нервів, показники суттєво менші від початкового рівня протягом усього періоду дослідження (під час опитування через 2 тижні – 3,00 (3,00; 4,75), через 1,5 місяця – 2,0 (1,0; 3,0), 3 місяці – 2,0 (1,0; 2,0) бала). У групі порівняння в пацієнтів, яким не виконували РЧНА, також спостерігали зменшення інтенсивності больового синдрому протягом дослідження: через 2 тижні – 6,0 (4,0; 7,0) бала та 4,0 (3,0; 5,0) бала, під час обстеження, що виконане через 1,5 та 3 місяці, – 3,0 (2,0; 4,0) бала. Виявили більш виражене зменшення інтенсивності больового синдрому в пацієнтів, котрим виконали РЧНА на тлі оперативного лікування, зі стійкішим і тривалішим ефектом.

**Оцінювання функціонального статусу та якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника WOMAC.** Оцінювання функціонального статусу пацієнтів і вплив больового синдрому в колінних суглобах на порушення життєдіяльності за допомогою опитувальника WOMAC показало істотні відмінності між групами хворих (рис. 3).

Більш виражене покращення результатів лікування визначили в пацієнтів, яким виконали ендотезування колінного суглоба в поєднанні з РЧНА: 50,00 (46,00; 54,75) бала через 1,5 місяця; 36,50 (34,00; 42,75) бала через 3 місяці, 32 (28; 34) бали через 6 місяців; вихідний рівень – 77,00 (71,25; 80,75) бала. У групі порівняння під час обстеження через 1,5 місяця також виявили покращення функціонального статусу після операції – 57,0 (51,5; 61,0) бала, але з менш ефективним зменшенням больового синдрому і фізичним відновленням, що спостерігали під час опитування через 3 і 6 місяців – 38 (33; 44) балів і 33,0 (28,5; 37,0) бала відповідно; початковий рівень – 77,0 (71,5; 81,5) бала.

**Оцінювання функціонального статусу та якості життя пацієнтів за допомогою шкали KOOS.** Аналіз результатів, що отримані з використанням опитувальника KOOS, виконали за допомогою офіційної розрахункової таблиці. Формували загальний індекс – середнє значення балів розділів опитувальника (більш вираженість симптомів, труднощі під час виконання побутової діяльності, спорт та активність під час відпочинку, якість життя).

До операції визначили зниження показників у всіх розділах опитувальника, особливо внаслідок вираженого больового синдрому та нездатності займатися фізичною активністю: у групі порівняння – 21,78 (20,08; 23,04) бала, у групі дослідження – 19,11 (16,07; 21,55)

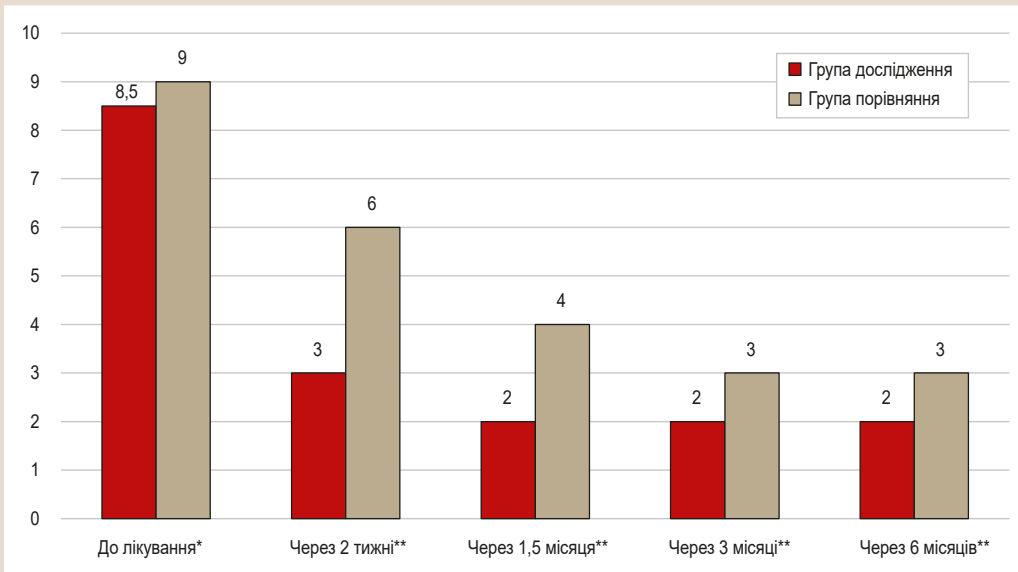


Рис. 2. Динаміка зміни інтенсивності больового синдрому (за даними ВАШ, бали) на етапах спостереження

\*:  $p > 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей за критерієм Манна–Вітні.

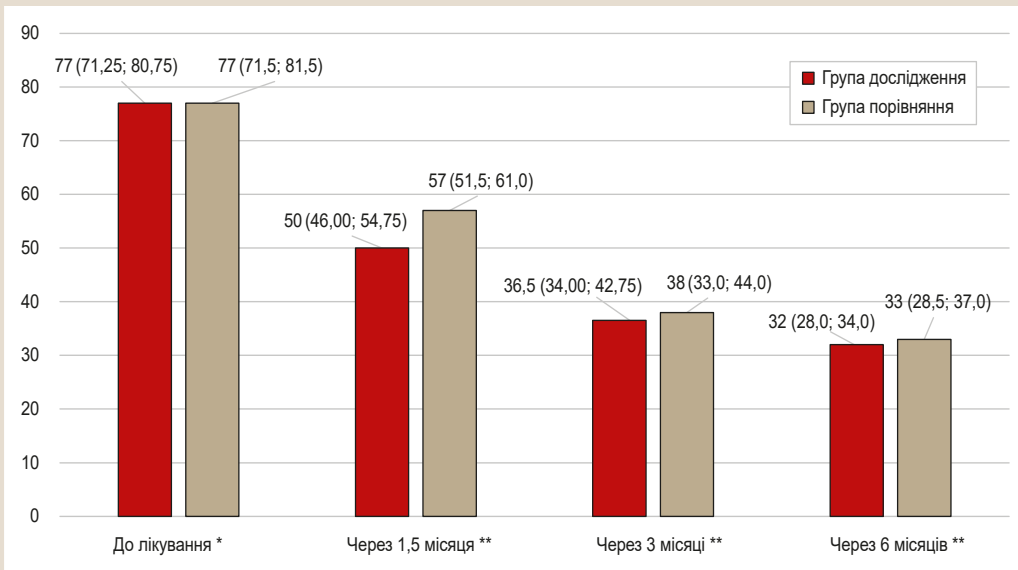


Рис. 3. Динаміка зміни функціонального статусу пацієнтів із гонартрозом, встановлена за допомогою визначення загального індексу WOMAC, бали, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

\*:  $p > 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей за критерієм Манна–Вітні.

бала. Під час контрольного опитування через 6 місяців після ендопротезування позитивну динаміку показників спостерігали в обох групах пацієнтів: у групі порівняння – 41,88 (37,20; 44,79) бала, у групі дослідження – 47,67 (40,63; 50,51) бала. Порівняльне дослідження груп пацієнтів показало більш виражений позитивний ефект від лікування у групі дослідження внаслідок зменшення больового синдрому і проявів захворювання, підвищення якості життя (в середньому на 5,55 бала більше в кожному розділі), ніж у групі порівняння (табл. 2).

**Оцінювання якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36.** Для визначення якості життя пацієнтів до та після ендопротезування колінного суглоба оцінювали фізичний і психологічний компоненти здоров'я. До лікування визначили однаково низький рівень показників якості життя в обох групах пацієнтів, що хворіли на гонартроз: фізичний компонент – 26,83 (25,04; 30,09) бала та 26,85 (23,56; 29,69) бала; психічний компонент – 37,00 (32,11; 39,23) бала і 37,00 (32,08;

39,03) бала відповідно у групі порівняння та групі дослідження. Аналіз результатів опитування через 6 місяців після оперативного лікування показав майже однаковий результат відновлення психологічного компонента здоров'я у двох груп пацієнтів: 56,63 (55,83; 59,03) бала у групі порівняння та 58,96 (54,24; 60,35) бала у групі дослідження. Визначили також відновлення фізичного компонента здоров'я, кращі результати – у групі дослідження (45,22 (40,11; 47,61) бала проти 40,69 (38,46; 43,02) бала у групі порівняння) (табл. 3).

**Оцінювання наявності нейропатичного компонента болю в пацієнтів за допомогою опитувальника PainDetect.** Використавши опитувальник PainDetect, не виявили нейропатичний компонент болю в пацієнтів обох груп. У 6 (4,65 %) хворих з обох груп неможливо було виключити нейропатичний біль, бо результати опитування були у проміжку 13–16 балів. Аналіз результатів опитування, що виконане через 6 місяців після лікування, встановив зменшення показників в обох групах пацієнтів (табл. 4).



**Таблиця 2.** Оцінювання функціонального статусу пацієнтів із гонартрозом за допомогою опитувальника KOOS, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Розділи опитувальника	До лікування	Через 1,5 місяця	Через 3 місяці	Через 6 місяців	p <sup>#</sup> , значення
<b>Група дослідження</b>					
KOOS Pain	19,44 (16,67; 25,00)*	36,11 (30,56; 40,97)*	38,89 (33,33; 46,53)**	47,22 (41,67; 52,08)**	p > 0,05
KOOS Symptom	25 (17,86; 28,57)*	39,29 (35,71; 42,86)*	50,00 (42,86; 57,14)*	60,71 (53,57; 67,86)**	p > 0,05
KOOS ADL	23,53 (19,12; 26,47)**	29,41 (25,37; 32,35)**	35,29 (30,88; 39,71)**	39,71 (33,09; 45,22)**	p > 0,05
KOOS Sport	5 (0; 10)**	10 (5; 15)*	15 (10; 20)*	15 (10; 20)**	p > 0,05
KOOS QOL	18,75 (12,50; 31,25)***	37,5 (31,25; 43,75)*	43,75 (37,50; 60,94)*	68,75 (56,25; 81,25)*	p > 0,05
KOOS (загальний)	19,11 (16,07; 21,55)*	29,83 (27,11; 32,52)*	39,11 (34,41; 41,66)*	47,67 (40,63; 50,51)*	p > 0,05
<b>Група порівняння</b>					
KOOS Pain	25,00 (19,44; 30,56)*	30,56 (25,00; 33,33)*	33,33 (29,17; 38,89)**	41,67 (36,11; 47,22)**	p > 0,05
KOOS Symptom	28,57 (21,43; 32,14)*	35,71 (28,57; 39,29)*	46,43 (39,29; 50,00)*	53,57 (46,43; 60,71)**	p > 0,05
KOOS ADL	25,00 (22,06; 28,68)**	27,94 (25,00; 30,88)**	30,88 (27,94; 35,29)**	33,82 (29,41; 38,24)**	p > 0,05
KOOS Sport	5 (0; 10)**	5 (5; 10)*	15 (10; 20)*	15 (10; 20)**	p > 0,05
KOOS QOL	25,00 (18,75; 31,25)***	25 (18,75; 31,25)*	43,75 (37,50; 50,00)*	56,25 (46,88; 75,00)*	p > 0,05
KOOS (загальний)	21,78 (20,08; 23,04)*	24,83 (22,35; 26,40)*	33,81 (31,16; 36,02)*	41,88 (37,20; 44,79)*	p > 0,05

**KOOS:** Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; **ADL:** Activities of Daily Living; **QOL:** Quality Of Life.

p<sup>#</sup>: статистичний аналіз результатів лікування в кожній групі пацієнтів щодо початкового рівня за допомогою визначення t-критерію Стюдента для залежних вибірок; \*; p < 0,05, \*\*; p > 0,05, \*\*\*; p = 0,05 – статистичний аналіз результатів, що отримані у відповідний проміжок дослідження в обох групах за допомогою визначення t-критерію Стюдента для незалежних вибірок.

**Таблиця 3.** Оцінювання якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	Група порівняння		Група дослідження	
	До лікування	Через 6 місяців	До лікування	Через 6 місяців
Фізичне функціонування (PF)	20 (15; 20)*	35 (30; 50)**	20 (11,25; 20)*	45 (35; 50)**
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	0 (0; 25)*	50 (50; 75)*	0 (0; 25)*	50 (50; 75)*
Інтенсивність болю (BP)	22 (12; 31)*	62 (61,5; 77)**	22 (12; 22)*	100 (84; 100)**
Загальний стан здоров'я (GH)	50 (35; 52)*	90 (87; 92)*	50 (31,25; 50)*	87 (87; 95)*
Життєва активність (VT)	30 (20; 40)*	85 (80; 85)**	30 (20; 35)*	75 (75; 80)**
Соціальне функціонування (SF)	50,0 (37,5; 62,5)*	87,5 (75,0; 87,5)**	43,75 (37,50; 62,50)*	87,5 (87,5; 100,0)**
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	0,00 (0,00; 33,33)*	66,67 (33,33; 66,67)**	33,33 (0,00; 33,33)*	66,67 (66,67; 100,00)**
Психічне здоров'я (MH)	40 (36; 46)*	80 (80; 88)*	36 (36; 44)*	80 (76; 90)*
Фізичний компонент здоров'я	26,83 (25,04; 30,09)*	40,69 (38,46; 43,02)**	26,85 (23,56; 29,69)*	45,22 (40,11; 47,61)**
Психологічний компонент здоров'я	37,00 (32,11; 39,23)*	56,63 (55,83; 59,03)**	37,00 (32,08; 39,03)*	58,96 (54,24; 60,35)**
p <sup>#</sup> , значення	p < 0,05		p < 0,05	

**PF:** Physical Functioning, **RP:** Role-Physical Functioning, **BP:** Bodily pain, **GH:** General Health, **VT:** Vitality, **SF:** Social Functioning, **RE:** Role – Emotional, **MH:** Mental Health.

p<sup>#</sup>: статистичний аналіз результатів лікування в кожній групі пацієнтів щодо початкового рівня за допомогою визначення t-критерію Стюдента для залежних вибірок; \*; p < 0,05, \*\*; p > 0,05, \*\*\*; p = 0,05 – статистичний аналіз результатів, що отримані у відповідний проміжок дослідження в обох групах за допомогою визначення t-критерію Стюдента для незалежних вибірок.

**Таблиця 4.** Оцінювання нейропатичного компонента болю в пацієнтів за допомогою опитувальника PainDetect, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

	До лікування	Через 6 місяців	Вірогідність відмінностей
Група порівняння	8 (7; 10)	4 (2,5; 6,0)	p > 0,05*
Група дослідження	8,00 (6,25; 10,00)	2 (2; 3)	p > 0,05*

\*: вірогідність відмінностей результатів лікування в кожній групі пацієнтів щодо початкового рівня за допомогою визначення критерію Вілкоксона для залежних вибірок.

## Обговорення

Хронічний больовий синдром – один з багатьох проявів запалення, що викликане складним патофізіологічним процесом і виникає в ураженому остеоартрозом суглобі. За результатами дослідження, яке здійснили, пацієнти з гонартрозом мають скарги на інтенсивний больовий синдром, а також виражене обмеження функціональної діяльності під час виконання повсякденних обов'язків, що суттєво впливає на якість життя.

Ендопротезування як метод вибору хірургічного лікування гонартрозу III та IV стадії дає змогу досягти поліпшення фізичного та психічного стану, що підтверджують результати опитування обох груп пацієнтів, які брали участь у дослідженні, та раніше опубліковані відомості [1,2]. Більший позитивний ефект від лікування

визначили у групі пацієнтів, яким виконали радіочастотну нейроабляцію колінного суглоба.

Використання методу РЧНА в ортопедичній практиці протягом останніх років стає популярнішим у лікуванні больового синдрому, що викликаний захворюваннями суглобів [6,8,9,11]. Крім інших, остаточно не вирішеними залишаються питання визначення достатньої для денервації кількості нервів, контролю цілеспрямованого впливу на нервові структури у зв'язку з варіабельністю їхнього розташування [12,13].

Вибір нервів, що обрані для абляції, ґрунтувався на результатах досліджень, котрі виконані на кадаверичному матеріалі та ідентифіковані з уточненням імовірного місця розташування [13–15]. Вибір сенсорних гілочок, що іннервують шкіру ділянки колінного суглоба, також

підтверджували низкою досліджень, під час яких виконували тимчасову блокаду певних нервів розчинами анестетиків, що дали змогу оцінити регіонарні ділянки іннервації [16,17].

Protzman N. M. et al., Choi W. J. et al. [9,18] описують виконання процедури під рентгеноскопичним контролем, під час якої використовують тільки кісткові орієнтири для верифікації позиції електрода в місцях імовірної локалізації верхньомедіального, верхньопатерального та нижньомедіального генікулярних нервів.

Ми використовували ультразвукографічний контроль під час процедури для кращої ідентифікації судинно-нервових пучків, у складі яких ідуть названі нерви. Додатково виділяли інфрапателлярну гілочку підшкірного нерва та передню шкірну гілочку стегового нерва. Ультразвукографічний контроль має низку переваг: можливість амбулаторного виконання процедури, чітка візуалізація м'якотканинних структур і судинно-нервових пучків, відсутність дії іонізуючого випромінювання.

У дослідженні D. Walega et al. [19] виявлена незначна різниця показників, що отримані з використанням опитувальника MSQ v. III під час холодової РЧНА супрамедіального, супралатерального, інфрамедіального генікулярних нервів.

У дослідженні V. Dasa et al. [20] досліджено вплив кріоневролізу лише ІПГПН та гілочок ПШНС із вираженим ефектом щодо зменшення інтенсивності больового синдрому у разі комплексного регіонального больового синдрому.

Ефективність застосування РЧНА в передопераційному періоді доведена зменшенням інтенсивності больового синдрому за ВАШ протягом усього періоду дослідження. Оцінювання функціонального статусу за WOMAC та KOOS також показало відмінності в обох групах пацієнтів, вираженіші позитивні зміни спостерігали після ендопротезування в пацієнтів, яким додатково виконана РЧНА колінного суглоба, внаслідок зменшення больового синдрому.

Важливий показник успішності лікування – покращення якості життя пацієнтів, що впливає на фізичний і психічний компоненти здоров'я.

Протягом дослідження не спостерігали виникнення ускладнень, що спричинені ендопротезуванням або виконанням процедури з денервації суглоба. Післяопераційні рани загоювалися без ознак запалення чи нейротрофічних порушень. У жодного пацієнта не визначили розвиток хронічного больового синдрому в післяопераційному періоді, хоча досягти повної відсутності больової чутливості в усіх хворих не вдалося. Відновлення сенсорної чутливості ділянки шкіри спостерігали в терміни від 21 до 45 днів.

## Висновки

1. Тотальне ендопротезування колінного суглоба дає змогу зменшити інтенсивність больового синдрому в пацієнтів із гонартрозом III та IV стадії.

2. Виражене поліпшення результатів лікування за ВАШ, WOMAC, KOOS, PainDetect, SF-36 після ендопротезування колінного суглоба досягнуто у групі пацієнтів, яким виконали модифіковану РЧНА.

3. Використання методу РЧНА генікулярних нервів із додатковою абляцією шкірних гілочок дає змогу зменшити інтенсивність больового синдрому в післяопераційному періоді після ендопротезування колінного суглоба, пацієнти можуть швидше й у більшому обсязі відновити функціональну активність, покращити якість життя.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні та застосуванні радіочастотної нейроабляції для зменшення інтенсивності больового синдрому в пацієнтів із захворюваннями суглобів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2020

## Відомості про авторів:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Білих Є. О., аспірант каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шишка І. В., канд. мед. наук, лікар ортопед-травматолог, директор, Запорізька обласна клінічна лікарня, Україна.

Забелін І. М., канд. мед. наук, лікар ортопед-травматолог, зав. відділення, Запорізька обласна клінічна лікарня, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Golovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilykh Ye. O., MD, PhD student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shyshka I. V., MD, PhD, Orthopaedic surgeon, Director, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Zabelin I. M., MD, PhD, Orthopaedic surgeon, Head of the Department, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

- [3] Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty / E. Y. Chan, F. M. Blyth, L. Nairn, M. Fransen. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. Vol. 21. Issue 9. P. 1257-1263. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.011>
- [4] Строкань А. М. Пролонгована регіонарна блокада як ефективний засіб ранньої реабілітації пацієнтів після ендопротезування колінного суглоба. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2011. № 4. С. 57-65.
- [5] Черный В. Н. Эндопротезирование коленного сустава тотальным цементным эндопротезом «Мотор Сич ЭПК-2». *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2015. № 2. С. 67-69.
- [6] Головаха М. Л., Білих С. О. Радіочастотна нейроабляція як метод лікування більового синдрому в консервативному лікуванні гонартрозу. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2019. № 3. С. 35-42. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019335-42>
- [7] Howes L. G. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events – is celecoxib the safest choice? *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007. Vol. 3. Issue 5. P. 831-845.
- [8] Iannaccone F., Dixon S., Kaufman A. A Review of Long-Term Pain Relief after Genicular Nerve Radiofrequency Ablation in Chronic Knee Osteoarthritis. *Pain Physician*. 2017. Vol. 20. Issue 3. P. E437-E444.
- [9] Examining the Feasibility of Radiofrequency Treatment for Chronic Knee Pain After Total Knee Arthroplasty / N. M. Protzman, J. Gyi, A. D. Malhotra, J. E. Kooch. *PM&R*. 2014. Vol. 6. Issue 4. P. 373-376. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.10.003>
- [10] Povoroznyuk V., Pryimych U., Chebotarev D. F. Identification of neuropathic pain component in patients OF various age with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016. Vol. 24. Suppl. 1. P. S450-S451. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.820>
- [11] Ahmed A., Arora D. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of genicular nerves of knee for relief of intractable pain from knee osteoarthritis: a case series. *British Journal of Pain*. 2018. Vol. 12. Issue 3. P. 145-154. <https://doi.org/10.1177/2049463717730433>
- [12] Infrapatellar Saphenous Neuralgia After TKA Can Be Improved With Ultrasound-guided Local Treatments / S. Clendenen, R. Greengrass, J. Whalen, M. I. O'Connor. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015. Vol. 473. Issue 1. P. 119-125. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3812-6>
- [13] Roberts S. L., Stout A., Dreyfuss P. Review of Knee Joint Innervation: Implications for Diagnostic Blocks and Radiofrequency Ablation. *Pain Medicine*. 2020. Vol. 21. Issue 5. P. 922-938. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz189>
- [14] Is Genicular Nerve Radiofrequency Ablation Safe? A Literature Review and Anatomical Study / S. Y. Kim et al. *Pain Physician*. 2016. Vol. 19. Issue 5. P. E697-E705.
- [15] Accuracy of Ultrasound-Guided Genicular Nerve Block: A Cadaveric Study / E. Yasar et al. *Pain Physician*. 2015. Vol. 18. Issue 5. P. E899-E904.
- [16] Accuracy of fluoroscopic-guided genicular nerve blockade: a need for revisiting anatomical landmarks / L. Fonkoue et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. Vol. 44. P. 950-958. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100451>
- [17] Ultrasound-guided genicular nerve block for pain control after total knee replacement: Preliminary case series and technical note / V. González Sotelo et al. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017. Vol. 64. Issue 10. P. 568-576. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.04.001>
- [18] Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial / W. J. Choi et al. *Pain*. 2011. Vol. 152. Issue 3. P. 481-487. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.029>
- [19] Radiofrequency ablation of genicular nerves prior to total knee replacement has no effect on postoperative pain outcomes: a prospective randomized sham-controlled trial with 6-month follow-up / D. Walega, Z. McCormick, D. Manning, M. Avram. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. Vol. 44. P. 646-651. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100094>
- [20] Percutaneous freezing of sensory nerves prior to total knee arthroplasty / V. Dasa et al. *The Knee*. 2016. Vol. 23. Issue 3. P. 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.01.011>
- [4] Strokan, A. M. (2011). Prolonhovana rehionarna blokada yak efektyvnyi zasib rannoї reabilitatsii patsientiv pislia endoprotezuвання kolinnoho suhloba [Continuous regional anaesthesia as an effective method of early postoperative rehabilitation in patients with total knee replacement]. *Bil, znebolivannia i intensyvna terapiia*, (4), 57-65. [in Ukrainian].
- [5] Chorny, V. N. (2015). Endoprotezirovannia kolennogo sustava total'nym tsementnym endoprotezom "Motor Sich EPK-2" [Total knee arthroplasty with the cement endoprosthesis "Motor Sich EPK-2"]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovannia*, (2), 67-69. [in Russian].
- [6] Golovakha, M. L., & Bilykh, Ye. O. (2019). Radiochastotna neuroabliatsiia yak metod likuvannia bolovoho syndromu v konservativnomu likuvanni honartrozu [Radiofrequency neuroablation as a treatment method for pain syndrome in conservative treatment of knee osteoarthritis]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovannia*, (3), 35-42. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019335-42> [in Ukrainian].
- [7] Howes, L. G. (2007). Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events – is celecoxib the safest choice? *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(5), 831-845.
- [8] Iannaccone, F., Dixon, S., & Kaufman, A. (2017). A Review of Long-Term Pain Relief after Genicular Nerve Radiofrequency Ablation in Chronic Knee Osteoarthritis. *Pain Physician*, 20(3), E437-E444.
- [9] Protzman, N. M., Gyi, J., Malhotra, A. D., & Kooch, J. E. (2014). Examining the Feasibility of Radiofrequency Treatment for Chronic Knee Pain After Total Knee Arthroplasty. *PM&R*, 6(4), 373-376. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.10.003>
- [10] Povoroznyuk, V., Pryimych, U., & Chebotarev, D. F. (2016). Identification of neuropathic pain component in patients OF various age with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(Suppl. 1), S450-S451. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.820>
- [11] Ahmed, A., & Arora, D. (2018). Ultrasound-guided radiofrequency ablation of genicular nerves of knee for relief of intractable pain from knee osteoarthritis: a case series. *British Journal of Pain*, 12(3), 145-154. <https://doi.org/10.1177/2049463717730433>
- [12] Clendenen, S., Greengrass, R., Whalen, J., & O'Connor, M. I. (2015). Infrapatellar Saphenous Neuralgia After TKA Can Be Improved With Ultrasound-guided Local Treatments. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(1), 119-125. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3812-6>
- [13] Roberts, S. L., Stout, A., & Dreyfuss, P. (2020). Review of Knee Joint Innervation: Implications for Diagnostic Blocks and Radiofrequency Ablation. *Pain Medicine*, 21(5), 922-938. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz189>
- [14] Kim, S. Y., Le, P. U., Kosharsky, B., Kaye, A. D., Shaparin, N., & Downie, S. A. (2016). Is Genicular Nerve Radiofrequency Ablation Safe? A Literature Review and Anatomical Study. *Pain Physician*, 19(5), E697-E705.
- [15] Yasar, E., Kesikburun, S., Kılıç, C., Güzelküçük, Ü., Yazar, F., & Tan, A. K. (2015). Accuracy of Ultrasound-Guided Genicular Nerve Block: A Cadaveric Study. *Pain Physician*, 18(5), E899-E904.
- [16] Fonkoue, L., Behets, C. W., Steyaert, A., Kouassi, J. K., Detrembleur, C., De Waroux, B., & Cornu, O. (2019). Accuracy of fluoroscopic-guided genicular nerve blockade: a need for revisiting anatomical landmarks. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 44, 950-958. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100451>
- [17] González Sotelo, V., Maculé, F., Minguell, J., Bergé, R., Franco, C., & Sala-Blanch, X. (2017). Ultrasound-guided genicular nerve block for pain control after total knee replacement: Preliminary case series and technical note. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64(10), 568-576. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.04.001>
- [18] Choi, W. J., Hwang, S. J., Song, J. G., Leem, J. G., Kang, Y. U., Park, P. H., & Shin, J. W. (2011). Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial. *Pain*, 152(3), 481-487. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.029>
- [19] Walega, D., McCormick, Z., Manning, D., & Avram, M. (2019). Radiofrequency ablation of genicular nerves prior to total knee replacement has no effect on postoperative pain outcomes: a prospective randomized sham-controlled trial with 6-month follow-up. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 44, 646-651. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100094>
- [20] Dasa, V., Lensing, G., Parsons, M., Harris, J., Volaufova, J., & Bliss, R. (2016). Percutaneous freezing of sensory nerves prior to total knee arthroplasty. *The Knee*, 23(3), 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.01.011>

## References

- [1] Zazirnyi, I. M., & Ryzhkov, B. (2019). Rozvytok totalnogo endoprotezuвання kolinnoho suhloba za ostanni 50 rokiv [The evolution of the total knee arthroplasty for the last 50 years]. *Travma*, 20(4), 6-13. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.20.2019.178741> [in Ukrainian].
- [2] Wylde, V., Beswick, A., Bruce, J., Blom, A., Howells, N., & Gooberman-Hill, R. (2018). Chronic pain after total knee arthroplasty. *EFORT Open Reviews*, 3(8), 461-470. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.180004>
- [3] Chan, E. Y., Blyth, F. M., Nairn, L., & Fransen, M. (2013). Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9), 1257-1263. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.011>

# Оцінювання метаболізму кісткової тканини пацієнтів із генералізованим пародонтитом різного ступеня та впливом шкідливих виробничих чинників за вмістом у ротовій рідині білка Klotho

I. В. Возна<sup>1</sup>, А. В. Самойленко<sup>2</sup>, С. В. Павлов<sup>1</sup>, О. О. Кокар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
білок Klotho,  
пародонтит,  
метаболізм  
кісткової тканини.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 274-279

\*E-mail:  
voznair@gmail.com

**Мета роботи** – вивчення вмісту концентрації білка Klotho в ротовій рідині пацієнтів зі шкідливими чинниками виробництва, встановлення кореляційних зв'язків із вмістом маркерів кісткової тканини та метаболізмом вітаміну D.

**Матеріали та методи.** У групу дослідження включили 126 хворих на генералізований пародонтит: початкового (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) і III (n = 18) ступенів тяжкості з хронічним перебігом. Обстежені працювали у шкідливих умовах заводу «Дніпроспецсталь» (м. Запоріжжя). Група порівняння – 32 пацієнти із пародонтозом початкового (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) та III (n = 6) ступенів тяжкості без впливу шкідливих факторів, що пов'язані з роботою. У контрольну групу включили 20 здорових осіб віком 19–25 років без ознак захворювань пародонта. Рівень вітаміну D, VDBP, MMP-8 і остеокальцину визначали методом імуноферментного аналізу, концентрацію розчинної форми білка Klotho – з використанням імуноферментного комплексу ImmunoChem-2100.

**Результати.** У пацієнтів групи дослідження, які працюють у шкідливих умовах виробництва, зниження концентрації білка Klotho в ротовій рідині суттєвіше, ніж в осіб групи порівняння, котрі мали захворювання тканин пародонта, але не працювали у шкідливих умовах. Білок Klotho – ранній маркер прогресування захворювань тканин пародонта, вже на ранніх стадіях захворювання змінюється у зворотній залежності від ступеня тяжкості пародонтиту. Коефіцієнт кореляції між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання пацієнтів становив  $\gamma = -0,957$ ,  $p < 0,05$  у групі порівняння,  $\gamma = -0,906$ ,  $p < 0,05$  у групі дослідження.

У пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта встановили зниження концентрації білка Klotho та паралельне збільшення маркера деструкції кісткової тканини MMP-8, зниження маркера ремоделювання остеокальцину порівняно з відповідними показниками здорових осіб. Зниження концентрації білка Klotho відбувалося на тлі дефіциту вітаміну D і посилювалося зниженням вітаміну-D-зв'язувального білка.

**Висновки.** Білок Klotho – ранній, чутливий і специфічний діагностичний біомаркер розвитку стоматологічних захворювань, його визначення може бути предиктором перебігу запальних захворювань пародонта, їхніх ускладнень. Білок Klotho – один із головних регуляторів метаболічних процесів у кістковій тканині.

**Key words:**  
Klotho protein,  
periodontitis,  
bone tissue,  
metabolism.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (2), 274-279

## Evaluation of the bone tissue metabolism in patients with generalized periodontitis of various degrees exposed to work-related harmful factors by the oral fluid Klotho protein content

I. V. Vozna, A. V. Samoilenko, S. V. Pavlov, O. O. Kokar

**The aim** of the work is to study the Klotho protein concentration in the oral fluid of patients exposed to work-related harmful factors and to reveal correlations with the content of bone tissue and vitamin D metabolism markers.

**Materials and methods.** The study group consisted of 126 patients with generalized periodontitis of initial (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) and III (n = 18) degree of severity, chronic course, working in hazardous conditions of the "Dnipropetsstal" plant in Zaporizhzhia. The comparison group consisted of 32 periodontitis patients of initial (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) and III (n = 6) degree of severity without exposure to work-related harmful factors. The control group included 20 otherwise healthy individuals aged 19–25 years without signs of periodontal diseases. The levels of vitamin D, VDBP, MMP-8 and osteocalcin were determined by enzyme-linked immunosorbent assays, the concentration of soluble Klotho was detected by the enzyme-linked ImmunoChem-2100 immunosorbent assay.

**Results.** It was found, that in the study group of patients working in hazardous work-related conditions, the decrease in oral fluid Klotho protein concentration was greater, than in the comparison group of patients with periodontal diseases, but not exposed to work-related hazardous conditions. The indicator of Klotho protein is an early marker of the periodontal disease progression and varies inversely with the severity of periodontitis, starting in the early stages of the disease. The correlation coefficient between the level of Klotho protein and the degree of the disease severity in the comparison group patients was  $\gamma = -0.957$ ,  $P < 0.05$  and  $\gamma = -0.906$ ,  $P < 0.05$  – in the study group.

In the patients with periodontal diseases, there was a decrease in the Klotho protein concentration with a parallel increase in the marker of bone tissue destruction – MMP-8, and a decrease in the marker of remodeling – osteocalcin, as compared to



the controls. The decrease in Klotho protein concentration occurred with vitamin D deficiency and worsened with the vitamin D-binding protein reduction.

**Conclusions.** The Klotho protein is the early, sensitive and specific diagnostic biomarker in dental diseases, and its measurement can be used as a predictor of inflammatory periodontal disease and its complications. The Klotho protein is one of the main regulators of bone metabolic processes.

## Оценка метаболизма костной ткани пациентов с генерализованным пародонтитом различной степени и влиянием вредных производственных факторов по содержанию в ротовой жидкости белка Klotho

И. В. Возная, А. В. Самойленко, С. В. Павлов, О. А. Кокарь

**Цель работы** – изучение содержания концентрации белка Klotho в ротовой жидкости пациентов с вредными факторами производства, установление корреляционных связей с содержанием маркеров костной ткани и метаболизмом витамина D.

**Материалы и методы.** Группу исследования составили 126 больных с генерализованным пародонтитом: начальной (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) и III (n = 18) степени тяжести с хроническим течением. Обследованные работали во вредных условиях завода «Днепроспецсталь» (г. Запорожье). Группа сравнения – 32 пациента с пародонтитом начальной (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) и III (n = 6) степени тяжести без воздействия производственных вредных факторов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 19–25 лет без признаков заболеваний пародонта. Уровень витамина D, VDBP, MMP-8 и остеокальцина определяли методом иммуноферментного анализа, концентрацию растворимой формы белка Klotho – с использованием иммуноферментного комплекса ImmunoChem-2100.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов группы исследования, работающих во вредных условиях производства, снижение концентрации белка Klotho в ротовой жидкости выражено в большей мере, чем в группе сравнения, пациенты которой имеют заболевания пародонта, но не работают во вредных условиях. Белок Klotho – ранний маркер прогресса заболеваний тканей пародонта, уже на ранних стадиях заболевания изменяется в обратной зависимости от степени тяжести пародонтита. Коэффициент корреляции между уровнем белка Klotho и степенью заболевания пациентов составил  $\gamma = -0,957$ ,  $p < 0,05$  в группе сравнения,  $\gamma = -0,906$ ,  $p < 0,05$  в группе исследования.

У пациентов с заболеваниями тканей пародонта отмечено снижение концентрации белка Klotho при параллельном увеличении маркера деструкции костной ткани MMP-8, снижении маркера ремоделирования остеокальцина по сравнению с соответствующими показателями здоровых лиц. Снижение концентрации белка Klotho отмечено на фоне дефицита витамина D, усиливалось со снижением витамин-D-связывающего белка.

**Выводы.** Белок Klotho – ранний, чувствительный и специфический диагностический биомаркер развития стоматологических заболеваний, его определение может быть предиктором течения воспалительных заболеваний пародонта и их осложнений. Белок Klotho – один из главных регуляторов метаболических процессов в костной ткани.

### Ключевые слова:

белок Klotho, пародонтит, метаболизм костной ткани.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 274-279

Загальновідомий несприятливий вплив шкідливих виробничих чинників сталепромиислового виробництва на здоров'я працівників. Виробничі шкідливі фактори спричиняють не тільки професійні, загальні захворювання, але і впливають на розвиток основних стоматологічних захворювань [1,2].

Останнім часом у фаховій літературі з'являються відомості про підвищення ризику виникнення захворювань органів порожнини рота під впливом негативних чинників виробничого середовища, тому є необхідність в удосконаленні методів вивчення впливу шкідливих чинників на стоматологічне здоров'я [3–5].

Розвиток технологій, що покладені в основу сучасних лабораторних методів, підносить діагностику стоматологічних захворювань на новий рівень, створюючи підґрунтя для розроблення біомаркерів захворювань порожнини рота [6].

Науковий інтерес викликає білок Klotho, який відкрито 20 років тому. У 1997 р. японські й американські вчені на чолі з Yo-ichi Nabeshima виявили новий ген довголіття і назвали його на честь грецької богині долі Клото (грец. Κλωθώ), яка плете нитку життя. Через 7 років ті самі дослідники з'ясували, що активація Klotho суттєво подовжує життя мишам: самцям – на 20–30 %, самицям – до 19 % [7].

У 2000 р., уже через 3 роки після відкриття гена Klotho, в Гуммівському університеті (Японія) здійснили

першу роботу з генної терапії атеросклерозу. Ryozo Nagai et al. увели цей ген щурам, у результаті спостерігали поліпшення стану судин і зниження артеріального тиску [8].

У 2014 р. спільне дослідження японських та американських учених із Медичного університету Jichi, а також університетів Каліфорнії, Бостона показали, що певні варіанти в гені Klotho асоційовані з довголіттям і високими розумовими здібностями [9].

Dubal D. B., Yokoyma J. S. et al. показали, що рівень білка Klotho природно знижується під час старіння організму, що призводить до погіршення пізнавальних здібностей. Підвищення експресії білка Klotho асоційоване з кращими пізнавальними функціями у здорових людей (покрощує пам'ять і здатність до навчання) [10].

Наступні дослідження показали інші ефекти гена Klotho, як-от протипухлинну дію, що зумовлює актуальність його вивчення для формування нових підходів до діагностики та лікування онкологічних захворювань [11,12].

Білок Klotho синтезується передусім у нирках і судинному сплетенні головного мозку. У цих органах виявили найвищий рівень експресії гена Klotho. Рівень експресії суттєво нижчий у різних структурах головного мозку, а також у гіпофізі, парацитоподібній залозі, підшлунковій залозі, репродуктивних органах, сечовому міхурі, кишечнику, скелетних м'язах і внутрішньому вусі.

**Таблиця 1.** Вміст білка Klotho (ng/ml) у ротовій рідині пацієнтів груп дослідження

Ступінь захворювання	Група порівняння	Група дослідження	p при порівнянні груп
Початковий	14,535 (14,047; 15,183)	11,834 (11,431; 12,537)	0,052
I ступінь	11,289 (10,937; 12,053)	9,062 (8,337; 9,634)	<0,001
II ступінь	8,515 (7,348; 10,137)	7,003 (6,268; 7,773)	<0,001
III ступінь	6,849 (6,046; 7,162)	4,989 (4,672; 5,643)	<0,0001
Значення критерію Краскела–Воліса	H (3, n = 32) = 26,88	H (3, n = 126) = 87,91	
p	<0,0001	<0,0001	
Коефіцієнт кореляції гамма між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання	-0,957 (p < 0,05)	-0,906 (p < 0,05)	

У здорових: 14,830 (13,968; 15,958).

Розчинну форму білка Klotho виявляють у крові, сечі, спинномозковій і ротовій рідині [9,13].

Отже, актуальним і перспективним є вивчення білка Klotho при захворюваннях ротової порожнини.

### Мета роботи

Вивчення вмісту концентрації білка Klotho в ротовій рідині пацієнтів зі шкідливими чинниками виробництва, встановлення кореляційних зв'язків із вмістом маркерів кісткової тканини та метаболізмом вітаміну D.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 178 пацієнтів віком 21–50 років, які звернулися в Університетський стоматологічний центр Запорізького державного медичного університету. Організація роботи ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації.

Усіх пацієнтів проінформували про мету, методи дослідження, після чого вони дали письмову згоду на участь.

У групу дослідження включили 126 хворих на генералізований пародонтит: початкового (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) і III (n = 18) ступенів тяжкості з хронічним перебігом. Обстежені працювали у шкідливих умовах заводу «Дніпроспецсталь» (м. Запоріжжя). Група порівняння – 32 пацієнти з пародонтозом початкового (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) та III (n = 6) ступенів тяжкості без впливу шкідливих факторів, що пов'язані з роботою. У контрольну групу включили 20 здорових осіб віком 19–25 років без ознак захворювань пародонта.

Усі пацієнти пройшли клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Стоматологія терапевтична» МОЗ України (2007 р.). Клінічне дослідження схвалено комісією з питань етики та біоетики Запорізького державного медичного університету.

Для дослідження маркерів брали ротову рідину, що отримана без стимуляції, спльовуванням у стерильні пробірки. Потім ротову рідину центрифугували 15 хвилин при 8000 об./хв. Надосадову частину ротової рідини переливали у пластикові пробірки та зберігали за температури -30 °С.

Рівень вітаміну D, VDBP, MMP-8 та остеокальцину визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційного набору реагентів «Vitamin

D binding protein, ELISA» (кат. № 2314) (Immundiagnostik, ФРН), концентрацію розчинної форми білка Klotho – Human soluble – Klotho Assay Kit (IBL International GmbH, ФРН) згідно з інструкціями виробників, використовуючи імуноферментний комплекс ImmunoChem-2100 (США).

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму Statistica 13.0 (ліцензійний номер JPZ8041382130ARCN10-J).

Перевірку нормальності розподілу даних виконали за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Оскільки більшість даних мали розподіл, що відрізняється від нормального, їх наводили як Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) – медіана та міжквартильний розмах. Порівняння між двома незалежними групами виконали за допомогою непараметричного критерію Манна–Вітні, між чотирма групами – за допомогою критерію Краскела–Воліса. Для виявлення зв'язку між ступенем захворювання та рівнем маркера розраховували коефіцієнт кореляції гамма. Різницю вважали статистично значущою при p < 0,05.

### Результати

У результаті імуноферментного визначення маркерів метаболізму вітаміну D, кісткового метаболізму та білка Klotho в ротовій рідині хворих на пародонтит отримали дані, що мають щільний зв'язок із розвитком цієї патології.

Встановили, що захворювання тканин пародонта супроводжувалися вираженими змінами, зокрема зниженням концентрації білка Klotho. У пацієнтів групи дослідження, які працюють у шкідливих умовах виробництва, зниження концентрації білка Klotho в ротовій рідині виражене більше, ніж у групі порівняння, пацієнти якої мають захворювання тканин пародонта, але не працюють у шкідливих умовах (p < 0,05) (табл. 1).

У всіх групах хворих (табл. 1), крім початкового ступеня захворювання у групі порівняння, показники статистично значущо відрізнялись від групи контролю (здорових) (p < 0,05).

Аналізуючи показники хворих на пародонтит початкового ступеня у групах дослідження, не виявили вірогідну різницю за вмістом білка Klotho (p > 0,05).

Встановили, що показник білка Klotho – ранній маркер прогресування захворювань тканин пародонта, вже на ранніх стадіях захворювання змінюється у зворотній залежності від ступеня тяжкості пародонтиту. Коефіцієнт кореляції між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання пацієнтів становив  $\gamma = -0,957$ , p < 0,05 у групі порівняння,  $\gamma = -0,906$ , p < 0,05 – у групі дослідження.

У пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта спостерігали зниження концентрації білка Klotho та паралельне збільшення маркера деструкції кісткової тканини MMP-8, зниження маркера ремоделювання остеокальцину порівняно з відповідними показниками здорових осіб. Зниження концентрації білка Klotho відбувалося на тлі дефіциту вітаміну D і посилювалося зниженням вітамін-D-зв'язувального білка (VDBP) (табл. 2).

Відзначимо, що суттєвіші зміни маркерів спостерігали в пацієнтів групи дослідження (p < 0,05).

Методом математичного аналізу встановили кореляційний зв'язок білка Klotho з маркерами метаболізму

**Таблиця 2.** Вміст вітаміну D, VDBP, MMP-8, остеокальцину (ng/ml) у ротовій рідині пацієнтів груп дослідження

Маркери	Групи	Ступінь захворювання				Значення критерію Краскела–Воліса	p за критерієм Краскела–Воліса	Коефіцієнт кореляції гамма між рівнем маркерів і ступенем захворювання
		початковий	I ступінь	II ступінь	III ступінь			
Вітамін D	Група порівняння	25,73 (24,63; 27,89)	16,94 (14,62; 19,13)	10,93 (8,13; 15,33)	7,05 (6,44; 8,99)	H (3, n = 32) = 21,05	<0,0001	-0,790 (p < 0,05)
	Група дослідження	20,85 (19,89; 23,13)	12,53 (10,92; 13,63)	7,17 (6,24; 8,34)	6,50 (5,26; 7,36)	H (3, n = 126) = 76,38	<0,0001	-0,778 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,016	<0,001	<0,001	0,271			
VDBP	Група порівняння	83,98 (80,53; 86,69)	62,79 (58,81; 71,08)	38,90 (18,94; 47,36)	12,47 (9,86; 18,54)	H (3, n = 32) = 27,28	<0,0001	-0,962 (p < 0,05)
	Група дослідження	75,41 (74,09; 81,10)	50,27 (46,94; 57,26)	24,78 (15,52; 32,12)	10,04 (6,29; 11,98)	H (3, n = 126) = 97,67	<0,0001	-0,966 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,034	<0,001	0,017	0,102			
MMP-8	Група порівняння	0,764 (0,453; 0,817)	0,780 (0,637; 0,936)	1,696 (1,455; 1,933)	6,798 (4,518; 9,852)	H (3, n = 32) = 26,21	<0,0001	0,892 (p < 0,05)
	Група дослідження	0,830 (0,626; 0,999)	1,084 (0,837; 1,404)	2,899 (2,403; 3,163)	10,075 (7,815; 12,295)	H (3, n = 126) = 99,43	<0,0001	0,965 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,341	0,014	<0,0001	<0,0001			
Остеокальцин	Група порівняння	2,064 (1,987; 2,136)	1,529 (1,349; 1,703)	0,913 (0,838; 1,187)	0,693 (0,167; 0,875)	H (3, n = 32) = 25,66	<0,0001	-0,919 (p < 0,05)
	Група дослідження	1,797 (1,703; 1,988)	1,210 (1,097; 1,539)	0,616 (0,549; 0,692)	0,165 (0,098; 0,345)	H (3, n = 126) = 100,97	<0,0001	-0,987 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,034	0,020	<0,0001	<0,0001			

кісткової тканини, вітаміну D і VDBP окремо для груп дослідження та порівняння, контрольної групи (табл. 3).

Так, у групі дослідження виявили статистично значущий прямий кореляційний зв'язок середньої сили білка Klotho з вітаміном D, прямий сильний зв'язок білка Klotho з VDBP і остеокальцином. Білок Klotho показав сильний зворотний зв'язок із MMP-8 (рис. 1).

У групі порівняння виявили статистично значущий прямий сильний зв'язок білка Klotho з вітаміном D, VDBP, остеокальцином, а також зворотний сильний зв'язок із MMP-8 (рис. 2).

У контрольній групі не виявили зв'язок між білком Klotho та маркерами.

## Обговорення

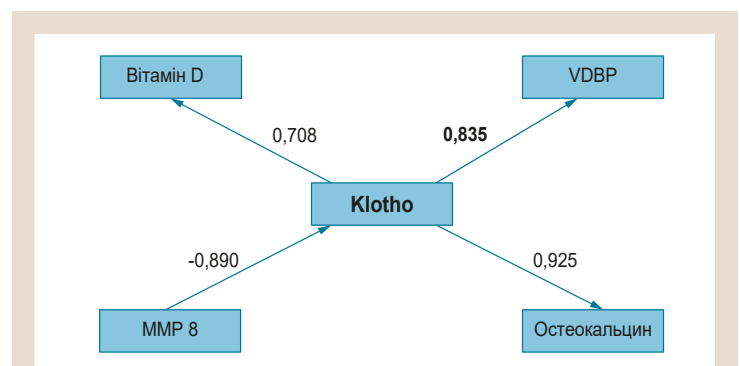
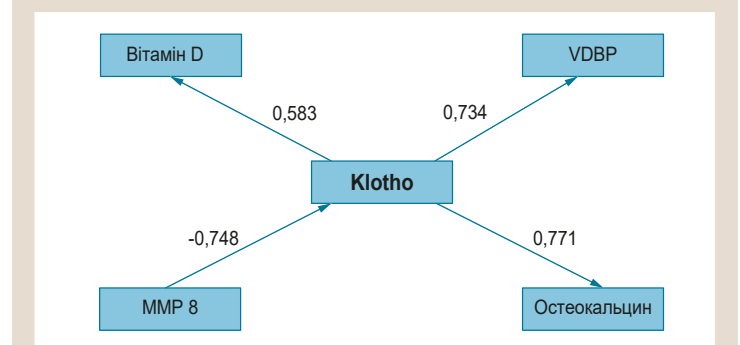
Встановлений кореляційний зв'язок концентрації білка Klotho з маркерами метаболізму кісткової тканини, вітаміну D пояснюється його загальнобіологічними властивостями.

Окислювальний стрес причетний до патогенезу багатьох системних захворювань і захворювань порожнини рота. Антиоксидантна активність Klotho має важливе значення в загальнобіологічній функції антистаріння, оскільки відома роль вільних радикалів у механізмах старіння організму загалом та ініціюванні процесів деструкції кісткової тканини зокрема [14]. Daniela Miricescu, Alexandra Totan дослідили можливий зв'язок між маркерами окислювального стресу та втратою альвеолярної кістки. Рівні MMP-8, 25(OH)D та остеокальцину вірогідно вищі у групі хронічного пародонтиту порівняно з контролем (p < 0,05). Значущі позитивні кореляційні зв'язки виявлені між MMP-8, 25(OH)D, остеокальцином і клінічними параметрами пародонтиту [15].

Остеоцити в мінералізованому кістковому матриці контролюють ремоделювання кісток шляхом регулювання активності остеобластів та остеокластів. Остеоцити експресують супресор старіння Klotho, але функціо-

**Таблиця 3.** Кореляційна матриця білка Klotho з маркерами метаболізму вітаміну D, VDBP, метаболізму кісткової тканини в пацієнтів груп дослідження

Маркер	Група порівняння	Група дослідження	Здорові
Вітамін D	0,708	0,583	-0,386
MMP 8	-0,890	-0,748	0,179
VDBP	0,835	0,734	-0,122
Остеокальцин	0,925	0,771	0,096

**Рис. 1.** Кореляційна матриця зв'язку білка Klotho з вітаміном D, VDBP, MMP-8, остеокальцином у пацієнтів групи дослідження.**Рис. 2.** Кореляційна матриця зв'язку білка Klotho з вітаміном D, VDBP, MMP-8, остеокальцином у пацієнтів групи порівняння.

нальна роль цього білка у скелетному гомеостазі була невідома. Komaba H., Kaludjergovic J. et al. встановили ключову роль експресованого остеоцитами Klotho в регуляції кісткового метаболізму, виявили новий механізм, за допомогою якого остеоцити контролюють утворення кісток [16].

Nabeshima Y., Imura H. з'ясували, що Klotho відіграє ключову роль у регуляції гомеостазу кальцію в лікворі тіла завдяки впливу на сплетіння судинної оболонки, парашитоподібних залоз і нефронів. Klotho регулює позаклітинну концентрацію кальцію, постійно підтримує його концентрацію у вузьких фізіологічних межах [17].

Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів щодо рівнів остеокальцину в слині здорових осіб і пацієнтів із пародонтитом [18]. Крім того, дослідники встановили невірогідну кореляцію між рівнем остеокальцину та вираженістю пародонтиту. Результати цього дослідження підтверджують гіпотезу, що низький рівень остеокальцину у слині можна вважати негативним показником прогресування та тяжкості захворювань пародонта.

Поділяємо думку, що біомаркери ротової рідини інформативні для діагностики та спостереження за динамікою захворювань порожнини рота, дають змогу виконати раннє оцінювання ризику ускладнень і моніторинг прогресування захворювань тканин пародонта, їх лікування [19].

На нашу думку, наведені факти є ключовими для розуміння патогенезу захворювань порожнини рота, а також розроблення нових алгоритмів лабораторного обстеження таких хворих із визначенням концентрації білка Klotho.

## Висновки

1. Білок Klotho – ранній, чутливий і специфічний діагностичний біомаркер розвитку стоматологічних захворювань, його визначення може бути предиктором перебігу запальних захворювань пародонта, їхніх ускладнень.

2. Білок Klotho – один із головних регуляторів метаболічних процесів у кістковій тканині.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні й обґрунтуванні нових алгоритмів і протоколів лабораторного обстеження стоматологічних хворих із використанням білка Klotho, а також передбачають детальне вивчення його ролі в патогенезі стоматологічних захворювань.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

## Відомості про авторів:

Возна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7708-4159](https://orcid.org/0000-0001-7708-4159)

Самойленко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Павлов С. В., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Vozna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Samoilenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Pavlov S. V., PhD, DSc, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Возна И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтической и хирургической стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Самойленко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

Павлов С. В., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кокарь О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Орехова О. В. Захворюваність працівників гірничо-металургійної галузі за результатами періодичних медичних оглядів. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 2. С. 62-67.
- [2] Самойленко А. В., Возна І. В. Рівень та структура основних стоматологічних захворювань працівників заводу «Дніпрспецсталь». *Україна. Здоров'я нації*. 2019. № 1. С. 19-22.
- [3] Гавришук А. В. Обґрунтування комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників металургійної промисловості: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Державна установа «Інститут стоматології НАМН України». Одеса, 2015. 20 с.
- [4] Чубій І. З., Рожко М. М. Лікування генералізованого пародонтиту початкового ступеня розвитку в осіб, які проживають на екологічно забруднених територіях Прикарпаття. *Український стоматологічний альманах*. 2015. № 6. С. 5-8.
- [5] Груздева А. А. Влияние производственных факторов железорудного производства на ткани пародонта. *Вісник стоматології*. 2015. № 1. С. 39-42.
- [6] Самойленко А. В., Павлов С. В., Возна І. В. Застосування діагностичних маркерів ротової рідини в ранній діагностиці стоматологічного захворювання в працівників сталепромислових підприємств. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 60-64.
- [7] Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing / M. Kuro-o et al. *Nature*. 1997. Vol. 390. Issue 6655. P. 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [8] Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases / R. Nagai et al. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2000. Vol. 57. Issue 5. P. 738-746. <https://doi.org/10.1007/s000180050038>
- [9] Белок α-клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях / Т. А. Прохорова и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. № 1. С. 80-88. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019191901180>
- [10] Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition / D. B. Dubal et al. *Cell Reports*. 2014. Vol. 7. Issue 4. P. 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>
- [11] Мелехин В. В., Макеев О. Г. Ген klotho: современные представления о структуре и функциях. Возможные механизмы противоопухоле-



- вого действия. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018. Т. 15. № 3. С. 393-404. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404>
- [12] Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human hepatocellular carcinoma / X. Tang et al. *Laboratory Investigation*. 2016. Vol. 96. Issue 2. P. 197-205. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.86>
- [13] Мельник А. А. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек. *Почки*. 2017. Т. 6. № 3. С. 132-138. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027>
- [14] Berezin A. E., Pavlov S. V., Pakholchuk O. P. Emerging Role of the Fibroblast Growth Factor 23/Klotho Axis in Cardiovascular and Metabolic Conditions: A Narrative Review. *Journal of Biochemical Technology*. 2020. Vol. 11. Issue 2. P. 1-9.
- [15] Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis / D. Miricescu et al. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2014. Vol. 72. Issue 1. P. 42-47. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.795659>
- [16] Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation / H. Komaba et al. *Kidney International*. 2017. Vol. 92. Issue 3. P. 599-611. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.014>
- [17] Nabeshima Y., Imura H.  $\alpha$ -Klotho: A Regulator That Integrates Calcium Homeostasis. *American Journal of Nephrology*. 2008. Vol. 28. Issue 3. P. 455-464. <https://doi.org/10.1159/000112824>
- [18] Evaluation of Osteocalcin Levels in Saliva of Periodontitis Patients and Their Correlation with the Disease Severity: A Cross-Sectional Study / H. Shazam et al. *European Journal of Dentistry*. 2020. Vol. 14. Issue 3. P. 352-359. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710143>
- [19] Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies / L. Melguizo-Rodríguez et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 14. P. 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>
- [10] Dubal, D. B., Yokoyama, J. S., Zhu, L., Broestl, L., Worden, K., Wang, D., Sturm, V. E., Kim, D., Klein, E., Yu, G. Q., Ho, K., Eilertson, K. E., Yu, L., Kuro-o, M., De Jager, P. L., Coppola, G., Small, G. W., Bennett, D. A., Kramer, J. H., Abraham, C. R., ... Mucke, L. (2014). Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition. *Cell Reports*, 7(4), 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>
- [11] Melekhin, V. V., & Makeyev, O. G. (2018). Gen klotho: sovremennye predstavleniya o strukture i funktsiyakh. Vozmozhnyye mekhanizmy protivopukhlevogo deystviya [Klotho gene: modern view on the structure and function. Possible mechanisms of antitumor action]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 15(3), 393-404. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404> [in Russian].
- [12] Tang, X., Wang, Y., Fan, Z., Ji, G., Wang, M., Lin, J., Huang, S., & Meltzer, S. J. (2016). Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human hepatocellular carcinoma. *Laboratory Investigation*, 96(2), 197-205. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.86>
- [13] Melnik, A. A. (2017). Belok Klotho i faktor rosta fibroblastov FGF23 kak markery khronicheskoi bolezni pochek [Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease]. *Pochki*, 6(3), 132-138. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027> [in Russian].
- [14] Berezin, A. E., Pavlov, S. V., & Pakholchuk, O. P. (2020). Emerging Role of the Fibroblast Growth Factor 23/Klotho Axis in Cardiovascular and Metabolic Conditions: A Narrative Review. *Journal of Biochemical Technology*, 11(2), 1-9.
- [15] Miricescu, D., Totan, A., Calenic, B., Mocanu, B., Didulescu, A., Mohora, M., Spinu, T., & Greabu, M. (2014). Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(1), 42-47. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.795659>
- [16] Komaba, H., Kaludjerovic, J., Hu, D. Z., Nagano, K., Amano, K., Ide, N., Sato, T., Densmore, M. J., Hanai, J. I., Olason, H., Bellido, T., Larsson, T. E., Baron, R., & Lanske, B. (2017). Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney International*, 92(3), 599-611. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.014>
- [17] Nabeshima, Y., & Imura, H. (2008).  $\alpha$ -Klotho: A Regulator That Integrates Calcium Homeostasis. *American Journal of Nephrology*, 28(3), 455-464. <https://doi.org/10.1159/000112824>
- [18] Shazam, H., Shaikh, F., Hussain, Z., Majeed, M. M., Khan, S., & Khurshid, Z. (2020). Evaluation of Osteocalcin Levels in Saliva of Periodontitis Patients and Their Correlation with the Disease Severity: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Dentistry*, 14(3), 352-359. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710143>
- [19] Melguizo-Rodríguez, L., Costela-Ruiz, V. J., Manzano-Moreno, F. J., Ruiz, C., & Illescas-Montes, R. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), Article 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>

## References

- [1] Orehova, O. V. (2016). Zakhvoriuvaniest pratsivnykiv hirnycho-metallurhiinoi haluzi za rezul'tatyamy periodychnykh medychnykh ohliadiiv [The incidence of workers of the mining industry on the results of periodic medical examinations]. *Dovkillia ta zdorovia*, (2), 62-67. [in Ukrainian].
- [2] Samoilenko, A. V., & Vozna, I. V. (2019). Riven ta struktura osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan pratsivnykiv zavodu "Dniprospepstal" [The prevalence of major dental diseases among employees of "Dniprospepstal" plant]. *Ukraina. Zdorovia natsii*, (1), 19-22. [in Ukrainian].
- [3] Gavrischuk, A. V. (2015). *Obgruntuvannia kompleksnoi profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan u robotnykiv metallurhiinoi promyslovosti*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Substantiation of comprehensive prevention of basic stomatological diseases for the workers of metallurgical industry]. (Extended abstract of candidate's thesis). Derzhavna ustanova "Instytut stomatolohii NAMN Ukrainy". [in Ukrainian].
- [4] Chubij, I. Z., & Rozhko, M. M. (2015). Likuvannia heneralizovanoho parodontytu pochatkovoho stupenia rozvytku v osib, yaki prozhyvaiut na ekolohichno zabrudnenykh terytoriakh Prykarpattia [Treatment of generalized periodontitis of initial stage in people who lives in polluted areas of Precarpathians]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (6), 5-8. [in Ukrainian].
- [5] Gruzdeva, A. A. (2015). Vliyanie proizvodstvennykh faktorov zhelezorudnogo proizvodstva na tkani parodonta [Influence of production factors of iron ore production on periodontal tissues]. *Visnyk stomatolohii*, (1), 39-42. [in Russian].
- [6] Samoilenko, A. V., Pavlov, S. V., & Vozna, I. V. (2018). Zastosuvannia diahnostychnykh markeriv rotovoi ridyny v rannii diahnozytsi stomatolohichnoi zakhvoriuvanosti v pratsivnykiv stalepromyslovykh pidpriemstv [The diagnostic markers' application of the oral liquid in the early diagnostics of the dental morbidity in the staff of the steel-manufacturing enterprises' employees]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (2), 60-64. [in Ukrainian].
- [7] Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-lida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., & Nabeshima, Y. I. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655), 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [8] Nagai, R., Saito, Y., Ohyama, Y., Aizawa, H., Suga, T., Nakamura, T., Kurabayashi, M., & Kuroo, M. (2000). Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 57(5), 738-746. <https://doi.org/10.1007/s000180050038>
- [9] Prokhorova, T. A., Boksha, I. S., Savushkina, O. K., Tereshkina, E. B., & Burbaeva, H. Sh. (2019). Belok  $\alpha$ -klotho pri neurodegenerativnykh i psikhicheskikh zaboolevaniyakh [ $\alpha$ -Klotho protein in neurodegenerative and mental diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, (1), 80-88. <https://doi.org/10.17116/inevro201911901180> [in Russian].

## Підстави юридичної відповідальності у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я

О. Г. Алексеев\*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** підстави юридичної відповідальності, фармацевтичний сектор, постанова.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 280-285

\*E-mail: agagroup@ukr.net

**Мета роботи** – з'ясування змісту та сутності підстав юридичної відповідальності, визначення головних ознак кожного з елементів.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконали з використанням методів синтезу й аналізу, порівняльно-правового методу.

**Результати.** Підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері: факт здійснення діяння, яке відповідне законодавству визначає як правопорушення, тобто фактична підстава; наявність норми права, що забороняє таку поведінку та встановлює відповідні санкції, – нормативна підстава; відсутність підстав для звільнення від відповідальності; наявність правозастосовного акта, тобто письмового рішення компетентного органу, в якому особа визнається винною та їй призначаються вид і міра покарання, – процесуальна підстава.

Процесуальною підставою юридичної відповідальності є рішення відповідного компетентного органу, в якому визначається вид та міра покарання порушника. За загальним правилом, таке рішення має письмову форму та специфічні (залежно від виду відповідальності) механізми доведення до відома винної особи порядку виконання, а також безпосередньо зміст рішення уповноваженого органу.

Аналіз відповідної нормативної бази, що виконаний під час дослідження, свідчить про певні неузгодженості в законодавчих актах, які регулюють фармацевтичну сферу саме в контексті юридичної відповідальності. Статті Основ законодавства України про охорону здоров'я та Закон України «Про лікарські засоби» містять різний перелік видів юридичної відповідальності за порушення галузевого законодавства. Так, стаття 80 Основ не передбачає настання дисциплінарної відповідальності, що, на нашу думку, може мати доволі неприємні прецеденти. Для підвищення ефективності механізму юридичної відповідальності вважаємо за доцільне внести зміни до статті 80 Основ.

**Висновки.** Підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері відповідають загальноприйнятим підходам до класифікації, а також мають специфічні, галузеві риси. Для притягнення до юридичної відповідальності порушника фармацевтичного законодавства необхідна наявність кількох елементів, і тільки їхня сукупність визначає юридичну відповідальність у фармацевтичній сфері як можливу та належну.

**Key words:** grounds of legal responsibility, pharmaceutical industry, resolution.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 280-285

### Grounds for legal liability in the pharmaceutical sector of the healthcare sector

O. H. Aleksieiev

**The aim.** To find out the content and essence of the legal liability grounds, to determine the main features of each element.

**Materials and methods.** Synthesis, analysis and comparative law methods were used in the course of the study.

**Results.** The grounds for legal liability in the pharmaceutical field are: 1) the fact of committing an act, defined as an offence by the relevant legislation, i.e. the factual basis; 2) the existence of a legal rule that prohibits such behavior and establishes appropriate sanctions, i.e. the regulatory basis; 3) lack of grounds for release from liability; 4) the existence of a law enforcement act, a written decision of the competent authority in which the person is found guilty and assigned the type and measure of punishment, i.e. the procedural basis.

The analysis of the relevant regulatory framework shows some inconsistencies in the legislation governing the pharmaceutical sector in the context of legal liability. Thus, the cited articles of Fundamentals and the Law of Ukraine "On Medicinal Products" presume different types of legal liability for violations of the sectoral legislation. The fact is that Article 80 of the Fundamentals does not presume disciplinary liability, which, in our opinion, may have quite unpleasant precedents. In order to increase the effectiveness of the legal liability mechanism, we consider it appropriate to amend Article 80 of the Fundamentals.

**Conclusions.** The grounds for legal responsibility in the pharmaceutical sphere correspond to the generally accepted approaches to their classification, and also have branch-specific features. In order to bring a violator of pharmaceutical legislation to justice, it is necessary to have several elements and only their combination determines the legal responsibility in the pharmaceutical field as possible and appropriate.

### Основания юридической ответственности в фармацевтическом секторе здравоохранения

A. G. Alekseev

**Цель работы** – установление содержания и сущности оснований юридической ответственности, определение главных признаков каждого из элементов.

**Материалы и методы.** Исследование проведено с использованием методов синтеза и анализа, сравнительно-правового метода.

**Результаты.** Основания юридической ответственности в фармацевтической сфере: факт совершения деяния, которое соответствующее законодательство определяет как правонарушение, то есть фактическое основание; наличие нормы права, которая запрещает такое поведение и устанавливает соответствующие санкции, – нормативное основание; отсутствие оснований для освобождения от ответственности; наличие правоприменительного акта, то есть письменное решение компетентного органа, в котором лицо признается виновным и ему назначаются вид и мера наказания, – процессуальное основание.

Процессуальным основанием юридической ответственности является решение соответствующего компетентного органа, в котором определяются вид и мера наказания нарушителя. По общему правилу, такое решение должно быть в письменной форме и имеет специфические (в зависимости от вида ответственности) механизмы доведения до сведения виновного лица порядка выполнения, также непосредственно содержание решения уполномоченного органа.

Анализ соответствующей нормативной базы, проведенный в ходе исследования, свидетельствует об определенной несогласованности в законодательных актах, регулирующих фармацевтическую сферу именно в контексте юридической ответственности. Статьи Основ законодательства Украины о здравоохранении и Закон Украины «О лекарственных средствах» содержат разный перечень видов юридической ответственности за нарушение отраслевого законодательства. Так, статья 80 Основ не предусматривает наступление дисциплинарной ответственности, что, по нашему мнению, может иметь неприятные прецеденты. Для повышения эффективности механизма юридической ответственности целесообразным считаем внесение изменений в статью 80 Основ.

**Выводы.** Основания юридической ответственности в фармацевтической сфере соответствуют общепринятым подходам к классификации, а также имеют специфические, отраслевые особенности. Для привлечения к юридической ответственности нарушителя фармацевтического законодательства необходимо наличие нескольких элементов, и только их совокупность определяет юридическую ответственность в фармацевтической сфере как возможную и надлежащую.

**Ключевые слова:** основания юридической ответственности, фармацевтический сектор, постановление.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 280-285

Юридична відповідальність – один із головних механізмів забезпечення дисципліни, законності, порядку загалом і у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я зокрема. Актуальним є вивчення сутності юридичної відповідальності та одного з головних її аспектів – підстав настання, адже рівень її визначеності та ефективності показує здатність держави ефективно реагувати на порушення у сфері охорони здоров'я та здійснювати захист конституційних прав громадян на охорону здоров'я, забезпечення якісними, доступними та безпечними ліками.

У міжнародному фармацевтичному просторі юридична відповідальність давно стала потужним важелем впливу на якість і доступність лікарських засобів. Так, у дослідженні Kristina M. Lybecker і Lachlan Watkins, аналізуючи нормативну базу США та Великої Британії, розрізняють види відповідальності у фармацевтичному секторі [1]. Gursharan Singh показали, що одним із найважливіших напрямів перетину фармацевтичної медицини та цивільного законодавства є законодавство про відповідальність за належну якість лікарських засобів [2].

## Мета роботи

З'ясування змісту та сутності підстав юридичної відповідальності у фармацевтичному секторі, визначення головних ознак кожного з елементів.

## Матеріали і методи дослідження

Протягом роботи використовували методи синтезу й аналізу, порівняльно-правовий.

## Результати

До підстав юридичної відповідальності в теорії права належить сукупність обставин, наявність яких робить відповідальність можливою та належною [3]. Отже, якщо хоча б одна з обставин буде відсутня, юридична

відповідальність виключена. Підстави юридичної відповідальності:

1) факт здійснення діяння, яке відповідне законодавство визначає як правопорушення, тобто *фактична підстава*;

2) наявність норми права, яка забороняє таку поведінку та встановлює відповідні санкції, – *нормативна підстава*;

3) відсутність підстав для звільнення від відповідальності. Слід відзначити, що така відсутність визначається залежно від виду відповідальності в різних галузях законодавства (цивільному, адміністративному, трудовому тощо). Як приклад можна навести Кримінальний кодекс (КК), стаття 44 якого встановлює: особа, яка вчинила кримінальне правопорушення, звільняється від кримінальної відповідальності у випадках, передбачених КК. Такими обставинами визначено дійове каяття (ст. 45); у зв'язку із примиренням винного з потерпілим (ст. 46); у зв'язку з передачею особи на поруки (ст. 47); у зв'язку зі зміною обстановки (ст. 48); у зв'язку з закінченням строків давності (ст. 49). Продовжуючи тему звільнення підстав від кримінальної відповідальності, слід додати, що звільнення здійснюється тільки судом у порядку, що визначений законом;

4) наявність правозастосовного акта, тобто письмове рішення компетентного органу, в якому особа визнається винною та їй призначаються вид і міра покарання, – *процесуальна підстава*.

Розглянемо ці підстави в контексті відповідальності у фармацевтичній сфері.

**Фактична підстава.** Вітрук М. В. визначає, що фактичною підставою юридичної відповідальності є вчинення правопорушення, склад якого передбачений законом [4]. Відзначимо, що факт скоєння правопорушення (тобто порушення встановлених правових норм) – підстава різних видів юридичної відповідальності (адміністративної, кримінальної тощо), а якщо йтиметься про відповідальність цивільно-правову, то підставою буде не тільки порушення норм права, але і порушення умов договору.

Як визначають дослідники теорії права, правопорушення – це протиправне, винне, соціально шкідливе діяння (дія чи бездіяльність) деліктоздатної особи, яке тягне за собою юридично визначені для правопорушника негативні наслідки [5].

Отже, протиправною поведінкою є винна поведінка особи, яка неналежним чином або взагалі не виконує вимоги правових норм. Винність у цьому випадку – необхідний елемент, адже вона визначає свідомість, а отже і караність особи. Обов'язковим елементом протиправної поведінки також є нормативність, тобто закріплення моделі поведінки особи нормою права.

Нормативно-правова база фармацевтичного сектора доволі масивна, певним чином розпорошена, бо, враховуючи комплексний характер фармацевтичного сектора, правовідносини, що в ній виникають, регулюються нормами різних галузей права. Основні законодавчі акти, що є своєрідним правовим базисом галузі, – Основи законодавства України про охорону здоров'я (далі – Основи) та Закон України «Про лікарські засоби».

Відповідно до ст. 80 Основ, особи, винні у порушенні законодавства про охорону здоров'я, несуть цивільну, адміністративну або кримінальну відповідальність згідно з законодавством. Стаття 27 Закону України «Про лікарські засоби» закріплює правовий обов'язок осіб, винних у порушенні законодавства про лікарські засоби, понести дисциплінарну, адміністративну, цивільно-правову або кримінальну відповідальність згідно з законодавством.

Прикладом фактичної підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері є дії заступника завідувача КП «Кам'янська центральна районна аптека № 29», яка рішенням Олександрівського районного суду Кіровоградської області від 03.10.2019 р. визнана винною у вчиненні злочину, що передбачений ч. 1 ст. 320 ККУ Порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів. Безпосередній факт вчинення правопорушення (фактична підстава) – реалізація цією особою без рецепта трьох конволют (по 10 пігулок у кожній) медичного препарату «Кодтерпін ІС», які, за висновком експертизи № 603 від 24.07.2018 р., містять кодеїн, що належить до наркотичних засобів, обіг яких обмежено, загальна маса становила 0,2 г; це суперечить п. 3 Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів [6].

Отже, фактичною підставою юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері є порушення законодавства про охорону здоров'я та лікарські засоби.

Відзначимо, що аналіз відповідної нормативної бази, що здійснений під час дослідження, свідчить про певні неузгодженості законодавчих актів, що регулюють фармацевтичну сферу саме в контексті юридичної відповідальності. Уже цитовані статті Основ та Закону України «Про лікарські засоби» містять різний перелік видів юридичної відповідальності за порушення галузевого законодавства. Так, стаття 80 Основ не передбачає настання дисциплінарної відповідальності, що, на нашу думку, може мати доволі неприємні прецеденти. В обґрунтування цієї позиції цитуємо відповідну статтю: «Стаття 80. Відповідальність за порушення законодавства про охорону здоров'я. Особи, винні у порушенні

законодавства про охорону здоров'я, несуть цивільну, адміністративну або кримінальну відповідальність згідно із законодавством».

Відповідно до ст. 1 Основ, законодавство України про охорону здоров'я базується на Конституції України та складається з цих Основ та інших прийнятих відповідно до них актів законодавства, що регулюють суспільні відносини у сфері охорони здоров'я. Тобто виникає казус: закон, що визначає правові, організаційні, економічні та соціальні засади охорони здоров'я в Україні взагалі не передбачає дисциплінарної відповідальності одного з головних суб'єктів правовідносин у сфері охорони здоров'я – медичного та фармацевтичного працівника. Не може йтися про караність за ті чи інші порушення законодавства у сфері охорони здоров'я тільки трьома видами юридичної відповідальності – адміністративною, цивільною та кримінальною. Бо в такому випадку є поєднання двох статусів працівника сфери охорони здоров'я: загального, тобто як звичайного працівника, який виконує професійні обов'язки в межах локального трудового законодавства, спеціального – особи, що внаслідок вимог законодавства під час виконання трудової функції (надання медичної допомоги, реалізації лікарських засобів, здійснення фармацевтичної опіки тощо) має кваліфікацію та спеціальність, котрі, внаслідок вимог законодавства, потребують додаткових трудових обов'язків.

Простий приклад – стаття 40 Основ Лікарська таємниця, за якою медичні працівники та інші особи, яким у зв'язку з виконанням професійних або службових обов'язків стало відомо про хворобу, медичне обстеження, огляд та їх результати, інтимну і сімейну сторону життя громадянина, не мають права розголошувати ці відомості, крім передбачених законодавчими актами випадків [7].

Закріплюючи право пацієнта на приватність, законодавець одночасно захистив його можливістю застосування кримінальної (ст. 145 ККУ) або цивільно-правової відповідальності (можливість захисту в судовому порядку честі та гідності, стягнення моральної шкоди тощо). Але якщо таке розголошення, вчинене фармацевтичним працівником, не мало тяжких наслідків, як це наведено у ст. 145? Або якщо такі дії не спричинили значущу моральну шкоду? Незрозуміло, чому законодавцем не передбачена можливість саме у межах дисциплінарної відповідальності (наприклад, шляхом оголошення догани) покарати порушника. Адже і стаття 78 Основ, і Професійні обов'язки медичних та фармацевтичних працівників до таких включає обов'язок зберігати лікарську таємницю. В цьому контексті погоджуємося з думкою О. І. Процевського про те, що дисциплінарним проступком є винна протиправна дія (бездіяльність) особи, яка знаходиться у трудових відносинах, порушує внутрішній трудовий розпорядок, трудові обов'язки, правила спільної праці [8]. Маємо на увазі, що порушення професійних обов'язків – безумовна підстава дисциплінарної відповідальності, але, на жаль, визначаючи на законодавчому рівні професійні обов'язки фармацевтичних працівників, законодавець чомусь не передбачив можливість покарання за їхнє невиконання або неналежне покарання шляхом притягнення винних осіб до дисциплінарної відповідальності.



Тому для підвищення ефективності механізму юридичної відповідальності вважаємо за доцільне внести зміни до ст. 80 Основ та викласти її в такій редакції: «Стаття 80. Відповідальність за порушення законодавства про охорону здоров'я. Особи, винні у порушенні законодавства про охорону здоров'я, несуть цивільну, адміністративну, кримінальну або дисциплінарну відповідальність згідно з законодавством».

**Нормативна підстава.** Як визначає О. А. Соколов, нормативна підстава відіграє провідну роль, адже саме вона визначає, які саме діяння є правопорушеннями, і містить санкції, що можна застосувати у разі їх скоєння. Без нормативної підстави не може існувати ані фактична, ані процесуальна підстави [9].

Фармацевтичне законодавство як галузь – категорія комплексна, тому доцільною вважаємо характеристику нормативної підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері як системи правових норм, за допомогою яких визначені:

– злочини у фармацевтичній сфері (ККУ). Приклад: стаття 140 ККУ визначає злочин і передбачає відповідні санкції за неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником, а саме невиконання чи неналежне виконання медичним або фармацевтичним працівником своїх професійних обов'язків унаслідок недбалого чи несумлінного до них ставлення, якщо це спричинило тяжкі наслідки для хворого;

– адміністративні правопорушення (КУпАП і деякі законодавчі акти, як-от Закон України «Про рекламу»). Приклад: статтею 42-4 КУпАП встановлено адміністративну відповідальність за продаж лікарських засобів без рецепта у заборонених законодавством випадках;

– дисциплінарні проступки (зокрема КЗпП, законодавчі акти галузевого законодавства, зокрема Основи). Приклад: відповідно до п. 7 ст. 40 КЗпП поява працівника (зокрема фармацевтичного) на роботі в нетверезому стані, у стані наркотичного або токсичного сп'яніння є порушенням трудової дисципліни, за яке працедавець може застосувати дисциплінарне стягнення у вигляді звільнення;

– цивільні правопорушення (ЦК України, договори між учасниками фармацевтичних правовідносин).

Враховуючи узагальнені підходи різних авторів до визначення змісту поняття цивільно-правової відповідальності, констатуємо, що вона визначається законом або договором. Тобто норми, що передбачають відповідальність суб'єкта за цивільне правопорушення, містяться або в цивільному законодавстві, або у відповідному розділі договору. Відповідно до ч. 1., ст. 1 Цивільного кодексу України, цивільним законодавством регулюються особисті немайнові та майнові відносини (цивільні відносини), засновані на юридичній рівності, вільному волевиявленні, майновій самостійності їх учасників. Основним актом цивільного законодавства України є Цивільний кодекс України. Актами цивільного законодавства є також інші закони України, які ухвалюються відповідно до Конституції України та цього Кодексу. Актами цивільного законодавства є також постанови Кабінету Міністрів України [10].

Цивільним кодексом закріплено невичерпний перелік особистих немайнових прав, але, враховуючи вектор

нашого дослідження, серед них слід виокремити право на життя, право на охорону здоров'я, право на безпечне для життя та здоров'я довкілля. Як відомо, результатом будь-якого етапу фармацевтичної діяльності є створення, виробництво та реалізація якісних і безпечних лікарських засобів – тобто має безпосередній вплив на забезпечення названих особистих немайнових прав громадян. Отже, нормативною підставою юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері є порушення норми цивільного законодавства (або договорів), що закріплюють права громадян на життя, право на охорону здоров'я, право на безпечне для життя і здоров'я довкілля та пов'язані з обігом лікарських засобів. Звісно, якщо у складі правопорушення немає ознак інших видів відповідальності (зокрема кримінальної).

**Процесуальна підстава.** Процесуальною підставою юридичної відповідальності є рішення відповідного компетентного органу, в якому визначаються вид і міра покарання порушника. За загальним правилом, таке рішення має письмову форму та специфічні, залежні від виду відповідальності механізми доведення до відома винної особи порядку виконання, а також безпосередньо зміст рішення уповноваженого органу.

Наводимо характеристику таких рішень залежно від видів юридичної відповідальності.

**Кримінальна відповідальність.** За статтею 369 Кримінального процесуального кодексу (КПК) України, судові рішення, у якому суд вирішує обвинувачення по суті, викладається у формі вироку.

Стаття 373 КПК визначає види вироків. Так, вирок може бути виправдальним (ухвалюється у разі, якщо не доведено, що вчинено кримінальне правопорушення, в якому обвинувачується особа, або що кримінальне правопорушення вчинене обвинуваченим, або що в діянні обвинуваченого є склад кримінального правопорушення) або обвинувальним (якщо обвинувачений визнається винним у вчиненні кримінального правопорушення) [11].

*Приклад 1:* 15 жовтня 2015 р. у справі № 263/11614/15-к Жовтневим районним судом міста Маріуполя під головуванням судді Ікорської Є. С. визнано винною у вчиненні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 320 КК України.

*Приклад 2:* 13 грудня 2017 р. Гадацьким районним судом Полтавської області у справі № 526/1592/16-к фармацевта аптеки № 5 ТОВ «Євразія» визнано невинною у пред'явленому обвинуваченні за ч. 1 ст. 320 КК України та виправдано у зв'язку з недоведеністю вчинення нею кримінального правопорушення [12].

**Адміністративна відповідальність.** Згідно зі статтею 241 Кодексу адміністративного судочинства, розрізняють ухвали, рішення, постанови.

Судовий розгляд у суді першої інстанції завершується ухваленням рішенням суду. Перегляд судових рішень в апеляційному та касаційному порядку закінчується прийняттям постанови [13].

*Приклад:* 29 жовтня 2020 р. постановою Заводського районного суду м. Миколаєва директора ТОВ «СОЦ-ФАРМ» визнано винним у скоєнні правопорушення, передбаченого ч. 1 ст. 41 КУпАП, та накладено на нього адміністративне стягнення у вигляді штрафу на користь держави у розмірі 510,00 грн.

За більшістю адміністративних правопорушень, що скоюються у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я, провадження здійснюються на підставі Кодексу України про адміністративні правопорушення та Наказу МОЗ України від 26.10.2001 р. № 428 Про затвердження Інструкції з оформлення матеріалів про адміністративні правопорушення законодавства України щодо забезпечення якості лікарських засобів. Цими актами визначена підвідомчість справ про адміністративні правопорушення, що виникають у фармацевтичному секторі. За цими документами, основним державним органом, до компетенції якого належить розгляд справ про адміністративні правопорушення, є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба). Правозастосовним актом, що визначає особу винною у скоєнні правопорушення у сфері обігу лікарських засобів і на яку покладається адміністративне стягнення, є Постанова, а її форма затверджена додатком № 9 до наказу № 428 [14].

### Дисциплінарна та матеріальна відповідальність.

У попередніх роботах надали класифікацію суб'єктів юридичної відповідальності у фармацевтичному секторі, з'ясували, що вони можуть мати спеціальний статус або притягуватися на загальних підставах [15]. Враховуючи таку позицію та загальнотеоретичні підходи до сутності дисциплінарної відповідальності, робимо висновок: якщо порушник – фармацевтичний працівник, не має спеціального статусу (військовослужбовець тощо), до нього застосовують загальну дисциплінарну відповідальність, її основний правозастосовний акт – відповідне розпорядження (наказ) керівника підприємства або уповноваженої ним особи.

Щодо відповідальності матеріальної, в такому випадку форма правозастосовного акта залежатиме від виду відповідальності. Якщо вона обмежена, процесуальною підставою буде розпорядження (наказ) керівника підприємства або уповноваженої ним особи. Отже, при повній матеріальній відповідальності процесуальною підставою буде рішення суду.

*Приклад:* Рішенням Ленінського районного суду м. Дніпра від 6 листопада 2019 р. у справі 202/5206/18 позовну заяву ТОВ «Менго» щодо притягнення до повної матеріальної відповідальності завідувача аптеки задоволено, стягнуто грошові кошти у розмірі 11 742,25 грн [16].

## Висновки

1. Отже, підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері відповідають загальноприйнятим підходам до класифікації, а також мають специфічні, галузеві риси. Для притягнення до юридичної відповідальності порушника фармацевтичного законодавства необхідна наявність кількох елементів, і тільки їхня сукупність визначає юридичну відповідальність у фармацевтичній сфері як можливу та належну.

2. Дослідження змісту та внутрішньої побудови нормативної підстави підтверджує думку про комплексний характер фармацевтичного права, адже відповідальність за правопорушення у фармацевтичній сфері передбачають норми різних галузей права.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні з'ясування сутності та змісту юридичної

відповідальності у фармацевтичному секторі сфери охорони здоров'я. Так, слід зосередити увагу на суб'єктному складі правовідносин юридичної відповідальності, бо, враховуючи багатовекторність правового регулювання фармацевтичної сфери, визначення кола та характерних ознак правового статусу учасників цих правовідносин є дуже актуальним для підвищення ефективності інституту юридичної відповідальності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 14.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 18.12.2020

### Відомості про автора:

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Information about author:

Aleksiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Сведения об авторе:

Алексеев А. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. социальной медицины, общественного здоровья, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Список літератури

- Lybecker K. M., Watkins L. Liability risk in the pharmaceutical industry: Tort law in the US and UK. *The Social Science Journal*. 2015. Vol. 52. Issue 4. P. 433-448. <https://doi.org/10.1016/j.socsci.2014.03.010>
- Singh G. *Pharmaceutical Medicine and Law. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* / Eds. D. Vohora, G. Singh. Academic Press, 2018. P. 141-156. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802103-3.00010-9>
- Загальна теорія держави і права : підручник для студентів юридичних вищих навчальних закладів / М. В. Цвік, О. В. Петришин, Л. В. Авраменко та ін. ; за ред. М. В. Цвіка, О. В. Петришина. Харків : Право, 2009. 584 с.
- Витрук Н. В. *Общая теория юридической ответственности*. 2-е изд., испр. и доп. Москва : Норма, 2009. 431 с.
- Загальна теорія держави і права / М. В. Цвік, В. Д. Ткаченко, Л. Л. Богачова та ін. ; за ред. М. В. Цвіка, В. Д. Ткаченко, О. В. Петришина. Харків : Право, 2002. 427 с.
- Вирок від 03.10.2019 р. по справі № 397/1160/18 (провадження № 1-кп/397/33/19) Олександрівський районний суд Кіровоградської області. *Єдиний державний реєстр судових рішень*. URL : <https://reyestr.court.gov.ua/Review/84707733>
- Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- Процевский А. И. *Метод правового регулирования трудовых отношений*. Москва : Юридическая литература, 1972. 287 с.
- Соколов О. А. Особенности нормативной подставки административной ответственности за нарушения бюджетного законодательства. *Право і суспільство*. 2012. № 4. С. 72-77.
- Цивільний кодекс України : Кодекс України від 16.01.2003 р. № 435-IV. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15?lang=uk#Text>
- Кримінальний процесуальний кодекс України : Кодекс України від 13.04.2012 р. № 4651-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/4651-17#Text>
- Вирок від 13.12.2017 р. по справі № 526/1592/16-к (провадження № 1-кп/526/20/2017) Гадяцький районний суд Полтавської області. *Єдиний державний реєстр судових рішень*. URL : <https://reyestr.court.gov.ua/Review/70962851>

- [13] Кодекс адміністративного судочинства України : Кодекс України від 06.07.2005 р. № 2747-IV. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2747-15#Text>
- [14] Постанова від 29.10.2020 р. по справі № 487/5119/20 (провадження № 3/487/1832/20) Заводський районний суд м. Миколаєва. Єдиний державний реєстр судових рішень. URL : <https://reyestr.court.gov.ua/Review/92907684>
- [15] Алексеев О. Г. Суб'єкти та підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері України. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3. С. 346-349. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145258>
- [16] Рішення від 06.11.2019 р. по справі № 202/5206/18 (провадження № 2/205/76/19) Ленінський районний суд м. Дніпропетровська. Єдиний державний реєстр судових рішень. URL : <https://reyestr.court.gov.ua/Review/85911827>

## References

- [1] Lybecker, K. M., & Watkins, L. (2015). Liability risk in the pharmaceutical industry: Tort law in the US and UK. *The Social Science Journal*, 52(4), 433-448. <https://doi.org/10.1016/j.soscij.2014.03.010>
- [2] Singh, G. (2018). Pharmaceutical Medicine and Law. In D. Vohora & G. Singh (Eds.), *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* (pp. 141-156). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802103-3.00010-9>
- [3] Tsvik, M. V. & Petryshyn, O. V. (Eds.). (2009). *Zahalna teoriia derzhavy i prava [General theory of state and law]*. Pravo. [in Ukrainian].
- [4] Vitruk, N. V. (2009). *Obshchaya teoriya yuridicheskoi otvetstvennosti [General theory of legal liability]* (2nd ed.). Norma. [in Russian].
- [5] Tsvik, M. V. & Petryshyn, O. V. (Eds.). (2002). *Zahalna teoriia derzhavy i prava [General theory of state and law]*. Pravo. [in Ukrainian].
- [6] United state register of court decisions. (2019, October 3). *Vyrok po spravi No. 397/1160/18 (provadzhenia No. 1-кп/397/33/19) Oleksandrivskiy raionnyi sud Kirovohradskoi oblasti [Verdict in the case No. 397/1160/18 (procedure No. 1-кп/397/33/19) Oleksandrivskiy Raion Court of Kirovohrad Oblast]*. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/84707733> [in Ukrainian].
- [7] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, November 19). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia. Zakon Ukrainy 19.11.1992 No. 2801-XII [Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (No. 2801-XII)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [8] Protsevsii, A. I. (1972). *Metod pravovogo regulirovaniya trudovykh otnoshenii [Method of the legal regulation of labor relations]*. Yuridicheskaya literature. [in Russian].
- [9] Sokolov, O. A. (2012). Osoblyvosti normatyvnoi pidstavy administratyvnoi vidpovidalnosti za porushennia biudzhethnoho zakonodavstva [Features of the normative foundation of administrative liability for violating the budget legislation]. *Pravo i suspilstvo*, (4), 72-77. [in Ukrainian].
- [10] Verkhovna Rada of Ukraine. (2003, January 16). *Tsyvilnyi kodeks Ukrainy [The Civil Code of Ukraine (No. 435-IV)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15?lang=uk#Text>
- [11] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, April 13). *Kryminalnyi protsesualnyi kodeks Ukrainy [Criminal Procedure Code of Ukraine (No. 4651-VI)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/4651-17#Text>
- [12] United state register of court decisions. (2017, December 13). *Vyrok po spravi No. 526/1592/16-к (provadzhenia No. 1-кп/526/20/2017) Hadiatskiy raionnyi sud Poltavskoi oblasti [Verdict in the case No. 526/1592/16-к (procedure No. 1-кп/526/20/2017) Hadiatskiy Raion Court of Poltava Oblast]*. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/70962851> [in Ukrainian].
- [13] Verkhovna Rada of Ukraine. (2005, July 06). *Kodeks administratyvnoho sudochynstva Ukrainy [The Code of Administrative Proceedings of Ukraine (No. 2747-IV)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2747-15#Text>
- [14] United state register of court decisions. (2020, October 29). *Postanova po spravi No. 487/5119/20 (provadzhenia No. 3/487/1832/20) Zavodskiy raionnyi sud mista Mykolaieva [Decision in the case No. 487/5119/20 (procedure No. 3/487/1832/20) Zavodskiy District Court of Mykolayiv City]*. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/92907684> [in Ukrainian].
- [15] Aleksieiev, O. H. (2018). Sub'iekty ta pidstavy yurydychnoi vidpovidalnosti u farmatsevtichnii sferi Ukrainy [Subjects and basis of legal responsibility in the pharmaceutical sphere of Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(3), 346-349. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145258> [in Ukrainian].
- [16] United state register of court decisions. (2019, December 6). *Rishennia No 202/5206/18 (provadzhenia No. 2/205/76/19) Leninskyy raionnyi sud mista Dnipropetrovska [Decision in the case No 202/5206/18 (procedure No. 2/205/76/19) Leninskyy District Court of Dnipropetrovsk City]*. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/85911827> [in Ukrainian].

## Прогностичне та соціально-економічне значення використання системної моделі оцінювання психічного здоров'я

В. Л. Підлубний \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** психодіагностика, психопрофілактика, непсихотичні психічні розлади, психічне здоров'я, працівники промисловості.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 286-292

\*E-mail: pvl5473@gmail.com

У сучасному психіатричному дискурсі не втрачає актуальності проблема розроблення превентивних заходів, що спрямовані на своєчасне виявлення та запобігання екзацерації психічних порушень серед широких верств населення. У цьому контексті особливої уваги заслуговують непсихотичні психічні розлади як найпоширеніша й найбільш маскована форма психічної патології. Їх розглянули на прикладі працівників промислових підприємств, бо це найменш досліджена категорія осіб зі специфічним пулом біопсихосоціальних факторів, що впливають на стан їхнього психічного здоров'я.

**Мета роботи** – встановлення прогностичного та соціально-економічного значення принципів системного підходу до оцінювання психічного здоров'я в контингенту працівників промислових підприємств.

**Матеріали та методи.** На базі КНП «Обласний клінічний заклад із надання психіатричної допомоги» ЗОР за наявності письмової інформованої згоди обстежили 982 працівників промислових підприємств, які згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 1465 від 27.12.2000 р. проходили профілактичний психіатричний огляд. Під час дослідження використали клініко-епідеміологічний, клініко-психопатологічний, клініко-аналітичний, психодіагностичний і статистичний методи. Основний інструмент дослідження – «Базова карта для клініко-епідеміологічних досліджень», що включала соціально-демографічні й анамнестичні відомості, клінічну частину з характеристикою наявних симптомів, синдромів.

**Результати.** Встановили, що найбільший вплив на розвиток психодезадаптивних станів у працівників промислових підприємств мають фактори: праця середнього ступеня тяжкості, підвищений рівень шуму, жіноча стать, вік 50–60 років; на розвиток невротичних, пов'язаних зі стресом і соматоформних розладів – праця середнього ступеня важкості, праця у другу зміну, 12-годинне чергування, підвищена запиленість місця праці, жіноча стать, вік 50–60 років, емоційне напруження; на розвиток розладів особистості та поведінки – загальний трудовий стаж 5–10 років, стаж роботи за фахом до 10 років, праця середнього ступеня тяжкості, вік 18–29 років; на розвиток психічних розладів, зумовлених дисфункцією головного мозку, – загальний трудовий стаж до 40 років, праця середнього ступеня тяжкості, фізична праця, підвищена температура повітря, посилена вібрація, жіноча стать, вік 50–60 років, періодичний характер вживання алкоголю.

**Висновки.** Фактори розвитку непсихотичних психічних розладів розрізняли за критерієм можливості корекції, структурували у блоки оцінювання психічного здоров'я в рамках розробленої діагностичної та психопрофілактичної моделі.

**Key words:** diagnosis, preventive psychiatry, non-psychotic mental disorders, mental health, industrial workers.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 286-292

### Prognostic and socio-economic significance of using the mental health assessment system model

V. L. Pidlubnyi

In modern psychiatric discourse, the problem of developing preventive measures aimed at timely detection and prevention of mental disorders exacerbation among the general population has not lost its relevance. In this context, special attention is paid to non-psychotic mental disorders, as the most common and masked form of mental pathology, in workers of industrial enterprises, as the least studied category of persons with a specific pool of biopsychosocial factors affecting their mental health.

**The aim** of the work is to evaluate the prognostic and socio-economic significance of the principles of a systematic approach to mental health assessment in the contingent of industrial workers.

**Contingents and methods.** On the basis of Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Institution for Provision of Psychiatric Care" of Zaporizhzhia Regional Council, 982 workers of industrial enterprises, who underwent a preventive psychiatric examination according to the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 1465 dated December 27, 2000, were examined after obtaining their informed consent. Clinical-epidemiological, clinical-psychopathological, clinical-analytical, psychodiagnostic and statistical methods were used in the study. As a basic tool for the study was the "Basic Chart for Clinical and Epidemiological Studies", which included socio-demographic and anamnestic data, a clinical component describing the symptoms and syndromes.

**Results.** It was revealed that the following factors had the greatest influence on the development of psycho-maladjustment in the workers of industrial enterprises: moderate workload, increased occupational noise levels, female, age 50–60 years. The development of neurotic, stress-related and somatoform disorders were mostly associated with moderate workload, night shift work, 12-hour duty, occupational dust exposure, female, age 50–60 years, emotional tension. The development of personality and behavior disorders was due to an overall length of service of 5–10 years, length of specialized service up to 10 years, moderate workload, age 18–29 years. The development of mental disorders related to brain dysfunction resulted from the overall length of service up to 40 years, moderate workload, manual work, occupational vibration and heat exposure, female, age 50–60 years, periodical alcohol consumption.

**Conclusions.** The identified factors for non-psychotic mental disorders were divided according to the criterion of their correction possibility and structured into blocks for mental health assessment within the developed diagnostic and psychoprophylactic model.



## Прогностическое и социально-экономическое значение использования системной модели оценки психического здоровья

В. А. Подлубный

В современном психиатрическом дискурсе не теряет актуальности проблема разработки превентивных мер, направленных на своевременное обнаружение и предупреждение экзacerbации психических нарушений среди широких слоев населения. В этом контексте особого внимания заслуживают непсихотические психические расстройства как наиболее распространенная и маскированная форма психической патологии у работников промышленных предприятий, так как это наименее исследованная категория лиц со специфическим пулом биопсихосоциальных факторов, влияющих на состояние их психического здоровья.

**Цель работы** – установление прогностического и социально-экономического значения принципов системного подхода к оценке психического здоровья в контингенте работников промышленных предприятий.

**Материалы и методы.** На базе КНП «Областное клиническое учреждение по предоставлению психиатрической помощи» ЗОС при наличии письменного информированного согласия обследовали 982 работников промышленных предприятий, которые согласно постановлению Кабинета Министров Украины № 1465 от 27.12.2000 г. проходили профилактический психиатрический осмотр. В ходе исследования использованы клиничко-эпидемиологический, клиничко-психопатологический, клиничко-аналитический, психодиагностический и статистический методы. Основным инструментом исследования – «Базовая карта для клиничко-эпидемиологических исследований», включающая социально-демографические и анамнестические сведения, клиническую часть с характеристикой имеющихся симптомов и синдромов.

**Результаты.** Установлено, что наибольшее влияние на развитие психодезадаптивных состояний у работников промышленных предприятий имеют такие факторы: труд средней степени тяжести, повышенный уровень шума, женский пол, возраст 50–60 лет; на развитие невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств – труд средней степени тяжести, работа во вторую смену, 12-часовое дежурство, повышенная запыленность рабочего места, женский пол, возраст 50–60 лет, эмоциональное напряжение; на развитие расстройств личности и поведения – общий трудовой стаж 5–10 лет, стаж работы по специальности до 10 лет, труд средней степени тяжести, возраст 18–29 лет; на развитие психических расстройств, обусловленных дисфункцией головного мозга, – общий трудовой стаж до 40 лет, труд средней степени тяжести, физический труд, повышенная температура воздуха, повышенная вибрация, женский пол, возраст 50–60 лет, периодический характер употребления алкоголя.

**Выводы.** Факторы развития непсихотических психических расстройств классифицированы по критерию возможности коррекции, структурированы в блоки оценки психического здоровья в рамках разработанной диагностической и психо-профилактической модели.

**Ключевые слова:** психодиагностика, психопрофилактика, непсихотические психические расстройства, психическое здоровье, работники промышленности.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 286-292

Психічне здоров'я – важлива складова й індивідуального, і популяційного здоров'я. Чимало наукових робіт присвячено вивченню психічного здоров'я та розробленню методів і критеріїв його оцінювання, але є риса, що їх узагальнює, – апелювання до окремих ознак поза їхньою взаємодією [6–8,11]. Такий ізольований підхід здебільшого некоректний, зважаючи на те, що психічне здоров'я не є сукупністю характеристик і функцій, а являє собою складну та динамічну систему, що забезпечує ефективне функціонування індивіда в різних сферах життєдіяльності. Оцінювання психічного здоров'я – це передусім оцінювання функціонування організму загалом і психічної сфери зокрема [2,4,12,15].

З позиції клінічної медицини, наочний приклад для створення системної моделі оцінювання психічного здоров'я – використання субпопуляції працівників промислових підприємств, праця яких пов'язана з наявністю широкого спектра гетерогенних шкідливостей. Недостатньо дослідженими та висвітленими у фаховій літературі є питання про механізми впливу цих факторів на психічне здоров'я робітників. Поза фокусом професійної медицини також перебуває широкий спектр психогенних чинників, що мають великий психоіндуктивний потенціал, який чинить прямий вплив на здоров'я робітників [1,3,14].

Отже, орієнтуючись на надання профілактичної, діагностичної та терапевтичної допомоги при непсихотичних психічних розладах у їхніх субклінічних або донозологічних формах, можна розробити діагностичний інструментарій для оцінювання психічного здоров'я

і працівників промислових підприємств, і населення загалом. Такий інструментарій має охоплювати біологічні, соціальні, психологічні особливості контингенту в усіх аспектах його життєдіяльності та ґрунтуватися на комплексному підході [5,9,10,13].

### Мета роботи

Встановлення прогностичного та соціально-економічного значення принципів системного підходу до оцінювання психічного здоров'я в контингенту працівників промислових підприємств.

### Матеріали і методи дослідження

На базі КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР за наявності письмової інформованої згоди обстежили 982 працівників промислових підприємств, які згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 1465 від 27.12.2000 р. проходили профілактичний психіатричний огляд. Вік пацієнтів – 20–60 років (середній вік – 38,70 ± 7,68 року).

Під час дослідження використали клініко-епідеміологічний, клініко-психопатологічний, клініко-аналітичний, психодиагностичний і статистичний методи. Основний інструмент дослідження – «Базова карта для клініко-епідеміологічних досліджень», що включала соціально-демографічні й анамнестичні відомості, клінічну частину з характеристикою наявних симптомів, синдромів. Базисну карту доповнили відомостями про різні форми шкідливо-

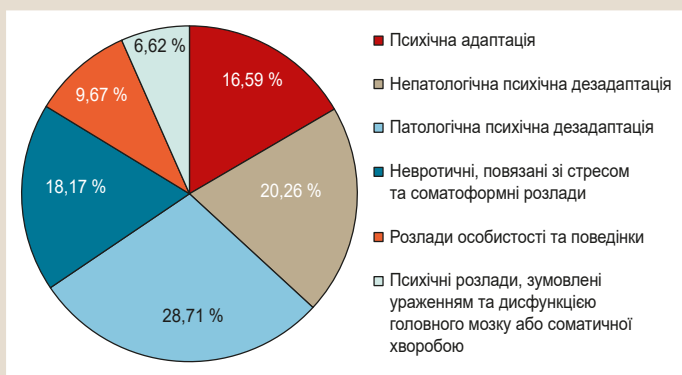


Рис. 1. Структура психічного здоров'я працівників промислових підприємств.

стей, що пов'язані з особливостями праці на виробництві, стаж роботи за тією чи іншою спеціальністю, даними про наявність соматичних захворювань та їхню динаміку.

### Результати

Використання названих методів дало можливість виявити в осіб, яких обстежили, різні рівні психічного здоров'я, що стало основою для поділу їх на чотири групи (рис. 1). У першу ввійшли практично здорові особи (161 особа – 16,5 %) – група психічної адаптації; у другу – працівники, які мали потенціальний ризик виникнення психічних порушень, – група психодезадаптивних реакцій (199 осіб – 20,3 %); третя група – особи, в яких виявляли патологічні прояви та дезадаптивні стани (283 особи – 28,8 %); у четверту групу ввійшли хворі з різними неспсихотичними психічними розладами – група верифікованих хворобливих порушень (338 осіб – 34,4 %). Останню групу працівників поділи на підгрупи за ознакою нозологічної ідентифікації: особи з невротичними, пов'язаними зі стресом і соматоформними розладами (F40 – F48), особи з розладами особистості та поведінки (F60 – F69), а також особи, в яких виявили психічні розлади, зумовлені дисфункцією головного мозку або соматичною хворобою (F06.3 – F07.0).

Отже, у третини працівників виявили різні психічні розлади неспсихотичного рівня, що має важливе соціально-економічне значення. Відомо, що розвиток цих розладів у працівників має негативний вплив на продуктивність, ефективність і якість праці у зв'язку зі зменшенням працездатності працівників, збільшенням кількості відпусток у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю, їхньої загальної тривалості, матеріальних витрат на оплату листків непрацездатності. Це негативно позначається на економіці, а за відсутності кваліфікованої психотерапевтичної та психопрофілактичної допомоги такі стани можуть посилюватися, призводити до втрати хворим соціального функціонування і стійкої втрати працездатності, що прогностично несприятливо. Тому своєчасна діагностика субклінічних і донозологічних форм, як і профілактика розвитку психічних неспсихотичних розладів, надалі дає змогу мінімізувати негативний прогностичний і соціально-економічний вплив.

Стан здоров'я, зокрема і психічного, залежить від умов зовнішнього середовища, мікро- і макросоці-

ального оточення, оскільки індивід не може існувати ізольовано, а його діяльність прямо залежить від умов зовнішнього середовища. Тому в межах цього дослідження зробили спробу проаналізувати ступінь впливу довкілля, щоб ідентифікувати етіологічні чинники, фактори ризику, простежити ланки патогенетичних механізмів розвитку й екзацербатції спектра психопатологічних розладів у працівників закритої промислової популяції. Крім клініко-психопатологічного методу для виявлення різних психічних порушень і дезадаптивних реакцій або станів, оцінювали комплекс факторів, в умовах якого функціонує індивід. Аналіз гетерогенного комплексу чинників, що мали вплив на осіб, із використанням статистичних методів, зокрема розрахунку відносного ризику виникнення того чи іншого психопатологічного розладу під впливом окремих факторів, дав змогу оцінити місце виробничих, біологічних і соціальних факторів у психопатогенезі неспсихотичних психічних розладів і визначити фактори, що відіграють провідну роль у розвитку патологічних дезадаптивних реакцій, станів і верифікованих хвороб – фактори психогенезу.

Встановили, що до розвитку психодезадаптивних реакцій призводить вплив таких факторів: загальний трудовий стаж 5–10 років (збільшує ризик виникнення в 1,93 раза), праця середнього ступеня тяжкості (в 1,75 раза), підвищена запыленість (в 1,86 раза), підвищений рівень шуму (в 2,09 раза), посилена вібрація (у 2,84 раза).

До психодезадаптивних станів призводять такі чинники: праця середнього ступеня тяжкості (підвищує ризик розвитку у 2,9 раза), підвищений рівень шуму (у 2,29 раза), жіноча стать (у 2,43 раза), вік 50–60 років (у 2,2 раза), наявність середньої освіти (в 1,73 раза).

Фактори, які спричиняли виникнення невротичних, пов'язаних зі стресом і соматоформних розладів: праця середнього ступеня важкості (підвищує шанс розвитку патології в 4,12 раза), праця у другу зміну (у 2,44 раза), 12-годинне чергування (у 2,18 раза), підвищена зона запыленості (в 1,59 раза), жіноча стать (у 2,9 раза), вік 50–60 років (у 2,35 раза), наявність вищої освіти (1,71 раза), емоційне напруження (в 1,8 раза).

Екзацербатія розладів особистості та поведінки зумовлена впливом таких чинників: загальний трудовий стаж 5–10 років (збільшує шанс розвитку особистісних розладів у працівників у 2,26 раза), стаж роботи за фахом до 10 років (у 2,42 раза), праця середнього ступеня тяжкості (у 2,01 раза), вік 18–29 років (в 1,98 раза), наявність середньої спеціальної освіти (в 1,94 раза).

На розвиток психічних розладів, що зумовлені дисфункцією головного мозку або соматичною хворобою, впливали чинники: загальний трудовий стаж до 40 років (підвищував ризик виникнення психопатології органічного ґенезу у 3,06 раза), стаж роботи за фахом до 30 років (у 4,36 раза), праця середнього ступеня тяжкості (у 2,88 раза), фізична праця (у 2,74 раза), підвищена температура повітря (в 1,93 раза), посилена вібрація (2,61 раза), жіноча стать (8,41 раза), вік 50–60 років (у 4,42 раза), періодичне вживання алкоголю (у 2,47 раза).

За ознакою можливості впливати розрізняють дві групи цих факторів: ті, що не модифікуються, та ті, що можна модифікувати, тобто шляхом їх нівелювання або мінімізації впливу можна запобігти розвитку патологіч-



Рис. 2. Факторна та ресурсна структура психічного здоров'я працівників промисловості.

них станів або екзацерації вже наявних. Розробляючи терапевтичні схеми, важливо наголошувати на модифікації факторів.

Ґрунтуючись на наведених фактах, можна стверджувати: психогенез непсихотичних психічних розладів залежить від наявності цих факторів, а також інтенсивності та тривалості їхньої експозиції. Тому у разі правильної та своєчасної ідентифікації цих або подібних факторів психопатогенезу можна наблизитися до максимально точного прогнозування стану психічного здоров'я певного контингенту осіб, оптимізувати якість і ефективність психопрофілактики та психотерапії. Отже, незаперечно є важливість системного підходу до оцінювання психічного стану працівників, яке дає змогу вживати психопрофілактичних заходів диференційовано й індивідуально-орієнтовано. У результаті аплікації на контингент дослідження клініко-аналітичних, клініко-дескриптивних і психодіагностичних методів дослідження розробили біопсихосоціальну модель оцінювання психічного стану працівників, що враховує всі сфери їхнього життя. В межах цієї моделі розглядали соматобіологічний, нозопревентивний, психогенний і соціоорієнтований блоки впливів на контингент, який досліджували (рис. 2).

Для інтегративного оцінювання взаємної дії факторів найбільш слухним є поняття функціонального діагнозу з виявленням клінічного, психологічного та соціального аспектів психічного стану, в якому проявляється єдність цих аспектів психіатричної діагностики. У контексті цього дослідження функціональний діагноз припускає комплексне оцінювання інтегративних параметрів у клініко-біологічному, індивідуально-психологічному, професійному та соціально-психологічному аспектах.

**Соматобіологічний блок** оцінювання психічного здоров'я:

а) соматоорієнтовані предиктори – захворювання, вроджена патологія, наслідки попередніх травм тощо

відіграють найважливішу роль, оскільки структура соматичної патології пацієнтів передбачає найширший комплекс психогеній і нозогеній, що формують дуже важливий біологічний аспект формування психічної патології;

б) вік-асоційовані предиктори – онтогенетична кумуляція психотравматичних і патологічних впливів зовнішнього середовища створює базис для розвитку психопатологічних розладів різного ґенезу;

в) гендерно-орієнтовані предиктори – гендерна гетерогенність популяції, яку не можна уніфікувати, через що шкідливі впливи інших факторів не мають еквівалентного характеру щодо чоловіків і жінок.

**Нозопревентивний блок** оцінювання психічного здоров'я, зважаючи на індивідуальну значущість психогенного та патогенного впливу, складається з професійних шкідливих умов (посилена вібрація, температура, що відрізняється від оптимуму, вологість повітря, задимленість, підвищений рівень шуму) й особливості організації праці (характеристики праці, графік роботи). Професійні шкідливості мають астенизувальний характер, а також специфічний вплив на соматичний статус.

**Психогенний блок** оцінювання психічного здоров'я працівників становлять:

а) соціально-психологічний аспект – відмінності в модусах реагування – копінг-стратегіях – на різні психоіндуктивні впливи між окремими особами популяції, яку досліджують, формують найважливіші зміни, що відіграють роль передумов до розвитку певних психічних розладів і визначають патерни поведінки індивіда в різних ситуаціях, його ставлення до них;

б) психофізіологічні предиктори – психофізіологічні та психоконституціональні особливості індивіда, як-от характер, темперамент та інші предиспозиційні персоніологічні характеристики, є базисом, на якому відбувається процес формування психопатології, а

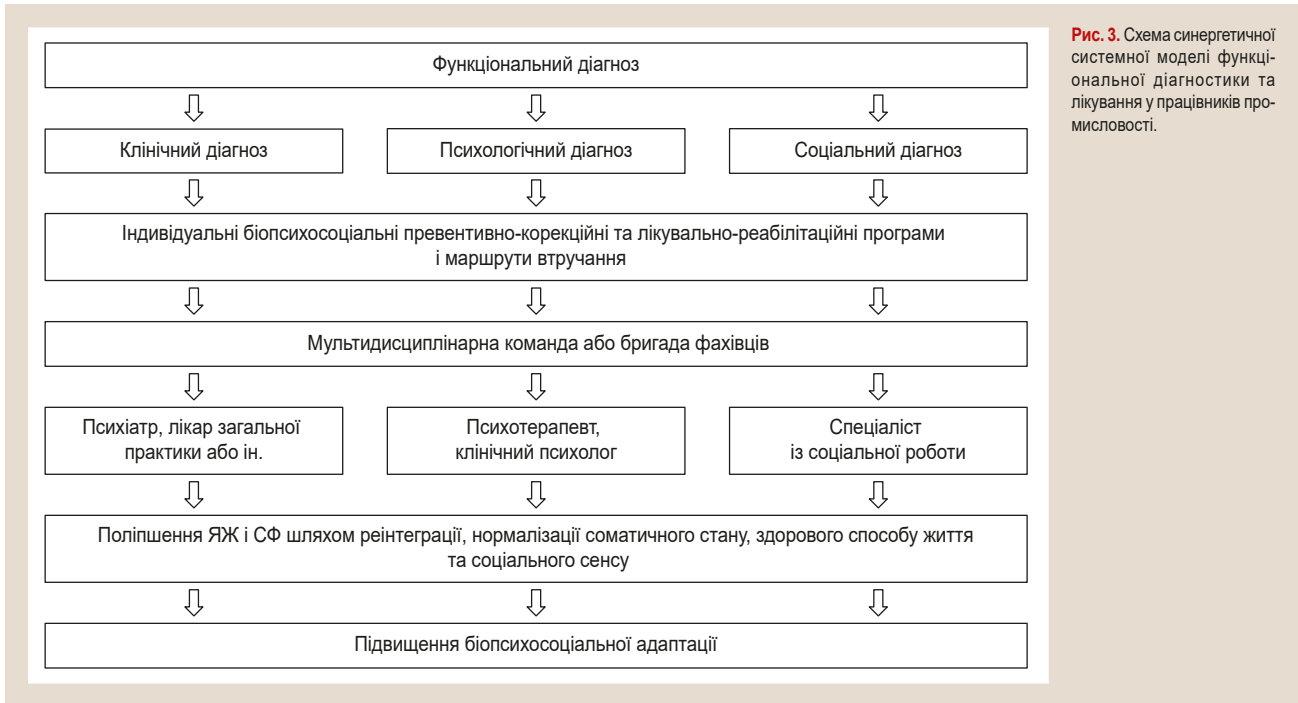


Рис. 3. Схема синергетичної системної моделі функціональної діагностики та лікування у працівників промисловості.

також визначають її нозосиндромальну належність. Так, преморбідні чинники відіграють значущу роль у тому, як психоіндуктивні впливи змінюють індивіда і чи спричиняють розвиток психічного розладу непсихотичного рівня;

в) персонологічні предиктори – індивідуальний спектр психогенної індукції, який містить індивідуально значущі для пацієнта психотравматичні та психогенні чинники, що відіграють ключову роль у розвитку різних непсихотичних розладів і мають чималу силу впливу на пацієнта, оскільки є тригерними для особистісної спрямованості впливу;

г) психофеноменологічний профіль – констеляція психічних феноменів, що опосередковують психогенну індукцію та її рецепцію психікою пацієнта.

**Соціоорієнтований блок** оцінювання психічного здоров'я у працівників промислових підприємств:

а) мікросоціальне оточення, що визначається родиною, близьким колом спілкування індивіда, є найчастіше джерелом особистісно значущих психогенних чинників і визначає індивідуальний розмах патернів поведінки та реагування;

б) мезосоціальне оточення – трудовий колектив і соціально-економічні аспекти трудової діяльності, які можна вважати самостійним фактором психоіндукції, оскільки соціальне значення праці та її винагороди пов'язані з самопочуттям і корелюють з якістю життя індивіда;

в) макросоціального оточення, що містить політичну та економічну ситуацію, різні соціальні тенденції у країні, регіоні, чітко відбивається на якості життя осіб і є джерелом невротизуючих впливів, що персистують, при тривалій інсталяції згубно впливають на стан психічного здоров'я працівників.

г) адаптувальні предиктори – представлені трудовим стажем, визначають ступінь та якість пристосованості конкретного працівника до умов роботи, ступінь його професійного вигорання.

Саме тому корекційний вплив повинен бути багато-векторним, основні його напрями: вектор медико-біологічного стану та корекції соматичних порушень; вектор індивідуального психічного функціонування та його порушень; вектор міжособистісних взаємин і порушень патернів функціонування в системі «індивід – сім'я», «індивід – робота».

Ця концепція дає змогу визначити пріоритетні напрями превентивної діяльності професіоналів (психіатрів, психологів, лікарів загальної практики, фахівців із соціальної роботи) під час спільної роботи на всіх етапах розвитку непсихотичних психічних розладів.

Синергетична біопсихосоціальна методологія дає можливість формулювати клінічний, психологічний і соціальний діагнози, що становить синдромальний функціональний діагноз.

Схема синергетичної функціональної діагностики, що забезпечує превентивно-корекційний захист психологічного здоров'я та лікувально-реабілітаційну допомогу при психічних порушеннях, наведена на рис. 3.

Схема дає змогу у тривимірному просторі обґрунтувати, вибудувати та індивідуалізувати блочно-модульну траєкторію і мультидисциплінарний маршрут превентивно-корекційної та лікувально-реабілітаційної допомоги.

1. Під час роботи з соматоорієнтованими предикторами доцільні загальнооздоровчі, психогігієнічні заходи, корекція наявних переживань, раціональна психотерапія, гіпнотерапія, аутогенне тренування, навіювання та самонавіювання. Позитивні результати має аплікація поведінкової терапії, що спрямована на подолання зафіксованих реакцій тривоги, у хворих із психосоматичними захворюваннями. Корекція психосоматичних розладів, що наявні в пацієнта, – психопрофілактичний фактор для досліджуваної патології.

2. Вік-асоційовані предиктори. Зважаючи на те, що вік і пов'язані з ним інволюційні процеси та процеси



природного старіння організму не корегуються психотерапевтично, пропонуємо акцентувати спрямованість психотерапевтичних впливів на корекції оборотних психотравматичних впливів, що специфічні для старшого вікового періоду. Так, наприклад, на почуття власного старіння та втрати можливостей, що характерні для осіб старшої вікової групи, можна впливати за допомогою раціональної психотерапії, рефреймінгу, інших психотерапевтичних методик; у такий спосіб можна видозмінити тип ставлення індивіда до власної особистості й до процесів, що відбуваються з його організмом, мінімізуючи при цьому психотравматизацію. Також психотерапевтичний вплив у рамках вік-асоційованих предикторів спрямований на корекцію способу життя, звичок, негативних патернів реагування, пов'язаних із віковими особливостями психіки.

3. Щодо гендерно-орієнтованих предикторів, то доцільним є психотерапевтичний вплив на особливості реагування на стресові ситуації, а також на спектр гендерно-специфічних психотравматичних чинників (відчуття незадоволеності в особистому житті, відчуття втрати краси, що характерно для жінок, відчуття дефіциту самореалізації, відсутність матеріальної волі, почуття неповноцінності через порушення репродуктивної функції в чоловіків). Можливе використання аутогенного тренування, раціональної психотерапії та інших методик, виходячи з індивідуальних характеристик пацієнта.

4. Незважаючи на те, що стосовно професійних шкідливих впливів нозопревентивного блоку як фактора психогенезу ефективнішим і раціональнішим є фізичне обмеження їхнього впливу, безсумнівно корисною є психотерапія як спосіб модифікації ставлення працівника до порушень, що викликані патологічним впливом несприятливих умов праці, а також як метод усунення «зацікловування» індивіда на тяжких переживаннях, зумовлених ними. У цьому випадку можна застосовувати аутогенне тренування, аутосугестію, нейролінгвістичне програмування та інші методики.

5. Щодо психофізіологічних предикторів, заснованих на співвідношенні процесів збудження/гальмування та швидкості психічних реакцій, вважаємо за необхідне компенсувати слабкі, що призводять до розвитку психопатологічних розладів, аспекти психофізіології та психоконституції, вносячи в такий спосіб корективи в індивідуальний патерн реагування на стресогенні умови зовнішнього середовища; це можна досягти за допомогою аутогенного тренування, аутосугестії, нейролінгвістичного програмування, гештальт-терапії, когнітивно-біхевіоральної психотерапії, раціональної психотерапії.

6. Персоналогічні предиктори як наслідок розвитку особистості на базі психофізіологічних і психоконституціональних характеристик під дією індивідуального спектра зовнішніх впливів, досвіду, онтогенетичної кумуляції психогенних впливів включають сприятливі для розвитку на їхній основі психопатології, щодо яких доцільно орієнтувати вектор психотерапевтичних методик раціональної психотерапії.

7. Психофеноменологічний профіль як індивідуальна структура феноменів є базовим щодо психотерапії фактором, що необхідний для побудови індивідуально-конгруентної системи принципів психотерапії та

формує основні механізми протоколу методологічного забезпечення таких принципів.

8. Психотерапія щодо мікро-, мезо- і макросоціальних факторів може бути спрямована на раціоналізацію переживань індивіда, модифікацію його ставлення до пацієнта, якого не влаштовують умови роботи, сімейного чи соціального життя; це можливо за допомогою аутогенного тренування, аутосугестії, нейролінгвістичного програмування, гештальт-терапії, когнітивно-біхевіоральної психотерапії, раціональної психотерапії.

9. Розробляючи модус психотерапії щодо адаптувальних предикторів, необхідно виходити з їхнього розмежування залежно від тривалості та наявності чи відсутності компонентів синдрому професійного вигорання.

## Обговорення

Результати, що отримали, корелюють із даними вітчизняних [6] та іноземних дослідників [1,5,10] щодо поширення та нозологічної структури психічних порушень у контингенту працівників промисловості, а також щодо доцільності застосування біопсихосоціальних підходів у процесі терапії та профілактики несприятливих психічних розладів у цього контингенту. На засадах системності розробили біопсихосоціальну модель інтегративного оцінювання психічного стану працівників, що враховує всі сфери їхнього життя.

## Висновки

1. Протягом дослідження працівників промислових підприємств виявили різні рівні їхнього психічного здоров'я, а також окремі фактори психогенезу психопатологічних розладів несприятливого рівня, що охоплюють різні сфери функціонування індивіда. Це зумовило необхідність розроблення комплексного підходу до оцінювання психічного здоров'я працівників промисловості, у результаті розробили біопсихосоціальну модель.

2. Розроблені принципи психопрофілактики та біопсихосоціального аналізу рівня психічного здоров'я мають надзвичайне прогностичне значення та дають можливість вискоєфективно виявляти дезадаптаційні реакції та стани, невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади, розлади особистості й поведінки, а також розлади, що зумовлені дисфункцією головного мозку або соматичною хворобою, ще на етапі, коли вони не потребують спеціалізованої допомоги.

3. Запропонована діагностична модель дає змогу здійснювати корекцію реакцій, станів і розладів ще на донозологічному рівні, застосовувати ефективну терапію вже наявних початкових форм таких розладів, що є основним компонентом запобігання переходу гострих форм захворювань у хронічні та поліпшує якість життя працівників і на час початку терапії, і в можливій віддаленій перспективі лікування.

4. Впливаючи на виявлення спектра факторів шляхом їхнього нівелювання та корекції, можна сформулювати виражений психотерапевтичний вектор, який унаслідок превенції впливу предикторів, здійснює їхню «терапію», а отже забезпечує предиктор-орієнтовану психопрофілактику.

5. Системна модель психопрофілактики має важливе соціально-економічне значення і на підприємствах промисловості, і в медичній галузі загалом, бо дає змогу шляхом скорочення часу перебування на лікарняному та виплат за ними суттєво скоротити витрати на лікування та реадaptaцію.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

#### Відомості про автора:

Підлубний В. А., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9371-9855](https://orcid.org/0000-0001-9371-9855)

#### Information about author:

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторе:

Подлубный В. А., д-р мед. наук, профессор каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Бухтияров И. В., Рубцов М. Ю., Юшкова О. И. Профессиональный стресс в результате сменного труда как фактор риска нарушения здоровья работников. *Анализ риска здоровью*. 2016. № 3. С. 110-121. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.3.12>
- [2] Коцюбинский А. П. Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2014. № 3. С. 3-7.
- [3] Крылова О. К., Черняк К. А. Управленческие и технические решения по снижению производственных рисков. *Решетневские чтения*. 2018. Т. 2. С. 49-50.
- [4] Сerezhkina E. V. Управление стрессом на рабочем месте: организационный подход. *Российский журнал менеджмента*. 2019. Т. 17. № 2. С. 233-250. <https://doi.org/10.21638/spbu18.2019.205>
- [5] Таратухин Е. О. Биопсихосоциальный подход – новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 9. С. 80-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-9-80-83>
- [6] Чугунов В. В. Психотерапевтический диагноз. 3-е изд., расширен. Харьков: Наука, 2015. 536 с.
- [7] Шпорт С. В., Белякова М. Ю., Макурина А. Д. Управление психосоциальными рисками на рабочем месте как система мер профилактики психических нарушений. *Практическая медицина*. 2019. Т. 17. № 3. С. 33-37. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-3-33-37>
- [8] Occupational fatigue and mental health complaints among 8-hour shift workers of petrochemical industries in Iran / A. Bazazan et al. *Work*. 2019. Vol. 62. Issue 2. P. 309-317. <https://doi.org/10.3233/WOR-192865>
- [9] Effectiveness of MH-Guru, a brief online mental health program for the workplace: A randomised controlled trial / K. M. Griffiths et al. *Internet Interventions*. 2016. Vol. 6. P. 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2016.09.004>
- [10] Occupational Safety and Health Among Young Workers in the Nordic Countries: A Systematic Literature Review / T. N. Hanvold et al. *Safety and Health at Work*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 3-20. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2018.12.003>
- [11] The practice of active rest by workplace units improves personal relationships, mental health, and physical activity among workers / R. Michishita et al. *Journal of Occupational Health*. 2017. Vol. 59. Issue 2. P. 122-130. <https://doi.org/10.1539/joh.16-0182-OA>

- [12] Prevention of fatigue and insomnia in shift workers – a review of non-pharmacological measures / K. Richter, J. Acker, S. Adam, G. Niklewski. *EPMA Journal*. 2016. Vol. 7. Issue 1. P. 16. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0064-4>
- [13] Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies / L. Torquati et al. *American Journal of Public Health*. 2019. Vol. 109. Issue 11. P. e13-e20. <https://doi.org/10.2105/ajph.2019.305278>
- [14] Depressive Symptoms among Industrial Workers in Vietnam and Correlated Factors: A Multi-Site Survey / B. X. Tran et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16. Issue 9. P. 1642. <https://doi.org/10.3390/ijerph16091642>
- [15] Workplace mental health: developing an integrated intervention approach / A. D. LaMontagne et al. *BMC Psychiatry*. 2014. Vol. 14. Issue 1. P. 131. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-14-131>

#### References

- [1] Bukhtiyarov, I. V., Rubtsov, M. Yu., & Yushkova, O. I. (2016). Professional'nyi stress v rezul'tate smennogo truda kak faktor riska narusheniya zdorov'ya rabotnikov [Occupational stress as a result shift system of work as a risk factor for health problems of workers]. *Analiz riska zdorov'yu*, (3), 110-121. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.3.12> [in Russian].
- [2] Kotsubinskyi, A. P. (2014). Nepsikhoticheskie rasstroistva v kontekste biopsichosotsial'noi kontseptsii psikhicheskikh zabozevanii [Non-psychotic disorders in the context of biopsychosocial concept of mental illnesses]. *Obozrenie psikhii i meditsinskoj psikhologii im. V. M. Bekhtereva*, (3), 3-7. [in Russian].
- [3] Krylova O. K., & Chernak, K. A. (2018). Upravlencheskie i tekhnicheskie resheniya po snizheniyu proizvodstvennykh riskov [Managemental and technical solutions by decrease of production risks]. *Reshetnevskie chteniya*, 2, 49-50. [in Russian].
- [4] Serezhkina, E. V. (2019) Upravlenie stressom na rabochem meste: organizatsionny podkhod [Managing Workplace Stress: Organizational Approach]. *Rossiiskii zhurnal menedzhmenta*, 17(2), 233-250. <https://doi.org/10.21638/spbu18.2019.205> [in Russian].
- [5] Taratukhin, E. O. (2015). Biopsichosotsial'nyi podkhod – novoe trebovanie mezhdistsiplinarnosti [Biopsychosocial approach – a modern demand for interdisciplinarity]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (9), 80-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-9-80-83> [in Russian].
- [6] Chugunov, V. V. (2015). *Psikhoterapevticheskii diagnost [Psychotherapeutic diagnosis]* (3rd ed.). Nauka. [in Russian].
- [7] Shport, S. V., Belyakova, M. Yu., & Makurina, A. P. (2019). Upravlenie psichosotsial'nymi riskami na rabochem meste kak sistema mer profilaktiki psikhicheskikh narushenii [Managing psychosocial risk at workplace in the system of mental health disorders prevention]. *Prakticheskaya meditsina*, 17(3), 33-37. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-3-33-37> [in Russian].
- [8] Bazazan, A., Rasoulzadeh, Y., Dianat, I., Safaiyan, A., & Mombeini, Z. (2019). Occupational fatigue and mental health complaints among 8-hour shift workers of petrochemical industries in Iran. *Work*, 62(2), 309-317. <https://doi.org/10.3233/WOR-192865>
- [9] Griffiths, K. M., Bennett, K., Walker, J., Goldsmid, S., & Bennett, A. (2016). Effectiveness of MH-Guru, a brief online mental health program for the workplace: A randomised controlled trial. *Internet Interventions*, 6, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2016.09.004>
- [10] Hanvold, T. N., Kines, P., Nykänen, M., Thomée, S., Holte, K. A., Vuori, J., Wærsted, M., & Veiersted, K. B. (2019). Occupational Safety and Health Among Young Workers in the Nordic Countries: A Systematic Literature Review. *Safety and Health at Work*, 10(1), 3-20. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2018.12.003>
- [11] Michishita, R., Jiang, Y., Ariyoshi, D., Yoshida, M., Moriyama, H., & Yamato, H. (2017). The practice of active rest by workplace units improves personal relationships, mental health, and physical activity among workers. *Journal of Occupational Health*, 59(2), 122-130. <https://doi.org/10.1539/joh.16-0182-OA>
- [12] Richter, K., Acker, J., Adam, S., & Niklewski, G. (2016). Prevention of fatigue and insomnia in shift workers – a review of non-pharmacological measures. *EPMA Journal*, 7(1), Article 16. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0064-4>
- [13] Torquati, L., Mielke, G. I., Brown, W. J., Burton, N. W., & Kolbe-Alexander, T. L. (2019). Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *American Journal of Public Health*, 109(11), e13-e20. <https://doi.org/10.2105/ajph.2019.305278>
- [14] Tran, B. X., Vu, G. T., Pham, K. T. H., Vuong, Q. -H., Ho, M. -T., Vuong, T. -T., Nguyen, H. -K. T., Nguyen, C. T., Latkin, C. A., Ho, C. S. H., & Ho, R. C. M. (2019). Depressive Symptoms among Industrial Workers in Vietnam and Correlated Factors: A Multi-Site Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(9), Article 1642. <https://doi.org/10.3390/ijerph16091642>
- [15] LaMontagne, A. D., Martin, A., Page, K. M., Reavley, N. J., Noblet, A. J., Milner, A. J., Keegel, T., & Smith, P. M. (2014). Workplace mental health: developing an integrated intervention approach. *BMC Psychiatry*, 14(1), Article 131. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-14-131>

## Роль біомаркерів фіброзу у прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда (огляд літератури)

В. П. Іванов\*<sup>1,A,E,F</sup>, Ю. Ю. Шушковська<sup>1,B,C,D</sup>, І. В. Данильчук<sup>2,B,C</sup>, В. П. Щербак<sup>2,B,C</sup>,  
Т. Ю. Цибрій<sup>2,B,C</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>КНП «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 опрацювання останніх публікацій проаналізувати наукові дослідження з вивчення біомаркерів фіброзу для можливості прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

Проаналізували 101 джерело фахової літератури за останні 5 років, де висвітлено роль біомаркерів фіброзу. Аналіз показав: аритмогенний субстрат для шлуночкових аритмій – фіброз міокарда, що створює структурні та функціональні порушення електричної активності серця. Маркери фіброзу, які виявляють при серцевій патології, дають змогу визначити ризик розвитку електричної нестабільності міокарда, що є патофізіологічною передумовою раптової аритмічної смерті.

**Висновки.** Такі маркери фіброзу, як альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту-β1, що виявлені під час серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, інфаркту міокарда, фібриляції передсердь, гіпертрофічної кардіоміопатії, аритмогенної дисплазії правого шлуночка, дають змогу спрогнозувати розвиток електричної нестабільності міокарда. Прогнозування електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця на основі вивчення зв'язку між наявністю частоті шлуночкової екстрасистолії та плазмовим рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту-β1) у дослідженнях не з'ясовано.

### Ключові слова:

альдостерон,  
галектин-3, TGR-β1,  
шлуночкова  
екстрасистолія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 293-303

\*E-mail:  
ivanov.vp1965@  
gmail.com

## The role of fibrosis biomarkers in predicting the development of myocardial electrical instability (a literature review)

V. P. Ivanov, Yu. Yu. Shushkovska, I. V. Danylchuk, V. P. Shcherbak, T. Yu. Tsybriy

**The aim.** To analyze scientific researches on studying the biomarkers of fibrosis based on a review of the most recent publications for the possibility to predict electrical myocardial instability development.

In total, 101 sources of literature related to the role of fibrosis biomarkers in the past 5 years were analyzed. The review of the literature has shown that myocardial fibrosis is considered to be an arrhythmogenic substrate for ventricular arrhythmias, as it provides structural and functional disorders of the cardiac electrical activity. Markers of fibrosis, which are measured in cardiac pathology, allow determining the risk of electrical myocardial instability, which is a pathophysiological mechanism underlying sudden arrhythmic death.

**Conclusions.** Markers of fibrosis such as aldosterone, galectin-3 and transforming growth factor-β1, which are measured in heart failure, hypertension, metabolic syndrome, myocardial infarction, atrial fibrillation, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, have been found to predict myocardial electrical instability. Prediction of myocardial electrical instability in patients with hypertension and coronary heart disease based on studies of the association between frequent ventricular arrhythmias and plasma biomarkers of fibrosis (aldosterone, galectin-3, and transforming growth factor-β1) has not been discussed in the literature.

### Key words:

aldosterone,  
galectin 3, TGF-β1,  
ventricular  
extrasystole.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (2), 293-303

## Роль биомаркеров фиброза в прогнозировании развития электрической нестабильности миокарда (обзор литературы)

В. П. Иванов, Ю. Ю. Шушковская, И. В. Данильчук, В. П. Щербак, Т. Ю. Цибрий

**Цель работы** – на основании обработки последних публикаций проанализировать научные исследования по изучению биомаркеров фиброза для возможности прогнозирования развития электрической нестабильности миокарда.

Проанализировали 101 источник научной литературы за последние 5 лет, в которых изучена роль биомаркеров фиброза. Анализ показал, что аритмогенный субстрат для желудочковых аритмий – фиброз миокарда, который создает структурные и функциональные нарушения электрической активности сердца. Маркеры фиброза, определяемые при сердечной патологии, позволяют установить риск развития электрической нестабильности миокарда, которая является патофизиологической причиной внезапной аритмической смерти.

**Выводы.** Такие маркеры фиброза, как альдостерон, галектин-3 и трансформирующий фактор роста-β1, которые определяли при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, метаболіческом синдроме, инфаркте миокарда, мерцательной аритмии, гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, дают возможность

### Ключевые слова:

альдостерон,  
галектин-3, TGF-β1,  
желудочковая  
экстрасистолия.

Запорожский  
медический журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 293-303

спрогнозувати розвиток електричної нестабільності міокарда. Прогнозування електричної нестабільності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця на основі вивчення зв'язку між наявністю частотної желудочкової екстрасистоїї та плазменним рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 та трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ ) в дослідженнях не вивчено.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перше місце з-поміж причин смерті належить серцево-судинним захворюванням (ССЗ) – понад 30 % усіх смертей у світі [95]. Перше місце у структурі ССЗ в Україні посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), її питома вага становить 27,5 % [10,13]. Артеріальну гіпертензію (АГ) реєструють у 41,2 % дорослого населення України [9]. ІХС залишається провідною причиною виникнення раптової серцевої смерті (РСС), найчастіше спричиненої шлуночковою аритмією (ША) [49,68,76].

Відомо, що хронічне захворювання має поступовий розвиток протягом років і не має виражених клінічних і лабораторно-інструментальних проявів. Однак на початкових етапах певного захворювання починає змінюватися рівень молекулярних продуктів, які секретуються та виділяються ураженим органом, а також маркерних аутоантитіл, що нейтралізують такі продукти. Визначення цих маркерів дає змогу досліджувати основні патофізіологічні механізми, що виникають у пацієнтів із ССЗ [5,60].

## Мета роботи

На підставі опрацювання останніх публікацій проаналізувати наукові дослідження з вивчення біомаркерів фіброзу для можливості прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

Активно вивчають характер і частоту підвищення біомаркерів доклінічних ознак хвороби, провадять розроблення біомаркер-контрольованої терапії. Визначення комбінації кількох біомаркерів, можливо, буде мати більше переваг під час оцінювання ризику ССЗ, а також для фармакотерапії [82].

Під впливом різних патогенних факторів на серце виникає відповідь, що лежить в основі електричної нестабільності міокарда, котра призводить до змін електрофізіологічних властивостей серцевого м'яза, надалі – до небезпечних для життя ША та РСС [75,91].

Часта шлуночкова екстрасистоія (ШЕ) може свідчити про наявність патологічного субстрату в міокарді та є клінічним проявом електричної нестабільності міокарда [56,59]. У пацієнтів із безсимптомною ШЕ прогностично несприятливими є такі ознаки: понад 2000 ШЕ за 24 год; ШЕ високих градацій; поліморфні ШЕ; збільшення кількості ШЕ під час фізичного навантаження; розміщення ектопічних вогнищ ШЕ поза виносними трактами шлуночків; ШЕ типу «R на T»; ШЕ із ширшими комплексами QRS, які частіше пов'язані з кардіоміопатією. Все це підвищує ризик несприятливих клінічних подій, що асоційовані з ША, зокрема РСС. Однак автори консенсусного документа вважають, що при кількості ШЕ  $\geq 500$  за 24 год потрібно виконувати діагностичний пошук [24].

Аритмогенним субстратом для ША вважають фіброз міокарда (ФМ), який спричиняє структурні та функціональні порушення електричної активності серця. Тому виявлення ФМ допоможе визначити пацієнтів із високим ризиком РСС [25,28,30,50].

Застосування біомаркерів для ідентифікації ССЗ показано в низці досліджень [38,39,67,74].

Визначення маркерів ФМ має важливе значення для розроблення концепції прогнозування електричної нестабільності міокарда та розвитку ША, а саме ШЕ, в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та ІХС.

ФМ – поширена патологічна зміна на пізній стадії розвитку багатьох ССЗ, як-от інфаркт міокарда (ІМ) [37], ІХС [84], кардіоміопатія [89] тощо. ФМ – комплексний процес, що показує дисбаланс між експресією та пригніченням фібрилярного колагену, спричиняє гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ), призводять до порушення нормальної функції серця, коронарного резерву та електричної активності [11].

ФМ – загальна характеристика серцевої недостатності (СН), але його клінічна картина залежить від етіології СН [58]. Також ФМ може проявлятися блокадами серця, дисинергією лівого шлуночка (ЛШ), фібриляцією передсердь (ФП), ША, РСС [18,27,43]. Наявність на електрокардіограмі розширення комплексу QRS, феномена фрагментації QRS, патологічного зубця Q, вираженої інверсії зубця T пов'язана з ФМ у пацієнтів із РСС [46].

Отже, стає зрозумілим інтерес дослідників до вивчення різних маркерів фіброзу. Так, чималу увагу нині приділяють вивченню таких маркерів, як альдостерон, галектин-3 (гал-3) і трансформуючий фактор росту- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) [39].

Фіброзний процес характеризується проліферацією та диференціюванням фібробластів і міофібробластів [99], які виробляють і виділяють проколаген I типу, що бере участь у формуванні зрілого колагену, останній – основна одиниця фіброзу. Можливі маркери фіброзу при ССЗ – продукти синтезу та розпаду колагену, матричної металопротеїнази (ММП) і тканинного інгібітора металопротеїнази (ТІМП) [18,73].

Важливу роль у процесах ФМ відіграє ангіотензин II (АТ II) шляхом стимулювання та проліферації фібробластів, зміни міофібрилярного колагену, стимулювання альдостерону [11]. Альдостерон активує ФМ через механізми індукції запалення та фібриноїдного некрозу дрібних артерій, артеріол і стимуляції апоптозу кардіоміоцитів [65]. ФМ залежить від співвідношення профібротичних (TGF- $\beta 1$ , гал-3) і антифібротичних (натрійуретичний пептид, передсердний натрійуретичний пептид) факторів [19].

Агресивна діяльність фібробластів [99], ММП, чинників росту, прозапальних агентів зумовлює системну продукцію та накопичення в міокарді, судинах компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), фібрину, модифікованих клітин, що призводить до порушення еластичних характеристик тканини. Проколаген III типу – маркер синтезу й секреції міокардом колагену, корелює з посиленням інтраміокардіальної продукції альдостерону [1]. Так, сироватковий вміст С-кінцевого пропептиду проколагену I типу має кореляційний зв'язок із гістологічно підтвердженим інтерстиціальним депонуванням колагену I типу в міокарді та об'ємною фракцією колагену в пацієнтів із ГХ і СН [39].



Однак є розбіжності за ступенем тяжкості ФМ залежно від статі пацієнтів. Так, у чоловіків з аортальним стенозом ФМ мав істотно вищий ступінь, що пов'язано з більшим підвищенням регуляції колагену I і III порівняно з жінками. В одному з досліджень проаналізовано ефект 17 $\beta$ -естрадіолу (E2) на профібротичні гени у фіброблестах серця щурів, виділених від тварин обох статей. Показано, що E2 інгібує експресію ММП-2, а також виявлено, що E2 суттєво знижує рівні колагену I та III у фіброблестах серця самок щурів, але значно підвищує експресію колагену I і III у клітинах самців [36].

ММП – сімейство позаклітинних, залежних від цинку ендопептидаз, що можуть руйнувати всі типи білків ЕЦМ, відіграють роль у ремоделюванні тканин, ангиогенезі, проліферації, міграції та диференціації клітин, апоптозі, припиненні росту пухлин. Сімейство ММП складається з не менше ніж 26 протеолітичних ферментів (ММП-1, ММП-3, ММП-9 тощо) і 4 типів їхніх ТІМП. Вони характеризуються такими спільними властивостями: руйнують ЕЦМ, секретуються як профермент, для активації потребують протеолітичного розщеплення, активні в нейтральному середовищі. Охарактеризовані ТІМП, які блокують їхню активність, у такий спосіб беручи участь у регуляції їхнього ефекту. Товщина фіброзної капсули залежить від активності ММП, оскільки вони здатні розщеплювати білки міжклітинного матриксу при нейтральному рН. У найуразливішій ділянці атеросклеротичної бляшки встановлена найбільша активність ММП. З-поміж усіх ММП у нормальній ділянці судинної стінки можна виявити лише ММП-2, а в атеромі визначено не менше ніж 5 ферментів, які експресуються макрофагами: ММП-1, -2, -7, -9 і -12. Є дані про відмінності в експресії ММП ендотеліальними та гладком'язовими клітинами. Найбільше нестабільність атером визначається активностями ММП-1, -3 і -9. Активне вивільнення ММП макрофагами може призводити до руйнування фіброзної капсули та відриву атеросклеротичної бляшки [71].

ММП-1 – найпоширеніша з-поміж ММП, розщеплює колаген I, II та III типів [57]. Підвищення рівня ММП-1 призводить до накопичення колагену в ЕЦМ [17].

Трансформуючий фактор росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) – цитокін, що сприяє функціонуванню клітин через регуляцію запалення, депонування позаклітинного матриксу, проліферації клітин, їхнього диференціювання та зростання [43,54]. Розрізняють три ізоформи ТФР- $\beta$ : ТФР- $\beta$ 1, 2 та 3. Найпоширенішою ізоформою ТФР- $\beta$  є ТФР- $\beta$ 1, а інші ізоформи обмежуються специфічними клітинами та тканинами [87]. Спочатку ТФР- $\beta$ 1 синтезується в неактивній формі, знаходиться в позаклітинному матриксі, активується АТ II, що пояснює зв'язок АГ і ФМ [2,100]. АТ II – основний компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що відіграє важливу роль у розвитку серцевого фіброзу [15,42].

У пацієнтів із ГХ і ГЛШ виявили підвищення рівнів ТФР- $\beta$ 1 і N-кінцевого пептиду проколагену III типу – високочутливого маркера проліферації фіброblastів і активації ФМ [14].

Значення ТФР- $\beta$ 1 у діагностиці діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) при АГ вивчили Fumitaka Kuwahara et al. (2002) в експерименті на щурах зі штучно створеною АГ, яким уведено анти-ТФР- $\beta$ 1-нейтралізуючий антитіла. Виявили, що введення нейтралізуючих

антитіл призводило до зворотного розвитку ДДЛШ унаслідок зниження міокардіального фіброзу й утворення колагену I і III типів, не впливаючи на гіпертрофію кардіоміоцитів. Результати підтверджують, що ТФР- $\beta$ 1 можна використовувати в діагностиці ФМ. В експерименті, що виконали Y. Pinto et al. (2000), *in vivo* на щурах доведена роль ТФР- $\beta$ 1 у розвитку ФМ шляхом вивчення впливу пригнічення експресії ТФР- $\beta$ 1 у міокарді ЛШ на редукцію фіброзу та покращення прогнозу при АТ II-залежній гіпертензії. У щурів, які отримували лозартан і траніласт (неспецифічний інгібітор ТФР- $\beta$ 1), спостерігали зменшення маси міокарда ЛШ. Обидва препарати також запобігали збільшенню периваскулярного фіброзу, знижували вміст гідроксипроліну – амінокислоти, що входить до складу білка колагену. Величина периваскулярного фіброзу істотно корелювала з рівнем експресії ТФР- $\beta$ 1. Отже, хронічне зниження експресії ТФР- $\beta$ 1 запобігало розвитку ГЛШ і фіброзу ЛШ навіть без зниження артеріального тиску. Оскільки активність ТФР- $\beta$ 1 збільшується при стимуляції АТ II, знизивши рівень останнього, можна зменшити вираженість процесів фіброзу в міокарді [55,78].

Лікування людськими фіброblastами серця з ТФР- $\beta$ 1 призвело до суттєвого збільшення фібрoneктину, матричного осадження та експресії міофіброblastного маркера  $\alpha$ -актину гладеньких м'язів, що вказує на їхній перехід в активовані фіброblastи [53,61,94].

До біомаркерів, які показують фіброз і ремоделювання ЛШ, належить член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2) [26]. У відповідь на біохімічне перенавантаження у фіброblastах і кардіоміоцитах ген ST2 стає активним, і його сироваткова концентрація збільшується. Вважають, що цей маркер – предиктор СН і смерті в пацієнтів з ІМ [77]. Шиляєва Н. В. і співавт. показали, що у хворих на СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ, які мали ІМ і черезшкірне коронарне втручання в анамнезі, рівень ST2  $\geq 43,6$  нг/мл асоціювався з підвищенням рівнем серцево-судинних подій [22]. Розрізняють його трансмембранну й розчинну форми. Трансмембранну форму називають ST2L. Інтерлейкін-33 відіграє роль у пригніченні ФМ і гіпертрофії кардіоміоцитів через зв'язування з ST2L, а розчинна форма ST2 може зменшувати функцію інтерлейкіну-33, що призводить до ФМ і шлуночкової дисфункції [62]. Показано, що ST2 пов'язаний зі смертю серед усіх причин смертності від ССЗ [59,66]. Так, підвищені концентрації у плазмі ST2 і гал-3 свідчать про істотні фібротичні зміни в міокарді пацієнтів з мітральною регургітацією і СН [35,72].

Підвищена активність РААС призводить до проліферації фіброblastів, зменшення активності колагеназ і гіпертрофії кардіоміоцитів. Такі зміни в передсердях викликають розвиток електричного ремоделювання, появу кіл re-entry, надалі – ФП. Потім інтерстиціальний фіброз створює умови для підтримання електричного ремоделювання та розвитку СН унаслідок перебудови ЛШ і розвитку ДДЛШ [23,33].

Результати клінічних досліджень неоднозначні. Оpubліковано повідомлення про відсутність впливу блокаторів РААС на розвиток фіброзу ЛШ. Так, в експерименті на мишах, в яких фіброз індукований введенням ізопреналіну, застосування каптоприлу чи телмісартану

не ефективне. Клінічне дослідження пацієнтів з АГ і ГЛШ показало значуще зменшення вмісту колагену в міокарді під час терапії лозартаном порівняно з пацієнтами, які отримували  $\beta$ -блокатор атенолол [20].

Активация мінералокортикоїдних рецепторів (МР) також прямо впливає на електричні властивості шлуночків, що може бути субстратом для аритмій і РСС. Активация МР на рівні тканини пов'язана з втратою калію, апоптозом, фіброзом, гіпертрофією та активацією центральної симпатичної нервової системи. Посилення фіброзу міокарда пов'язане з ремоделюванням ЛШ, результатом чого може бути електрична негомогенність і порушення ритму. На клітинному рівні альдостерон бере участь у регулюванні низки іонних каналів, що пов'язані з потенціалом кардіоміоцитів, передусім із подовженням потенціалу дії. Це призводить до аритмогенезу, і ці зміни настають протягом тижня після виникнення ІМ, ще до морфологічних змін у шлуночках, а використання антагоністів МР (АМР) може запобігти цим ефектам. Отже, раннє використання еплеренону запобігає розвитку фіброзу міокарда і, відповідно, РСС. Активация МР призводить до блокування норадреналіну, споживаного міокардом, спричиняючи збільшення норадреналіну, що циркулює, і потенціювання ША, а АМР покращують споживання норадреналіну міокардом і знижують ША. Еплеренон також поліпшує парасимпатичну активність, що підтверджується покращенням показників варіабельності ритму серця, дисперсії інтервалу QT і барорецепторної функції. Ці зміни також асоціюються зі збільшенням біодоступності оксиду азоту, внаслідок чого збільшується вивільнення норадреналіну з терміналей симпатичних нервових волокон; це взаємно пов'язано з ендотеліальною функцією та функцією тромбоцитів. Є дані, що АМР зменшують рівень інгібітора плазміногену, поліпшують фібринолізис і запобігають виникненню тромбозів. Залежно від обставин той чи інший із названих механізмів, можливо, має специфічну важливість у запобіганні РСС. Вплив еплеренону на зниження частоти виникнення РСС у ранній період після ІМ більшою мірою реалізується внаслідок впливу на електричне ремоделювання міокарда, а вплив на ремоделювання шлуночків, фіброз і гіпертрофію такий самий чи навіть більший у запобіганні РСС у віддаленому періоді [12].

АМР суттєво знижує ризик ФП, що виникла вперше, а також ФП, що рецидивує [70]. Використання еплеренону в пацієнтів із гострим коронарним синдром з елевацією ST без вираженої СН призводило до зниження аміно-термінального пропептиду проколагену III типу, коли його рівень був вищим за середню величину – 3,9 нг/мл [38].

Фактор росту сполучної тканини (англ. connective tissue growth factor, CCN2) індукується в серці після його ушкодження. CCN2 послідовно асоціюється з фіброзним ремоделюванням у різних органах, його широко використовували як маркер фіброзу [80]. TGF- $\beta$ 1 та AT II – ключові регулятори виходу CCN2. Petrosino L. et al. в експериментах на мишах дослідили, що CCN2 є профілактичним, коли його експресують фібробласти, але не кардіоміоцити. Це свідчить, що CCN2 – аутокринний фактор у серці [34].

Мікрорибонуклеїнові кислоти (англ. MicroRNAs, miRNAs) – ендегенні, малі (19–25 нуклеотид) одно-

ланцюгові РНК, що пригнічують експресію мішенного гена шляхом гальмування трансляції або деградації матричної РНК його генів-мішеней [83,98]. Як важливі регулятори кардіологічної біології miRNAs можуть регулювати функції кардіоміоцитів: апоптоз, проліферацію, гіпертрофію, фіброз і метаболізм. Невідповідні miRNAs пов'язані з кількома ССЗ, включаючи ФМ. Так, miR-21 [45], miR-503 [101], miR-34a [48] та miR-125b [69] можуть спричинити серцевий фіброз, а miR-let-7i [93], miR-9, miR-29a [86] і miR-133a [81] пом'якшують фіброзування в серці. Дослідження вказують, що miRNAs – потужні регулятори серцевого фіброзу. В експерименті *in vitro* Rang an Cheng et al. показали, що надмірна експресія miR-98 зменшує диференціювання та накопичення колагену в людських фібробластих серця шляхом зменшення експресії TGF- $\beta$ 1 [29,78].

Wu Y. et al. *in vitro* на фібробластих серця щурів довели, що miR-135a захищений від ФМ через канал TRPM7 (англ. transient receptor potential melastatin 7). Це дає змогу краще розуміти механізм серцевого фіброгенезу. MiR-135a (microRNA-135a) може бути терапевтичною мішенню для пом'якшення серцевого фіброзу та поліпшення серцевої функції [96].

Зниження експресії miR-29 може зумовлювати інтерстиціальний ФМ. TGF- $\beta$  може знижувати експресію miR-29, що призводить до ФМ. Важливий чинник, що спричиняє ФМ, – CCN2, який регулюється miR-133 і miR-30. Надмірне вираження miR-133 і miR-30 може зменшити експресію CCN2, тим самим інгібуючи ФМ [92].

Huang X. et al. показали, що дефіцит miR-21 посилює утворення аневризми грудної аорти в мишей, яким уведено AT II, що пов'язано зі зменшенням експресії TGF- $\beta$  [47].

Система нейрегуліну-1 і його рецептор-сімейства ErbB – ендотелій-контрольована паракринна система, що модулює серцеву діяльність та адаптацію. Останні дослідження показують, що нейрегулін-1 має антифібротичні ефекти у ЛШ, які пояснюються прямими діями на рівні фібробластих серця [90].

Одним із біомаркерів ФМ є гал-3, який індукує міграцію макрофагів, проліферацію фібробластих і синтез колагену [16,51], а також є профібротичною молекулою, яку вважають посередником альдостерон-індукованого фіброзу [64].

Більшість ідіопатичних аритмій походить із правого шлуночка [88]. Вивчаючи рівень гал-3 у пацієнтів з аритмогенною дисплазією правого шлуночка (АДПШ), виявили: в пацієнтів з АДПШ рівні гал-3 вищі, ніж у контрольній групі практично здорових осіб ( $16,9 \pm 2,6$  нг/мл проти  $11,3 \pm 1,8$  нг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ). У пацієнтів з АДПШ, шлуночковою тахікардією (ШТ) і фібриляцією шлуночків (ФШ) рівень гал-3 вищий порівняно з тими, в кого не зареєстровані ШТ/ФШ ( $18,1 \pm 2,5$  нг/мл проти  $15,3 \pm 2,1$  нг/мл,  $p = 0,001$ ) [75]. Отже, високий рівень гал-3 дає змогу припускати наявність ША в пацієнтів з АДПШ.

Фіброз – одна з провідних гістопатологічних ознак у пацієнтів із ФП [79]. У Framingham Offspring Cohort показаний зв'язок між концентрацією гал-3, що циркулює, і підвищеним ризиком ФП [40].

В одному з досліджень визначили істотне підвищення гал-3 в пацієнтів із ФП незалежно від її типу порівняно

з контрольною групою. У разі ФП, що персистує, його рівень вірогідно вищий, ніж при пароксизмальній ФП [8,31,44,51,97]. Zhengde Tang et al. виявили істотні відмінності сироваткових рівнів гал-3 в пацієнтів із різними формами ФП. Так, пацієнти з персистуючою (16,99–5,54 нг/мл,  $p < 0,01$ ) або постійною ФП (19,59  $\pm$  6,95 нг/мл,  $p < 0,01$ ) мали вищі рівні гал-3, ніж пацієнти з пароксизмальною формою (13,21  $\pm$  2,98 нг/мл,  $p < 0,01$ ). Найбільші рівні гал-3 визначили в популяції з постійною формою ФП ( $p = 0,018$ ) [85].

Аналізуючи рівень гал-3 в пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) і пароксизмальною, персистуючою формами ФП, виявили: при персистуючій формі ФП його рівень вищий порівняно з пацієнтами з пароксизмальною формою. Рівень гал-3 в сироватці крові хворих ФП і МС вищий, ніж у пацієнтів із МС без ФП і здорових людей. Визначили також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 і тривалістю ФП. У пацієнтів із частими пароксизмами ФП і, відповідно, неефективністю антиаритмічної терапії, встановили вищий рівень гал-3 порівняно з пацієнтами з ефективною антиаритмічною терапією [6]. Аналогічні дані отримали під час аналізу рівня альдостерону в цих хворих пацієнтів. Визначили, що рівень гал-3 корелює з рівнем альдостерону [7].

У дослідженні GALectin-3 in Acute heart failure (GALA study) з'ясовано, що вимірювання гал-3 показало хорошу дискримінаційну здатність для прогнозування смертності протягом 30 днів у пацієнтів із гострою СН, але не хороші прогнози на менший термін і смертність протягом 1 року [67].

Окремі дії гал-3: хіміотракція моноцитів, посилення фагоцитозу та індукція проліферації гладких клітин – можуть відігравати важливу роль в атерогенезі [63]. Abayomi O. et al., провівши дослідження Athero-sclerosis Risk in Communities (ARIC study) й оцінивши асоціацію між рівнем гал-3 і товщиною інтима-медіа сонної артерії, запропонували використовувати гал-3 як можливу мішень для втручання у профілактику або лікування атеросклерозу [74].

Гал-3, виміряний під час госпіталізації, може бути клінічно корисним для ідентифікації пацієнтів із високим рівнем ризику розвитку ремоделювання ЛШ після гострого ІМ [32].

У хворих на хронічну СН (ХСН) зареєстрована більша кількість ШЕ при збільшеному рівні гал-3 [3]. Також у пацієнтів із ХСН і наявністю епізодів нестійкої ШТ при холтеровському моніторингу кардіограми рівень гал-3 вищий, ніж в осіб, у яких епізоди ШТ не зафіксували [4].

ША виявили у 50 % пацієнтів із ГКМП, однак кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 та кількістю ШЕ не встановили [21].

У дослідженні HF-ACTION Study (2012 р.) за участю пацієнтів із СН показано, що рівень гал-3 у концентрації понад 17,8 нг/мл впливає на розвиток фатальних ША, але під час багатоцентрового аналізу це не підтвердили [52].

У пацієнтів із ХСН і щойно імплантованим кардіовертером-дефібрилятором навіть після модифікації інших факторів ризику під час спостереження протягом двох років рівень гал-3 у плазмі крові прогнозував стійку ШТ/ФШ [41].

## Висновки

За даними світової фахової літератури, вивчено багато біомаркерів фіброзу. Такі маркери фіброзу, як альдостерон, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1 визначали при СН, ГКМП, ІМ, ГХ, МС, ФП, АДПШ. Однак нині не здійснили дослідження з визначенням зв'язку між наявністю частотої ШЕ (як прояву електричної нестабільності міокарда) та показниками цих маркерів фіброзу у хворих на ГХ без/та в поєднанні з ІХС.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні питання щодо прогнозування та запобігання виникненню електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із ГХ без/та в поєднанні з ІХС шляхом визначення зв'язку між наявністю частотої ШЕ та рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 18.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

## 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.

Данилюк І. В., канд. мед. наук, директор КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Щербак В. П., зав. кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда, КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Цибрий Т. Ю., кардіолог, КНП «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.

Danylchuk I. V., MD, PhD, Director, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Shcherbak V. P., MD, Head of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Tsybrii T. Yu., MD, Cardiologist, CNE "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.

Данилюк И. В., канд. мед. наук, директор КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.



Щербак В. П., зав. кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда, КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.  
Цибрий Т. Ю., кардиолог, КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

### Список літератури

- [1] Анікеева Т. В. Сучасні можливості оцінки структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом. *Сучасні аспекти військової медицини* : зб. наук. пр. Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Київ, 2016. Вип. 23. С. 278-284.
- [2] Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 2. С. 33-44.
- [3] Воронков Л. Г., Войцеховська К. В., Паращенко Л. П. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 2. С. 48-56. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856>
- [4] Дагхар С. Диагностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *ScienceRise: Medical science*. 2017. № 4. С. 13-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.99566>
- [5] Журавльова Л. В., Кулікова М. В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. *Ліки України*. 2019. № 3. С. 12-14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077)
- [6] Галектин-3 у пацієнтів с пароксизмальної і персистируючої формами фібриляції предсердий і метаболічним синдромом / В. А. Ионин и др. *Кардиология*. 2016. Т. 56. № 6. С. 41-45. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22>
- [7] Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболіческим 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>
- [8] Іванов В. П., Данілевич Т. Д., Ковальчук О. В. Роль галектину-3 у розвитку і підтриманні фібриляції предсердь. *Acta medica Leopoliensia*. 2016. Т. 22. № 3. С. 73-78.
- [9] Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.) / А. В. Іпатов та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 2. С. 197-202. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.43>
- [10] Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. С. 5-14.
- [11] Кожухов С. М., Пархоменко О. М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 1. С. 126-130.
- [12] Кожухов С. Н., Пархоменко А. Н. Научные доказательства эффективности эплерона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности. *Український кардіологічний журнал*. 2015 № 1. С. 105-111.
- [13] Медико-соціальна експертиза у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після ревааскуляризації міокарду / О. М. Лисунець та ін. *Український вісник медико-соціальної експертизи*. 2015. № 4. С. 17-25.
- [14] Взаимосвязь между ремоделированием линейных размеров аорты, левого предсердия и уровнем с-концевого тепептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина и др. *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12. № 2. С. 69-75.
- [15] Псарьова В. Г. Особливості активності окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при гіпертонічній хворобі та супутньому ожирінні. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 2. С. 168-172. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.168>
- [16] Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1Р / В. О. Ружанська, В. Г. Сивак, М. С. Лозинська, В. М. Жебель. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22. № 1-2. С. 33-37.
- [17] Савич В. В. Дисбаланс метаболизма коллагена I типа в соединительнотканном матриксе миокарда как патогенетическое звено его фиброобразования при артериальной гипертонии. *Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями* : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. Курск, 2018. С. 251-259. URL : <http://www.conferencinova.ru/confs/vosr18/vosr18.pdf#page=251>
- [18] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. *Український медичний часопис*. 2015. № 3. С. 77-79.
- [19] Ташук В. К., Полянська О. С., Гулага О. І. Вплив альдостерону на маркери колагенування у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції. *Запорозький медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 4. С. 467-470. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135791>
- [20] Трисветова Е. Л. Лозартан в лечении артериальной гипертензии коморбидности: достижение нескольких целей. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015. № 1. С. 75-86.
- [21] Целуйко В. И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. № 4. С. 47-52.
- [22] Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Н. В. Шиляева, Ю. В. Шукин, Л. В. Лимарева, О. П. Данильченко. *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 1. С. 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>
- [23] Яловенко М. І., Ханюков О. О. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23. № 4. С. 81-87. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.153005>
- [24] Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) / D. O. Arnar et al. *EP Europace*. 2019. P. euz046. <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
- [25] Aro A. L. Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis? *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 13. P. 958-959. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
- [26] Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers / F. Azibani et al. *ESC Heart Failure*. 2020. Vol. 7. Issue 2. P. 512-522. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12553>
- [27] Bošnjak I., Selthofer-Relatić K., Včev A. Prognostic Value of Galectin-3 in Patients with Heart Failure. *Disease Markers*. 2015. Vol. 2015. P. 690205. <https://doi.org/10.1155/2015/690205>
- [28] A Novel Role of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 10A in Pathological Cardiac Remodeling and Dysfunction / S. Chen et al. *Circulation*. 2020. Vol. 141. Issue 3. P. 217-233. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042178>
- [29] MicroRNA-98 inhibits TGF-β1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1 / R. Cheng et al. *Human Cell*. 2017. Vol. 30. Issue 3. P. 192-200. <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
- [30] Deficiency of MicroRNA miR-1954 Promotes Cardiac Remodeling and Fibrosis / V. Chiasson, A. Takano, R. S. Guleria, S. Gupta. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Vol. 8. Issue 21. P. e012880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012880>
- [31] Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications / N. Clementy et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 4. P. 976. <https://doi.org/10.3390/ijms19040976>
- [32] Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / G. di Tano et al. *Heart*. 2016. Vol. 103. Issue 1. P. 71-77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309673>
- [33] Díez J., González A., Kovacic J. C. Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75. Issue 17. P. 2204-2218. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.019>
- [34] CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis / L. E. Dorn, J. M. Petrosino, P. Wright, F. Accornero. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018. Vol. 121. P. 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.130>
- [35] Galectin-3 and ST2 as predictors of therapeutic success in high-risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip) / O. Dörr et al. *Clinical Cardiology*. 2018. Vol. 41. Issue 9. P. 1164-1169. <https://doi.org/10.1002/clc.22996>
- [36] Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17β-Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors / E. Dworatzek et al. *Cardiovascular Research*. 2019. Vol. 115. Issue 2. P. 315-327. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
- [37] Fedorchenko M. V., Seredyuk N. M., Petrovskiy R. V. Influence of trimetazidine and levocarnitine on clinical course, structural and functional changes and myocardial fibrosis in patients with myocardial infarction. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72. Issue 11. Pt. 1. P. 2094-2098.



- [38] Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study / J. P. Ferreira et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2017. Vol. 107. Issue 1. P. 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
- [39] Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis / J. P. Ferreira et al. *ESC Heart Failure*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 139-148. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
- [40] Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility / M. D. Filipe, W. C. Meijers, A. Rogier van der Velde, R. A. de Boer. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 443. P. 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
- [41] Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators / P. Francia et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014. Vol. 25. Issue 6. P. 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
- [42] 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.jpshs.2018.05.006>
- [43] TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- $\beta$ 1/Smads and activating P53 signaling pathways / L. Gao et al. *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11. Issue 1. P. 44. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2243-4>
- [44] Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / M. Gong et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020. Vol. 34. Issue 3. P. e23104. <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
- [45] miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model / S. K. Gupta et al. *Cardiovascular Research*. 2016. Vol. 110. Issue 2. P. 215-226. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw030>
- [46] Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims / L. Holmström et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 13. P. 1001-1006. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
- [47] MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor- $\beta$ -SMAD3 Signaling / X. Huang et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018. Vol. 38. Issue 5. P. 1086-1101. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310694>
- [48] MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4 / Y. Huang, Y. Qi, J.-Q. Du, D. Zhang. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2014. Vol. 18. Issue 12. P. 1355-1365. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.961424>
- [49] Cardiorespiratory Fitness and Risk of Sudden Cardiac Death in Men and Women in the United States / D. Jiménez-Pavón et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Vol. 91. Issue 7. P. 849-857. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.025>
- [50] Junttila M. J. Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology*. 2020. Vol. 145. Issue 5. P. 309-310. <https://doi.org/10.1159/000506507>
- [51] Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation / Q. Kang et al. *Clinica Chimica Acta*. 2018. Vol. 478. P. 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
- [52] Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / V. Karetnikova et al. *Disease Markers*. 2016. Vol. 2016. P. 1549063. <https://doi.org/10.1155/2016/1549063>
- [53] Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation / H. Y. Koo et al. *The Journal of Pathology*. 2018. Vol. 246. Issue 1. P. 54-66. <https://doi.org/10.1002/path.5106>
- [54] Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1 / K. Kuga et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15. Issue 4. P. e0231905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>
- [55] Transforming Growth Factor- $\beta$  Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats / F. Kuwahara et al. *Circulation*. 2002. Vol. 106. Issue 1. P. 130-135. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0>
- [56] 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>
- [57] Lee S. Y. Synergistic effect of maclurin on ginsenoside compound K induced inhibition of the transcriptional expression of matrix metalloproteinase-1 in HaCaT human keratinocyte cells. *Journal of Ginseng Research*. 2018. Vol. 42. Issue 2. P. 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.11.003>
- [58] 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/fphs.2017.00238>
- [59] 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>
- [60] Lubrano V., Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3,  $\alpha$ 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019. Vol. 464. Issue 1-2. P. 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
- [61] Transforming growth factor  $\beta$ : A potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling / Y. Ma et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 32. P. 53780-53790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>
- [62] Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*. 2018. Vol. 283. Issue 6. P. 530-543. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
- [63] Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease / G. Maiolino et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015. Vol. 35. Issue 3. P. 725-732. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304964>
- [64] Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts / E. Martínez-Martínez et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 12192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12305-7>
- [65] Galectin-3 Blockade Inhibits Cardiac Inflammation and Fibrosis in Experimental Hyperaldosteronism and Hypertension / E. Martínez-Martínez et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. Issue 4. P. 767-775. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05876>
- [66] McCarthy C. P., Januzzi J. L. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018. Vol. 14. Issue 1. P. 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [67] The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure / Ò. Miró et al. *Biomarkers*. 2017. Vol. 22. Issue 8. P. 731-739. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>
- [68] Motloch L. J., Akar F. G. Gene therapy to restore electrophysiological function in heart failure. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015. Vol. 15. Issue 6. P. 803-817. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1036734>
- [69] MiR-125b Is Critical for Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Cardiac Fibrosis / V. Nagpal et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Issue 3. P. 291-301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018174>
- [70] Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Neefs et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 231. P. 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- [71] Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes / S. H. Nielsen et al. *Matrix Biology*. 2019. Vol. 75-76. P. 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>
- [72] Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Oikonomou et al. *Biomarkers in Medicine*. 2018. Vol. 12. Issue 7. P. 783-797. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0376>
- [73] Okyere A. D., Tilley D. G. Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
- [74] Plasma Galectin-3 and Sonographic Measures of Carotid Atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. Oyenuga et al. *Angiology*. 2018. Vol. 70. Issue 1. P. 47-55. <https://doi.org/10.1177/0003319718780772>
- [75] Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators / F. Oz et al. *Acta Cardiologica*. 2017. Vol. 72. Issue 4. P. 453-459. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
- [76] Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy / V. Paar et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 21. P. 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>
- [77] Pearson M. J., King N., Smart N. A. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. e000819. <https://doi.org/10.1136/openhr-2018-000819>
- [78] Reduction in Left Ventricular Messenger RNA for Transforming Growth Factor  $\beta$ , Attenuates Left Ventricular Fibrosis and Improves Survival Without Lowering Blood Pressure in the Hypertensive TGR(mRen2)27 Rat / Y. M. Pinto et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36. Issue 5. P. 747-754. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.747>
- [79] Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers / A. L. Reese-Petersen et al. *Matrix Biology*. 2020. Vol. 91-92. P. 188-203. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
- [80] Rosenbloom J., Macarak E., Piera-Velazquez S., Jimenez S. A. Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. *Fibrosis. Methods in Molecular Biology* / ed. L. Rittié. Vol. 1627. New York : Humana Press, 2017. P. 1-23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1)

- [81] Sang H.-Q., Jiang Z.-M., Zhao Q.-P., Xin F. MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 71. P. 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.030>
- [82] Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death / Z. Shomanova et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 2. P. 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
- [83] MicroRNAs in cardiovascular disease / G. Siasos et al. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 61. Issue 3. P. 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
- [84] Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease / R. Stewart et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 14. P. 1689-1700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
- [85] Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation / Z. Tang et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2019. Vol. 28. Issue 6. P. 923-931. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
- [86] MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-AMAPK signal pathway / H. Tao, Z.-W. Chen, J.-J. Yang, K.-H. Shi. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 88. P. 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.010>
- [87] 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>
- [88] The use of a novel signal analysis to identify the origin of idiopathic right ventricular outflow tract ventricular tachycardia during sinus rhythm: Simultaneous amplitude frequency electrogram transformation mapping / A. L. Te et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. e0173189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173189>
- [89] Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management / P. Teekakirikul, W. Zhu, H. C. Huang, E. Fung. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. Issue 12. P. 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [90] Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung / Z. Vermeulen et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017. Vol. 313. Issue 5. P. H934-H945. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2017>
- [91] QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients / M. Vigiamae et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
- [92] Renal sympathetic denervation alleviates myocardial fibrosis following isoproterenol-induced heart failure / N. Wang et al. *Molecular Medicine Reports*. 2017. Vol. 16. Issue 4. P. 5091-5098. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7255>
- [93] MicroRNA Let-7i Negatively Regulates Cardiac Inflammation and Fibrosis / X. Wang et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. Issue 4. P. 776-785. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05548>
- [94] Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor / Z. Wang et al. *Cell Death & Disease*. 2018. Vol. 9. Issue 6. P. 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0573-2>
- [95] Cardiovascular diseases. *World Health Organization*. URL : [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- [96] MicroRNA-135a inhibits cardiac fibrosis induced by isoproterenol via TRPM7 channel / Y. Wu et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 104. P. 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.157>
- [97] The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. / M. U. Yalcin et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015. Vol. 26. Issue 6. P. 635-640. <https://doi.org/10.1111/jce.12637>
- [98] MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1 / X. Yuan et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020. Vol. 24. Issue 1. P. 227-237. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
- [99] M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury / Y. Yue et al. *Circulation Journal*. 2020. Vol. 84. Issue 4. P. 626-635. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-0959>
- [100] Zhang S., Lu Y., Jiang C. Inhibition of histone demethylase JMJD1C attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by angiotensin II. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2020. Vol. 40. Issue 4. P. 339-347. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1734819>
- [101] MicroRNA-503 promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting Apelin-13 / Y. Zhou et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016. Vol. 20. Issue 3. P. 495-505. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12754>
- zom [Current capability of myocardial structure and function assessment in patients with post-infarction atherosclerosis]. *Current aspects of military medicine: collection of research papers of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of Ukraine* (Vol. 23, pp. 278-284). [in Ukrainian].
- [2] Bobkova, I. N., Shestakova, M. V., & Shchukina, A. A. (2015). Diabeticheska nefropatiya – fokus na povrezhdenie podotsitov [Diabetic nephropathy – focus on podocytes damage]. *Nefrologiya*, 19(2), 33-44. [in Russian].
- [3] Voronkov, L. G., Voitsekhovska, K. V., & Parascheniuk, L. P. (2019). Kliniko-instrumentalna kharakterystyka patsientiv iz khronichnoi sertsevoi nedostatnosti ta znyzhenoiu fraktsiiei vykydu livoho shlunochka zalezno vid vtraty masy tila za ostanni 6 misiatsiv [Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on weight loss within the previous 6 months]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 48-56. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856> [in Ukrainian].
- [4] Daghar, S. (2017). Diagnosticheskoe znachenie urovnya galectina-3 u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii [Diagnostic value of galectin-3 level in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *ScienceRise: Medical science*, (4), 13-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.99566> [in Russian].
- [5] Zhuravlyova, L. V., & Kulikova, M. V. (2019). Biomarkery sertsevoi nedostatnosti: novi mozhyvosti diahnostyky [Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities]. *Liky Ukrainy*, (3), 12-14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077) [in Ukrainian].
- [6] Ionin, V. A., Zaslavskaya, E. L., Soboleva, A. V., Baranova, E. I., Listopad, O. V., Nifontov, S. E., Conrady, A. O., & Shlyakhto, E. V. (2016). Galectin-3 u patsientov s paroksizmal'noi i persistiruyushchei formami fibrillyatsii predserd'ia i metabolicheskim sindromom [Galectin-3 in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome]. *Kardiologiya*, 56(6), 41-45. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22> [in Russian].
- [7] Ionin, V. A., Soboleva, A. V., Listopad, O. V., Nifontov, S. E., Bazhenova, E. A., Vasileva, E. Yu., Baranova, E. I., & Shlyakhto, E. V. (2015). Galectin 3 i al'dosteron u patsientov s fibrillyatsiiei predserd'ia i metabolicheskim sindromom [Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 20(4), 79-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83> [in Russian].
- [8] Ivanov, V. P., Danilevich, T. D., & Kovalchuk, O. V. (2016). Rol halektynu-3 u rozvytku i pidtrymanni fibrillyatsii peredserd'ia [The role of galectin-3 in the development and maintenance of atrial fibrillation]. *Acta medica Leopoliensia*, 22(3), 73-78. [in Ukrainian].
- [9] Ipatov, A. V., Lysunets, O. M., Khanukova, I. Ya., Tkachenko, J. V., Ovdii, M. O., Zubko, I. M., Birets, N. M., & Volkova, L. V. (2017). Perwynna invalidnist vnaslidok providnykh khvorob systemy krovoobihu v Ukraini (2015-2016 rr.) [Primary disability due to leading diseases of the cardiovascular system in Ukraine (2015-2016)]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 21(2), 197-202. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX1.2.82.1.2017.43> [in Ukrainian].
- [10] Kovalenko, V. M., & Dorogoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennia ta stratehii rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social value and strategy of cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (Suppl. 3), 5-14. [in Ukrainian].
- [11] Kozhukhov, S. M., & Parkhomenko, O. M. (2016). Sertseva nedostatnist zi zberezhenoii fraktsiiei vykydu livoho shlunochka [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Medityna neoflozhnykh sostoyanii*, (1), 126-130. [in Ukrainian].
- [12] Kozhukhov, S. M., & Parkhomenko, O. M. (2015). Nauchnye dokazatel'stva effektivnosti eplerenona u bol'nykh s disfunktsiiei levogo zheludochka: ot infarkta miokarda k serdechnoi nedostatnosti [Scientific evidence of efficiency of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (1), 105-111. [in Russian].
- [13] Lysunets, O. M., Khanukova, I. Ya., Tkachenko, Yu. V., Zubko, I. M., Birets, N. M., Sanina, I. V., & Volkova, L. V. (2015). Medyko-sotsialna ekspertyza u patsientiv z ishemichnoiu khvoroboi sertsia pislia revaskulyaryzatsii miokarda [Medical and social examination in patients with ischemic disease heart after myocardial revascularization]. *Ukrainskyi visnyk medyko-sotsialnoi ekspertyzy*, (4), 17-25. [in Ukrainian].
- [14] Polunina, E. A., Klimchuk, D. O., Polunina, O. S., Sevost'yanova, I. V., & Voronina, L. P. (2017). Vzaimosvyaz' mezhdru remodelirovaniem lineinykh razmerov aorty, levogo predserd'ia i urovnem s-kontsevogo telopeptida kollagena I tipa u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatnost'yu [The relationship between the remodeling of the linear dimensions of the aorta, left atrium, and levels of c-terminal telopeptide of type I collagen in patients with chronic heart failure]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 12(2), 69-75. [in Russian].
- [15] Psarova, V. G. (2019). Osoblyvosti aktyvnosti okremykh komponentiv renin-angiotenzyn-aldosteronovoi systemy pry hipertoniichni khvorobiti

## References

- [1] Anikeeva, T. V. (2016). Suchasni mozhyvosti otsinky strukturno-funktsional'nogo stanu miokarda u patsientiv z pisliainfarktym kardiosklero-

- suputnomu ozhyrinni [Features of the Activity of Separate Components of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Arterial Hypertension and Concomitant Obesity]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(2), 168-172. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.168> [in Ukrainian].
- [16] Ruzhanska, V. O., Sivak, V. G., Lozynska, M. S., & Zhebel, V. M. (2018). Halektyn-3 yak marker funktsii miokardu u cholovikiv 40-60 rokov bez sertsevo-sudynnoi patolohii, nosiiv polimorfnykh heniv AT1R [Galectin-3 as a marker of myocardial function in men 40-60 years without cardiovascular pathology, carriers of polymorphic genes AT1R]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*, 22(1-2), 33-37. <http://www.conferencinnova.ru/confsvosr18/vosr18.pdf#page=251> [in Ukrainian].
- [17] Savich, V. V. (2018). Disbalans metabolizma kollagena I tipa v soedinitel'notkannom matrikse miokarda kak patogeneticheskoe zveno ego fibrozirovaniya pri arterial'noi gipertenzii [The imbalance of type I collagen metabolism in the connective tissue matrix of the myocardium as a pathogenetic link of fibrosis in arterial hypertension]. *Modern strategies and technologies in prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation for patients of different ages suffering from chronic non-infectious diseases: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. (pp. 251-259). Kursk. [in Russian].
- [18] Syvolap, S. V., & Lashkul, D. A. (2015). Markery fibrozu miokarda ta funktsiia nyrok u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist ishemichnoho henezu z fibrylatsiieiu peredserd [Markers of myocardial fibrosis and renal function in patients with ischemic chronic heart failure and atrial fibrillation]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (3), 77-79. [in Ukrainian].
- [19] Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., & Gulaga, O. I. (2018). Vplyv aldosteronu na markery kolahenoutvorennia u khvorykh na infarkt miokarda pry nyrkovii dysfunktsii [Effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 467-470. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135791> [in Ukrainian].
- [20] Trisvetova, E. L. (2015). Lozartan v lechenii arterial'noi gipertenzii komorbidnosti: dostizhenie neskol'kikh tselei [Losartan in the treatment of hypertension and comorbidity: achieving several goals]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*, (1), 75-86. [in Russian].
- [21] Tseluyko, V. Y., & Dagher, S. (2016). Uroven' galektina-3 u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii [Level of galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Sertse i sudnyy*, (4), 47-52. [in Russian].
- [22] Shilyaeva, N. V., Shchukin, Yu. V., Limareva, L. V., & Danilichenko, O. P. (2018). Biomarkery miokardial'nogo stressa i fibroza v opredelenii klinicheskikh iskhodov u patsientov s serdечноi nedostatochnost'yu, perenesshikh infarkt miokarda [Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 23(1), 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36> [in Russian].
- [23] Yalovenko, M. I., & Khaniukov, O. O. (2018). Osoblyvosti perebihu arterial'noi hipertenzii v patsientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta fibrylatsiieiu peredserd [Features of the arterial hypertension clinical course in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation]. *Medychni perspektyvy*, 23(4), 81-87. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.153005> [in Ukrainian].
- [24] Arnar, D. O., Maireesse, G. H., Boriani, G., Calkins, H., Chin, A., Coats, A., Deharo, J. C., Svendsen, J. H., Heidbüchel, H., Isa, R., Kalman, J. M., Lane, D. A., Louw, R., Lip, G., Maury, P., Potpara, T., Sacher, F., Sanders, P., Varma, N., Fauchier, L., ... EHTA Scientific Documents Committee. (2019). Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, Article euz046. <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
- [25] Aro, A. L. (2020). Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis work? *Heart*, 106(13), 958-959. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
- [26] Azibani, F., Pfeffer, T. J., Ricke-Hoch, M., Dowling, W., Pietzsch, S., Britton, O., Baard, J., Abou Moulig, V., König, T., Berliner, D., Libhaber, E., Schlothauer, S., Anthony, J., Lichthinghagen, R., Bauersachs, J., Sliwa, K., & Hilfiker-Kleiner, D. (2020). Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. *ESC Heart Failure*, 7(2), 512-522. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12553>
- [27] Bošnjak, I., Selthofer-Relatić, K., & Včev, A. (2015). Prognostic Value of Galectin-3 in Patients with Heart Failure. *Disease Markers*, 2015, Article 690205. <https://doi.org/10.1155/2015/690205>
- [28] Chen, S., Zhang, Y., Lighthouse, J. K., Mickelsen, D. M., Wu, J., Yao, P., Small, E. M., & Yan, C. (2020). A Novel Role of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 10A in Pathological Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Circulation*, 141(3), 217-233. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042178>
- [29] Cheng, R., Dang, R., Zhou, Y., Ding, M., & Hua, H. (2017). MicroRNA-98 inhibits TGF-β1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1. *Human Cell*, 30(3), 192-200. <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
- [30] Chiasson, V., Takano, A., Guleria, R. S., & Gupta, S. (2019). Deficiency of MicroRNA miR-1954 Promotes Cardiac Remodeling and Fibrosis. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), Article e012880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012880>
- [31] Clementy, N., Piver, E., Bisson, A., Andre, C., Bernard, A., Pierre, B., Fauchier, L., & Babuty, D. (2018). Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), Article 976. <https://doi.org/10.3390/ijms19040976>
- [32] Di Tano, G., Caretta, G., De Maria, R., Parolini, M., Bassi, L., Testa, S., & Pirelli, S. (2016). Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart*, 103(1), 71-77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309673>
- [33] Díez, J., González, A., & Kovacic, J. C. (2020). Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(17), 2204-2218. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.019>
- [34] Dorn, L. E., Petrosino, J. M., Wright, P., & Accornero, F. (2018). CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 121, 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.130>
- [35] Dörr, O., Walther, C., Liebetrau, C., Keller, T., Sommer, T., Boeder, N., Bayer, M., Bauer, P., Möllmann, H., Gaede, L., Trold, C., Voss, S., Bauer, T., Hamm, C. W., & Nef, H. (2018). Galectin-3 and ST2 as predictors of therapeutic success in high-risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Clinical Cardiology*, 41(9), 1164-1169. <https://doi.org/10.1002/clc.22996>
- [36] Dworatzek, E., Mahmoodzadeh, S., Schriever, C., Kusumoto, K., Kramer, L., Santos, G., Fliegner, D., Leung, Y. K., Ho, S. M., Zimmermann, W. H., Lutz, S., & Regitz-Zagrosek, V. (2019). Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17β-Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovascular Research*, 115(2), 315-327. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
- [37] Fedorchenko, M. V., Seredyuk, N. M., & Petrovskiy, R. V. (2019). Influence of trimetazidine and levocarnitine on clinical course, structural and functional changes and myocardial fibrosis in patients with myocardial infarction. *Wiadomości Lekarskie*, 72(11. Pt. 1), 2094-2098.
- [38] Ferreira, J. P., Duarte, K., Montalescot, G., Pitt, B., de Sa, E. L., Hamm, C. W., Flather, M., Verheugt, F., Shi, H., Turgonyi, E., Orri, M., Rossignol, P., Vincent, J., & Zannad, F. (2017). Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clinical Research in Cardiology*, 107(1), 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
- [39] Ferreira, J. P., Machu, J. -L., Girerd, N., Jaïsser, F., Thum, T., Butler, J., González, A., Díez, J., Heymans, S., McDonald, K., Gyöngyösi, M., Firat, H., Rossignol, P., Pizard, A., & Zannad, F. (2017). Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis. *ESC Heart Failure*, 5(1), 139-148. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
- [40] Filipe, M. D., Meijers, W. C., Rogier van der Velde, A., & de Boer, R. A. (2015). Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clinica Chimica Acta*, 443, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
- [41] Francia, P., Adduci, C., Semprini, L., Borro, M., Ricotta, A., Sensini, I., Santini, D., Caprinuzzi, M., Balla, C., Simmaco, M., & Volpe, M. (2014). Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(6), 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
- [42] 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.jpshs.2018.05.006>
- [43] Gao, L., Wang, L., Liu, Z., Jiang, D., Wu, S., Guo, Y., Tao, H., Sun, M., You, L., Qin, S., Cheng, X., Xie, J., Chang, G., & Zhang, D. (2020). TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF-β1/Smads and activating P53 signaling pathways. *Cell Death & Disease*, 11(1), Article 44. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2243-4>
- [44] Gong, M., Cheung, A., Wang, Q., Li, G., Goudis, C. A., Bazoukis, G., Lip, G. Y. H., Baranchuk, A., Korantzopoulos, P., Letsas, K. P., Tse, G., & Liu, T. (2020). Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(3), Article e23104. <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
- [45] Gupta, S. K., Itagaki, R., Zheng, X., Batkai, S., Thum, S., Ahmad, F., Van Aelst, L. N., Sharma, A., Piccoli, M. -T., Weinberger, F., Fiedler, J., Heuser, M., Heymans, S., Falk, C. S., Förster, R., Schrepfer, S., &



- Thum, T. (2016). miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovascular Research*, 110(2), 215-226. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw030>
- [46] Holmström, L., Haukilahti, A., Vähätalo, J., Kenttä, T., Appel, H., Kiviniemi, A., Pakanen, L., Huikuri, H. V., Myerburg, R. J., & Junttila, J. (2020). Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims. *Heart*, 106(13), 1001-1006. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
- [47] Huang, X., Yue, Z., Wu, J., Chen, J., Wang, S., Wu, J., Ren, L., Zhang, A., Deng, P., Wang, K., Wu, C., Ding, X., Ye, P., & Xia, J. (2018). MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor- $\beta$ -SMAD3 Signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(5), 1086-1101. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310694>
- [48] Huang, Y., Qi, Y., Du, J., -Q., & Zhang, D. (2014). MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(12), 1355-1365. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.961424>
- [49] Jiménez-Pavón, D., Artero, E. G., Lee, D., España-Romero, V., Sui, X., Pate, R. R., Church, T. S., Moreno, L. A., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Cardiorespiratory Fitness and Risk of Sudden Cardiac Death in Men and Women in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(7), 849-857. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.025>
- [50] Junttila, M. J. (2020). Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology*, 145(5), 309-310. <https://doi.org/10.1159/000506507>
- [51] Kang, Q., Li, X., Yang, M., Fernando, T., & Wan, Z. (2018). Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clinica Chimica Acta*, 478, 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
- [52] Karetnikova, V., Osokina, A., Gruzdeva, O., Uchasova, E., Zykov, M., Kalaeva, V., Kashtalov, V., Shafranskaya, K., Hryachkova, O., & Barbarash, O. (2016). Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*, 2016, Article 1549063. <https://doi.org/10.1155/2016/1549063>
- [53] Koo, H. Y., El-Baz, L. M., House, S., Cilvik, S. N., Dorry, S. J., Shouky, N. M., Salem, M. L., Hafez, H. S., Dulin, N. O., Ormitz, D. M., & Guzy, R. D. (2018). Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation. *The Journal of Pathology*, 246(1), 54-66. <https://doi.org/10.1002/path.5106>
- [54] Kuga, K., Kusakari, Y., Uesugi, K., Semba, K., Urashima, T., Akaike, T., & Minamisawa, S. (2020). Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1. *PLoS ONE*, 15(4), Article e0231905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>
- [55] Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Kai, M., Takeshita, A., Egashira, K., & Imaizumi, T. (2002). Transforming Growth Factor- $\beta$  Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats. *Circulation*, 106(1), 130-135. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0>
- [56] 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.cecp.2016.10.010>
- [57] Lee, S. Y. (2018). Synergistic effect of maclurin on ginsenoside compound K induced inhibition of the transcriptional expression of matrix metalloproteinase-1 in HaCaT human keratinocyte cells. *Journal of Ginseng Research*, 42(2), 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.11.003>
- [58] 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/fphs.2017.00238>
- [59] 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>
- [60] Lubrano, V., & Balzan, S. (2019). Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3,  $\alpha$ 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Molecular and Cellular Biochemistry*, 464(1-2), 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
- [61] Ma, Y., Zou, H., Zhu, X., -X., Pang, J., Xu, Q., Jin, Q., -Y., Ding, Y., -H., Zhou, B., & Huang, D., -S. (2017). Transforming growth factor  $\beta$ : A potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling. *Oncotarget*, 8(32), 53780-53790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>
- [62] Magnussen, C., & Blankenberg, S. (2018). Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*, 283(6), 530-543. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
- [63] Maiolino, G., Rossitto, G., Pedon, L., Cesari, M., Frigo, A. C., Azzolini, M., Plebani, M., & Rossi, G. P. (2015). Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(3), 725-732. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304964>
- [64] Martínez-Martínez, E., Ibarrola, J., Fernández-Celis, A., Santamaría, E., Fernández-Irigoyen, J., Rossignol, P., Jaisser, F., & López-Andrés, N. (2017). Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts. *Scientific Reports*, 7(1), Article 12192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12305-7>
- [65] Martínez-Martínez, E., Calvier, L., Fernández-Celis, A., Rousseau, E., Jurado-López, R., Rossoni, L. V., Jaisser, F., Zannad, F., Rossignol, P., Cachofeiro, V., & López-Andrés, N. (2015). Galectin-3 Blockade Inhibits Cardiac Inflammation and Fibrosis in Experimental Hypertension and Hypertension. *Hypertension*, 66(4), 767-775. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05876>
- [66] McCarthy, C. P., & Januzzi, J. L. (2018). Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 14(1), 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [67] Miró, Ó., González de la Presa, B., Herrero-Puente, P., Fernández Bonifacio, R., Möckel, M., Mueller, C., Casals, G., Sandalinas, S., Llorens, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Bedini, J. L., & Gil, V. (2017). The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers*, 22(8), 731-739. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>
- [68] Motloch, L. J., & Akar, F. G. (2015). Gene therapy to restore electrophysiological function in heart failure. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 15(6), 803-817. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1036734>
- [69] Nagpal, V., Rai, R., Place, A. T., Murphy, S. B., Verma, S. K., Ghosh, A. K., & Vaughan, D. E. (2016). MiR-125b Is Critical for Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Cardiac Fibrosis. *Circulation*, 133(3), 291-301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018174>
- [70] Neefs, J., van den Berg, N. W. E., Limpens, J., Berger, W. R., Boekholdt, S. M., Sanders, P., & de Groot, J. R. (2017). Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, 231, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- [71] Nielsen, S. H., Mouton, A. J., DeLeon-Pennell, K. Y., Genovese, F., Karsdal, M., & Lindsey, M. L. (2019). Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biology*, 75-76, 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>
- [72] Oikonomou, E., Vogiatzi, G., Tsalamandris, S., Mourouzis, K., Siasos, G., Lazaros, G., Skotsimara, G., Marinou, G., Vavuranakis, M., & Tousoulis, D. (2018). Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Biomarkers in Medicine*, 12(7), 783-797. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0376>
- [73] Okyere, A. D., & Tilley, D. G. (2020). Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 11, Article 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
- [74] Oyenuga, A., Folsom, A. R., Fashanu, O., Aguilar, D., & Ballantyne, C. M. (2018). Plasma Galectin-3 and Sonographic Measures of Carotid Atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Angiology*, 70(1), 47-55. <https://doi.org/10.1177/000319718780772>
- [75] Oz, F., Onur, I., Elitok, A., Ademoglu, E., Altun, I., Bilge, A. K., & Adalet, K. (2017). Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiologica*, 72(4), 453-459. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
- [76] Paar, V., Jirak, P., Larbig, R., Zagidullin, N. S., Brandt, M. C., Lichtenauer, M., Hoppe, U. C., & Motloch, L. J. (2019). Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), Article 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>
- [77] Pearson, M. J., King, N., & Smart, N. A. (2018). Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 5(2), Article e000819. <https://doi.org/10.1136/openhr-2018-000819>
- [78] Pinto, Y. M., Pinto-Sietsma, S. -J., Philipp, T., Engler, S., Köfmehl, P., Hoher, B., Marquardt, H., Sethmann, S., Lauster, R., Merker, H. -J., & Paul, M. (2000). Reduction in Left Ventricular Messenger RNA for Transforming Growth Factor  $\beta$ , Attenuates Left Ventricular Fibrosis and Improves Survival Without Lowering Blood Pressure in the Hypertensive TGR(mRen)27 Rat. *Hypertension*, 36(5), 747-754. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.747>
- [79] Reese-Petersen, A. L., Olesen, M. S., Karsdal, M. A., Svendsen, J. H., & Genovese, F. (2020). Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biology*, 91-92, 188-203. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
- [80] Rosenbloom, J., Macarak, E., Píera-Velázquez, S., & Jimenez, S. A. (2017). Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. In L. Rittié (Ed.) *Fibrosis. Methods in Molecular Biology* (Vol. 1627, pp. 1-23). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1)



- [81] Sang, H. -Q., Jiang, Z. -M., Zhao, Q. -P., & Xin, F. (2015). MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 71, 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.030>
- [82] Shomanova, Z., Ohnwein, B., Schernthaner, C., Höfer, K., Pogoda, C. A., Frommeyer, G., Wernly, B., Brandt, M. C., Dieplinger, A. -M., Reinecke, H., Hoppe, U. C., Strohmer, B., Pistulli, R., & Motloch, L. J. (2020). Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), Article 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
- [83] Siasos, G., Bletsas, E., Stampoulouglou, P. K., Oikonomou, E., Tsigkou, V., Paschou, S. A., Vlasis, K., Marinou, G., Vavuranakis, M., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2020). MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 61(3), 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
- [84] Stewart, R., Held, C., Hadziosmanovic, N., Armstrong, P. W., Cannon, C. P., Granger, C. B., Hagström, E., Hochman, J. S., Koenig, W., Lonn, E., Nicolau, J. C., Steg, P. G., Vedin, O., Wallentin, L., White, H. D., & STABILITY Investigators. (2017). Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1689-1700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
- [85] Tang, Z., Zeng, L., Lin, Y., Han, Z., Gu, J., Wang, C., & Zhang, H. (2019). Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 28(6), 923-931. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
- [86] Tao, H., Chen, Z. -W., Yang, J. -J., & Shi, K. -H. (2016). MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-A/MAPK signal pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.010>
- [87] 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>
- [88] Te, A. L., Higa, S., Chung, F. P., Lin, C. Y., Lo, M. T., Liu, C. A., Lin, C., Chang, Y. C., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Chao, T. F., Liao, J., Chang, Y. T., Lin, C. H., Hung, Y., Yamada, S., Pan, K. L., Lin, Y. J., ... Chen, S. A. (2017). The use of a novel signal analysis to identify the origin of idiopathic right ventricular outflow tract ventricular tachycardia during sinus rhythm: Simultaneous amplitude frequency electrogram transformation mapping. *PLOS ONE*, 12(3), Article e0173189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173189>
- [89] Teekakirikul, P., Zhu, W., Huang, H. C., & Fung, E. (2019). Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, 9(12), Article 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [90] Vermeulen, Z., Hervent, A. -S., Dugaucquier, L., Vandekerckhove, L., Rombouts, M., Beyens, M., Schrijvers, D. M., De Meyer, G. R. Y., Maudsley, S., De Keulenaer, G. W., & Segers, V. F. M. (2017). Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(5), H934-H945. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2017>
- [91] Viigimae, M., Karai, D., Pirm, 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>
- [92] Wang, N., Zheng, X., Qian, J., Yao, W., Bai, L., Hou, G., Qiu, X., Li, X., & Jiang, X. (2017). Renal sympathetic denervation alleviates myocardial fibrosis following isoproterenol-induced heart failure. *Molecular Medicine Reports*, 16(4), 5091-5098. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7255>
- [93] Wang, X., Wang, H. -X., Li, Y. -L., Zhang, C. -C., Zhou, C. -Y., Wang, L., Xia, Y. -L., Du, J., & Li, H. -H. (2015). MicroRNA Let-7i Negatively Regulates Cardiac Inflammation and Fibrosis. *Hypertension*, 66(4), 776-785. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05548>
- [94] Wang, Z., Stuckey, D. J., Murdoch, C. E., Camelliti, P., Lip, G. Y. H., & Griffin, M. (2018). Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor. *Cell Death & Disease*, 9(6), Article 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0573-2>
- [95] World Health Organization. (n.d.). Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- [96] Wu, Y., Liu, Y., Pan, Y., Lu, C., Xu, H., Wang, X., Liu, T., Feng, K., & Tang, Y. (2018). MicroRNA-135a inhibits cardiac fibrosis induced by isoproterenol via TRPM7 channel. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.157>
- [97] Yalcin, M. U., Gurses, K. M., Kocycigit, D., Canpinar, H., Canpolat, U., Evranos, B., Yorgun, H., Sahiner, M. L., Kaya, E. B., Hazirolan, T., Tokgozoglu, L., Oto, M. A., Ozer, N., Guc, D., & Aytemir, K. (2015). The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 26(6), 635-640. <https://doi.org/10.1111/jce.12637>
- [98] Yuan, X., Pan, J., Wen, L., Gong, B., Li, J., Gao, H., Tan, W., Liang, S., Zhang, H., & Wang, X. (2020). MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(1), 227-237. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
- [99] Yue, Y., Huang, S., Wang, L., Wu, Z., Liang, M., Li, H., Lv, L., Li, W., & Wu, Z. (2020). M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury. *Circulation Journal*, 84(4), 626-635. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-0959>
- [100] Zhang, S., Lu, Y., & Jiang, C. (2020). Inhibition of histone demethylase JMJD1C attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by angiotensin II. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 40(4), 339-347. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1734819>
- [101] Zhou, Y., Deng, L., Zhao, D., Chen, L., Yao, Z., Guo, X., Liu, X., Lv, L., Leng, B., Xu, W., Qiao, G., & Shan, H. (2016). MicroRNA-503 promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting Apelin-13. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(3), 495-505. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12754>

## «Парадокс ожиріння» – позитивний вплив на перебіг серцево-судинних подій? (огляд літератури)

В. Г. Каджарян\*

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** ожиріння, серцево-судинна подія, доказова медицина.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 304-308

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

**Мета роботи** – здійснити аналіз фахової літератури та вивчити феномен «парадокса ожиріння», патологічних станів і категорій пацієнтів, в яких його спостерігають.

**Матеріали та методи.** Під час роботи використали аналітичний, бібліосемантичний метод, метод системного підходу та аналізу.

**Результати.** Наведено основні сучасні погляди щодо впливу ожиріння на перебіг серцево-судинних захворювань із позицій доказової медицини. Результати, що отримані випадково, показали зниження смертності після кардіоваскулярних подій в осіб із надмірною вагою. «Парадокс ожиріння» виявили під час аналізу 10-річної виживаності після інсульту в пацієнтів Фремінгемського дослідження. У групі хворих із надлишковою масою тіла й ожирінням смертність після ішемічного інсульту була нижчою, ніж у групі пацієнтів із нормальною масою тіла ([RR] = 0,70, 95 % ДІ 0,55–0,90, /M3.005). Дослідники припускають, що помірне збільшення ваги може асоціюватися з невідомими раніше протективними факторами.

Вивчення «парадокса ожиріння» в окремих категорій пацієнтів (із наявністю в анамнезі кардіоваскулярних катастроф) показало сприятливіший перебіг інфаркту міокарда саме в осіб із більшою масою тіла. У хворих із серцевою недостатністю, які отримали ресинхронізувальну терапію, високі значення індексу маси тіла пов'язані зі зниженням ризику розвитку первинних кінцевих точок. Прогнозування ризику гострого коронарного синдрому показало кращі результати при надмірній вазі. За наявності ожиріння в пацієнтів виявили менш виражену кальцифікацію сонних артерій. З-поміж численних теорій, що пояснюють цей феномен, – захисна функція адипонектину, а також протективна дія м'язової тканини.

**Висновки.** Надлишкова маса тіла в осіб із різними патологіями за певних умов може покращувати перебіг серцево-судинних подій, що лежить в основі «парадокса ожиріння». В механізмах «парадокса ожиріння» провідне значення належить захисним властивостям адипонектину, а також протективній функції жирової тканини.

**Key words:** obesity, cardiovascular diseases, evidence-based medicine.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 304-308

### The “obesity paradox” – is it a positive effect on the course of cardio-vascular events? (A literature review)

V. H. Kadzharian

**The aim:** to analyze the literature and study the “obesity paradox” phenomenon, pathological conditions and categories of patients with its existence.

**Materials and methods.** The analytical, bibliosemantic, system approach and system analysis methods were used in the work.

**Results.** The article presents the basic current views on the effect of obesity on the cardiovascular disease course according to evidence-based medicine. Randomly analyzed results have shown a decrease in mortality after cardiovascular events in overweight individuals. The “obesity paradox” was revealed in the analysis of 10-year survival after stroke in the Framingham Study patients. In the group of overweight and obese patients, mortality rates after ischemic stroke were lower than in the group with normal body weight ([RR] = 0.70, 95 % CI 0.55–0.90, /M3.005). Researchers suggest that a moderately increased body weight may be associated with previously unknown protective factors.

The “obesity paradox” has shown a more favorable course of myocardial infarction among certain categories of patients (with a history of cardiovascular events) with higher body weight. In individuals with heart failure who underwent resynchronization therapy, high body mass index values were associated with a reduced risk of developing primary endpoints. Predicting the risk of acute coronary syndrome has shown better results in overweight patients. Obese patients have been diagnosed with less severe calcification of the carotid arteries. Numerous theories that explain this phenomenon include the protective function of adiponectin as well as the protective effect of muscle tissue.

**Conclusions.** Overweight in people with various pathologies in certain conditions can improve the course of cardiovascular events, which underlies the “obesity paradox”. In the mechanisms of the “obesity paradox”, the protective properties of adiponectin as well as the protective function of muscle tissue are given the highest priority.

### «Парадокс ожирения» – положительное влияние на течение сердечно-сосудистых событий? (обзор литературы)

В. Г. Каджарян

**Цель работы** – провести анализ научной литературы и изучить феномен «парадокса ожирения», патологических состояний и категорий пациентов, у которых его наблюдают.

**Материалы и методы.** В работе использовали аналитический, библиосемантичный метод, метод системного подхода и анализа.

**Результаты.** Рассмотрены основные современные взгляды относительно влияния ожирения на течение сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Случайно полученные результаты показали снижение смертности после перенесенных сердечно-сосудистых событий у лиц с избыточной массой тела. «Парадокс ожирения» обнаружен при анализе 10-летней выживаемости после инсульта у пациентов Фремингемского исследования. В группе больных с избыточной массой тела и ожирением смертность после ишемического инсульта была ниже, чем в группе с нормальной массой тела ( $OR = 0,70$ , 95 % ДИ 0,55–0,90,  $IM3.005$ ). Исследователи предполагают, что умеренное увеличение веса может ассоциироваться с неизвестными ранее протективными факторами.

Изучение «парадокса ожирения» у определенных категорий пациентов (с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых катастроф) показало более благоприятное течение инфаркта миокарда именно у лиц с более высокой массой тела. У больных с сердечной недостаточностью, перенесших ресинхронизирующую терапию, высокие значения индекса массы тела связаны со снижением риска развития первичных конечных точек. Прогнозирование риска острого коронарного синдрома показало лучшие результаты при избыточном весе. При наличии ожирения у пациентов отмечена менее выраженная кальцификация сонных артерий. Среди многочисленных теорий, объясняющих этот феномен, – защитная функция адипонектина, а также протективное действие мышечной ткани.

**Выводы.** Избыточная масса тела у лиц с различными патологиями при определенных условиях может улучшать течение сердечно-сосудистых событий, что лежит в основе «парадокса ожирения». В механизмах «парадокса ожирения» ведущее значение отведено защитным свойствам адипонектина, а также протективной функции мышечной ткани.

#### Ключевые слова:

ожирение, сердечно-сосудистое событие, доказательная медицина.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 304-308

Ожиріння – одна з найнебезпечніших і водночас найменш вивчена проблема сучасної медицини. Відомо, що надлишкова вага й ожиріння є найсильнішими чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Однак взаємозв'язок між ожирінням і кардіо-васкулярною патологією не є однозначним. Усе більше досліджень виявляють зниження смертності після кардіо-васкулярних подій серед пацієнтів з індексом маси тіла ( $IMT$ )  $>25$   $кг/м^2$  порівняно з групою хворих із нормальною та зниженою масою тіла. Цей феномен у фаховій літературі названо «парадоксом ожиріння». Уперше позитивний ефект ожиріння описав Т. Norwich, що надалі було підтверджено в низці інших досліджень [1]. Нині концепцію парадокса ожиріння вивчають під час багатьох захворювань: кардіо-васкулярної патології, цукрового діабету, подагри, обструктивних захворювань і раку легенів, – а також у післяопераційному періоді після заміни клапанів, шунтування коронарних артерій, травматологічних операцій тощо.

Але думка з цього питання залишається не однозначною. Не всі дослідники знаходять підтвердження феномена або знаходять, але в певних категорій пацієнтів [2]. Наприклад, вивчаючи популяцію жителів Малайзії, вчені визначили: надмірна вага збільшує ризик загальної смертності, а ожиріння – ризик смерті в результаті серцево-судинних хвороб [3]. Концепція «парадокса ожиріння» не підтвердилася під час дослідження впливу  $IMT$  на захворюваність і виживаність після шунтування коронарних артерій. За результатами, підвищення  $IMT$  асоціюється зі зростанням частоти розвитку інфаркту міокарда в післяопераційному періоді та тривалишим періодом госпіталізації [4].

Є теорії, автори яких намагаються пояснити патогенез феномена. Деякі науковці схиляються до невідомої раніше захисної функції адипонектину, що виробляється жировою тканиною [5]. Підвищення рівня адипонектину в сироватці крові пацієнтів пов'язане із втратою ваги в минулому, низькою масою скелетних м'язів, низькою щільністю м'язів і поганою фізичною працездатністю; дуже високий рівень адипонектину пов'язаний із більшим ризиком інвалідності та смерті [6]. Інша теорія спирається на протективну функцію жирової тканини [7] і ґрунтується на некоректності показника  $IMT$ . Як по-

казало дослідження Salford UK (1995–2012), у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і без діабету «парадокс ожиріння» пояснений кількістю курців і некурців у групах [8]. Неоднозначність думок дає привід додатково вивчати сучасний стан проблеми.

#### Мета роботи

Здійснити аналіз фахової літератури та вивчити феномен «парадокса ожиріння», патологічних станів і категорій пацієнтів, в яких його спостерігають.

#### Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використали аналітичний, бібліосемантичний метод, метод системного підходу та аналізу.

#### Результати

У дослідженні TAPSE вивчали функцію правого шлуночка після гострого інфаркту міокарда та під час спостереження протягом 2 років. У пацієнтів з ожирінням виявили: функція правого шлуночка вірогідно вища відразу після інфаркту, а ризик розвитку серцевої недостатності вірогідно нижчий [9].

«Парадокс ожиріння» виявили під час аналізу 10-річної виживаності після інсульту в пацієнтів Фремингемського дослідження. У групі хворих із надлишковою масою тіла й ожирінням смертність після ішемічного інсульту була нижчою, ніж у групі пацієнтів із нормальною масою тіла ( $BP = 0,70$ , 95 % ДІ 0,55–0,90,  $IM3.005$ ). Дослідники припускають, що помірне збільшення ваги може асоціюватися з невідомими раніше протективними факторами [10].

В інше дослідження залучили 3044 учасників, яким виконали подвійну абсорбціометрію тіла для оцінювання апендикулярного індексу м'язової маси ( $ALMI$ ,  $кг/м^2$ ) й індексу маси жиру ( $FMI$ ,  $кг/м^2$ ), комп'ютерну томографію вимірювання щільності м'язів стегна, дослідили історію зміни ваги, а також визначили фізичну працездатність і рівні адипонектину в багатоваріантних моделях лінійної регресії. Показано, що адипонектин на вихідному рівні дослідження незалежно пов'язаний

із низьким Z-показником FMI, меншим обводом талії, низьким AL-Z-показником, низькою щільністю м'язів, історією втрати ваги та поганим фізичним функціонуванням (усі показники –  $p < 0,05$ ). Більший рівень адипонектину (на SD) асоціювався з інвалідністю [HR: 1,14 (1,08; 1,20),  $p < 0,001$ ] і вищою смертністю [HR: 1,17 (1,10; 1,25),  $p < 0,001$ ] у моделях, що пристосовані до демографічних показників, ожиріння та супутніх захворювань. Асоціація була слабкою і не суттєвою (усі показники –  $p > 0,05$ ) при корекції складу тіла, щільності м'язів, втрати ваги та фізичного функціонування на вихідному рівні [6].

Протягом дослідження взаємозв'язку об'єму епікардіальної жирової тканини та площі некрозу при гострому інфаркті міокарда за допомогою магнітно-резонансної томографії виявлена парадоксальна кореляція. У пацієнтів із великим об'ємом епікардіальної жирової тканини (IV квартиль) разом із більшою масою тіла й тривалішим анамнезом артеріальної гіпертензії площа зони інфаркту вірогідно менша ( $18,3 \pm 11,9$  %), ніж у пацієнтів I–III квартилів ( $23,0 \pm 13,7$  % від загальної маси лівого шлуночка,  $p = 0,041$ ). Також група IV квартиля мала кращі результати після лікування [11].

Визначаючи вплив ІМТ на виживаність пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримали ресинхронізувальну терапію за допомогою дефібрилятора, виявили вірогідну залежність. Підвищення ІМТ на кожний  $\text{кг}/\text{м}^2$  спричиняє вірогідне зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки на 8 % (BP 0,92, 95 % ДІ 0,88–0,97). Отже, підвищення ІМТ асоційоване з кращою виживаністю хворих на серцеву недостатність після ресинхронізувальної терапії [12]. Втім, вивчаючи вплив ІМТ на важкість симптомів серцевої недостатності, феномен «парадокса ожиріння» повністю підтвердити не вдалося. Тяжчі симптоми в пацієнтів з ожирінням II і III ступенів порівняно з групами нормальної, надмірної ваги та ожиріння I ступеня спостерігали тільки у хворих чоловічої статі [13]. Те, що «парадокс ожиріння» поширюється не на всіх хворих, підтвердили і вчені з Греції, дослідивши вплив ІМТ на прогноз розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) протягом 10 років у пацієнтів із серцевою недостатністю. Дійсно, пацієнти з надмірною вагою та ожирінням мали менший ризик розвитку ОКС, ніж хворі з нормальною масою тіла (BP 0,45, 95 % ДІ 0,23–0,90). Але ця асоціація зберігалася тільки в пацієнтів, які відповідали таким критеріям: жіноча стать, вік молодше за 65 років, збережена фракція викиду лівого шлуночка, пацієнти з нормальним артеріальним тиском і рівнем глікемії, пацієнти з гіперхолестеринемією, дотримання середземноморської дієти, активний спосіб життя [14].

Вивчаючи вплив активного способу життя та ІМТ на смертність хворих на ішемічну хворобу серця, проаналізували результати дослідження здоров'я Норд-Тренделаґ, що тривало 28 років. Виявили, що «парадокс ожиріння» спостерігали тільки у групах, де пацієнти не виконували рекомендації лікарів щодо фізичної активності. У групі, де фізична активність була на належному рівні, ІМТ не чинив вплив на виживаність [15].

Під час дослідження взаємозв'язку ІМТ і ступеня кальцифікації сонних артерій парадокс ожиріння визначили не в усіх категоріях хворих. Дійсно, виміряна

методом комп'ютерної томографії кальцифікація сонних артерій найбільш виражена у хворих із нормальною масою тіла, найменше – в пацієнтів з ожирінням. Однак у пацієнтів старечого віку феномен «парадокса» не виявлено, як і у хворих із морбідним ожирінням незалежно від віку [2].

Товариство кардіоваскулярних втручань Великої Британії досліджувало вплив ІМТ на виживаність пацієнтів, яким виконано черезшкірне коронарне втручання (ЧШВ). Виявили, що 30-денна летальність у групі з ожирінням вірогідно нижча, а підвищення ІМТ є предиктором зниження смертності протягом 1 і 5 років після ЧШВ порівняно з хворими з нормальною масою тіла [16].

Ступінь ожиріння також має значення. Доведена U-подібна форма кривої смертності в пацієнтів із ХСН залежно від ІМТ. Хворі з ІМТ  $>28$   $\text{кг}/\text{м}^2$  мають кращий прогноз виживаності, ніж пацієнти з меншою масою тіла. Але рівень смертності зростає після збільшення порогу ІМТ понад 37  $\text{кг}/\text{м}^2$  [17]. Аналізуючи Шотландський національний реєстр хворих на діабет, виявлена ідентична форма кривої смертності з будь-яких причин залежно від ІМТ [18]. Однак U-подібна форма кривої зникає у разі коморбідності цих двох захворювань [8]. Вивчивши смертність протягом 3 і 12 місяців від часу госпіталізації в пацієнтів із ГКС і ЦД 2 типу, визначили: у групі хворих із надмірною вагою ризик смерті вищий порівняно з групою осіб із нормальною масою тіла. Але у разі збільшення ІМТ ризик знижувався, і в пацієнтів із морбідним ожирінням був найменшим [19].

За результатами аналізу Національного реєстру кардіохірургії, для дорослих у Великій Британії з 2002 до 2015 р. ожиріння асоціюється з меншим ризиком смертності після кардіохірургічних операцій. Крива ризику має U-подібну форму. Феномен «парадокса» при цьому більш виражений у пацієнтів старших вікових груп, які мають супутній атеросклероз і метаболічний синдром. У групах із важкою коморбідною патологією вираженість протективної функції ожиріння найменша [20].

У дослідженні, в якому вивчено прогностичне значення ІМТ у пацієнтів із фібриляцією передсердь, парадокс ожиріння виражений різною мірою в різних хворих. Пацієнтів поділили на 3 групи залежно від ризику інсульту за шкалою CHADS2 (низький – 1 бал, середній – 2 бали, високий – 3 бали). Згідно з результатами, підвищення ІМТ асоціювалося з кращою виживаністю тільки в пацієнтів із високим ризиком розвитку інсульту (BP 0,622, 95 % ДІ 0,410–0,943,  $p = 0,024$ ). У групах середнього та низького ризику подібну асоціацію не виявили. Не доведено також вплив ІМТ на ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень [21].

Проаналізувавши смертність дорослих пацієнтів із вродженою вадою серця, виявили: ІМТ є прогностично сприятливим фактором. Збільшення ІМТ асоціювалося із нижчою смертністю (з кардіологічних та інших причин), і з менш вираженою симптоматикою захворювання (BP 0,96 (95 % ДІ 0,91–0,997),  $p = 0,048$ ) [22].

Отже, наявність надлишкової маси тіла в пацієнтів може покращувати кардіологічний профіль ризику виникнення вторинних кардіоваскулярних кейсів, імовірно, внаслідок протективних можливостей адипоцитокінів і додаткової м'язової маси.



## Висновки

1. Надлишкова маса тіла в пацієнтів із різними патологіями та наявністю в анамнезі кардіоваскулярних катастроф може поліпшувати прогноз, а саме зменшувати ризик виникнення вторинних серцево-судинних подій, що лежить в основі «парадокса ожиріння».

2. У механізмі «парадокса ожиріння» провідне значення належить захисним властивостям адипонектину, а також протективній функції м'язової тканини в осіб із надлишковою масою тіла.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні динаміки адипонектину крові у хворих із надлишковою масою тіла залежно від стратифікації глобального кардіоваскулярного ризику.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

## Відомості про автора:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about author:

Kadzharian V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Obesity paradox in heart failure: a heavy matter / V. Nagarajan et al. *ESC Heart Failure*. 2016. Vol. 3. Issue 4. P. 227-234. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12120>
- [2] Del Brutto O. H., Mera R. M., Atahualpa Project Investigators. Inverse relationship between the body mass index and severity of carotid siphon calcifications (another obesity paradox): Results from the Atahualpa Project. *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 259. P. 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.023>
- [3] Association of BMI with risk of CVD mortality and all-cause mortality / C. C. Kee et al. *Public Health Nutrition*. 2017. Vol. 20. Issue 7. P. 1226-1234. <https://doi.org/10.1017/S136898001600344X>
- [4] Effect of body mass index on early outcomes of coronary artery bypass grafting / G. Hussain et al. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017. Vol. 67. Issue 4. P. 595-599.
- [5] Persistent organic pollutants in adipose tissue should be considered in obesity research / Y. M. Lee, K. S. Kim, D. R. Jacobs Jr, D. H. Lee. *Obesity Reviews*. 2017. Vol. 18. Issue 2. P. 129-139. <https://doi.org/10.1111/obr.12481>
- [6] Cardiovascular Risk in Patients with Prehypertension and the Metabolic Syndrome / S. Kachur, R. Morera, A. De Schutter, C. J. Lavie. *Current Hypertension Reports*. 2018. Vol. 20. Issue 2. P. 15. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0801-2>
- [7] The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations With Body Composition, Physical Functioning, and Mortality / J. F. Baker et al. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019. Vol. 74. Issue 2. P. 247-253. <https://doi.org/10.1093/geronola/gly017>
- [8] Obesity paradox and mortality in adults with and without incident type 2 diabetes: a matched population-level cohort study / E. Badrick, M. Sperrin, I. E. Buchan, A. G. Renehan. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. e000369. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000369>

- [9] Right ventricular function measured by TAPSE in obese subjects at the time of acute myocardial infarction and 2-year outcomes / Y. S. Al-hamshari et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 232. P. 181-185. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.033>
- [10] Overweight, Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study / H. J. Aparicio et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 6. P. e004721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004721>
- [11] Prognostic impact of body mass index on in-hospital bleeding complications after ST-segment elevation myocardial infarction / D. Ingreneau et al. *World Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 12. Issue 1. P. 44-54. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i1.44>
- [12] Relation of Body Mass Index to Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy / E. W. Grandin et al. *The American Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 118. Issue 12. P. 1861-1867. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.079>
- [13] Comparison of Trends in Blood Pressure and the Prevalence of Obesity Among Korean and American Adolescents: A 12-Years Cross-sectional Study / S. Heo et al. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020. Vol. 53. Issue 1. P. 45-55. <https://doi.org/10.3961/jpmph.19.198>
- [14] Skeletal muscle mass in acute coronary syndrome prognosis: Gender-based analysis from Hellenic Heart Failure cohort / M. Kouvari et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2019. Vol. 29. Issue 7. P. 718-727. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.03.011>
- [15] Moholdt T., Lavie C. J., Nauman J. Sustained Physical Activity, Not Weight Loss, Associated With Improved Survival in Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 10. P. 1094-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.011>
- [16] The Relationship of Body Mass Index to Percutaneous Coronary Intervention Outcomes: Does the Obesity Paradox Exist in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention Cohorts? Insights From the British Cardiovascular Intervention Society Registry / E. W. Holroyd et al. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017. Vol. 10. Issue 13. P. 1283-1292. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.013>
- [17] Association between obesity-related anthropometric indices and multimorbidity among older adults in Shandong, China: a cross-sectional study / J. Zhang et al. 2020. *BMJ Open*. Vol. 10. Issue 5. P. e036664. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036664>
- [18] Measuring the Association Between Body Mass Index and All-Cause Mortality in the Presence of Missing Data: Analyses From the Scottish National Diabetes Register / S. H. Read, S. C. Lewis, N. Halbesma, S. H. Wild. *American Journal of Epidemiology*. 2017. Vol. 185. Issue 8. P. 641-649. <https://doi.org/10.1093/aje/kww162>
- [19] BMI is inversely correlated to the risk of mortality in patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure: Findings from the Gulf aCute heArt failuRE (Gulf-CARE) registry / C. Abi Khalil et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 241. P. 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.119>
- [20] Early and late outcomes after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in obese patients / G. Mariscalco et al. *Archives of Medical Science*. 2019. Vol. 16. Issue 4. P. 796-801. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85253>
- [21] Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter prospective observational study in China / H. Wan et al. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 71. Issue 4. P. 494-499. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.183>
- [22] Body mass index in adult congenital heart disease / M. Brida et al. *Heart*. 2017. Vol. 103. Issue 16. P. 1250-1257. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310571>

## References

- [1] Nagarajan, V., Kohan, L., Holland, E., Keeley, E. C., & Mazimba, S. (2016). Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Failure*, 3(4), 227-234. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12120>
- [2] Del Brutto, O. H., Mera, R. M., & Atahualpa Project Investigators. (2017). Inverse relationship between the body mass index and severity of carotid siphon calcifications (another obesity paradox): Results from the Atahualpa Project. *Atherosclerosis*, 259, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.023>
- [3] Kee, C. C., Sumarni, M. G., Lim, K. H., Selvarajah, S., Haniff, J., Tee, G., Gurpreet, K., Faudzi, Y. A., & Amal, N. M. (2017). Association of BMI with risk of CVD mortality and all-cause mortality. *Public Health Nutrition*, 20(7), 1226-1234. <https://doi.org/10.1017/S136898001600344X>
- [4] Hussain, G., Raza Baig, M. A., Ghaffar, A., Zaheer, S., Azam Raheel, H. M., & Khalid, S. (2017). Effect of body mass index on early outcomes of coronary artery bypass grafting. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 67(4), 595-599.
- [5] Lee, Y. M., Kim, K. S., Jacobs, D. R., Jr, & Lee, D. H. (2017). Persistent organic pollutants in adipose tissue should be considered in obesity research. *Obesity Reviews*, 18(2), 129-139. <https://doi.org/10.1111/obr.12481>

- [6] Kachur, S., Morera, R., De Schutter, A., & Lavie, C. J. (2018). Cardiovascular Risk in Patients with Prehypertension and the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2), Article 15. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0801-2>
- [7] Baker, J. F., Newman, A. B., Kanaya, A., Leonard, M. B., Zemel, B., Mijlkovic, I., Long, J., Weber, D., & Harris, T. B. (2019). The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations With Body Composition, Physical Functioning, and Mortality. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(2), 247-253. <https://doi.org/10.1093/geron/gly017>
- [8] Badrick, E., Sperrin, M., Buchan, I. E., & Renehan, A. G. (2017). Obesity paradox and mortality in adults with and without incident type 2 diabetes: a matched population-level cohort study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 5(1), Article e000369. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000369>
- [9] Alhamshari, Y. S., Alnabelsi, T., Mulki, R., Cepeda-Valery, B., Figuero, V. M., & Romero-Corral, A. (2017). Right ventricular function measured by TAPSE in obese subjects at the time of acute myocardial infarction and 2-year outcomes. *International Journal of Cardiology*, 232, 181-185. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.033>
- [10] Aparicio, H. J., Himali, J. J., Beiser, A. S., Davis-Plourde, K. L., Vasan, R. S., Kase, C. S., Wolf, P. A., & Seshadri, S. (2017). Overweight, Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), Article e004721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004721>
- [11] Ingremeau, D., Grall, S., Valliet, F., Desprets, L., Prunier, F., Furber, A., & Bière, L. (2020). Prognostic impact of body mass index on in-hospital bleeding complications after ST-segment elevation myocardial infarction. *World Journal of Cardiology*, 12(1), 44-54. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i1.44>
- [12] Grandin, E. W., Wand, A., Zamani, P., Rame, J. E., & Verdino, R. J. (2016). Relation of Body Mass Index to Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*, 118(12), 1861-1867. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.079>
- [13] Heo, S., Kwon, S., Lee, Y. M., Shin, J. Y., & Lee, D. H. (2020). Comparison of Trends in Blood Pressure and the Prevalence of Obesity Among Korean and American Adolescents: A 12-Years Cross-sectional Study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 53(1), 45-55. <https://doi.org/10.3961/jpmp.19.198>
- [14] Kouvari, M., Chrysohoou, C., Dilaveris, P., Georgiopoulos, G., Magkas, N., Aggelopoulos, P., Panagiotakos, D. B., & Tousoulis, D. (2019). Skeletal muscle mass in acute coronary syndrome prognosis: Gender-based analysis from Hellenic Heart Failure cohort. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 29(7), 718-727. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.03.011>
- [15] Moholdt, T., Lavie, C. J., & Nauman, J. (2018). Sustained Physical Activity, Not Weight Loss, Associated With Improved Survival in Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(10), 1094-1101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.011>
- [16] Holroyd, E. W., Sirker, A., Kwok, C. S., Kontopantelis, E., Ludman, P. F., De Belder, M. A., Butler, R., Cotton, J., Zaman, A., Mamas, M. A., & British Cardiovascular Intervention Society and National Institute of Cardiovascular Outcomes Research. (2017). The Relationship of Body Mass Index to Percutaneous Coronary Intervention Outcomes: Does the Obesity Paradox Exist in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention Cohorts? Insights From the British Cardiovascular Intervention Society Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(13), 1283-1292. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.013>
- [17] Zhang, J., Xu, L., Li, J., Sun, L., & Qin, W. (2020). Association between obesity-related anthropometric indices and multimorbidity among older adults in Shandong, China: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 10(5), Article e036664. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036664>
- [18] Read, S. H., Lewis, S. C., Halbesma, N., & Wild, S. H. (2017). Measuring the Association Between Body Mass Index and All-Cause Mortality in the Presence of Missing Data: Analyses From the Scottish National Diabetes Register. *American Journal of Epidemiology*, 185(8), 641-649. <https://doi.org/10.1093/aje/kww162>
- [19] Abi Khalil, C., Sulaiman, K., Singh, R., Jayyousi, A., Asaad, N., AlHabib, K. F., Alsheikh-Ali, A., Al-Jarallah, M., Bulbanat, B., AlMahmeed, W., Dargham, S., Ridha, M., Bazargani, N., Amin, H., Al-Motarreb, A., AlFaleh, H., Elasar, A., Panduranga, P., & Al-Suwaidi, J. (2017). BMI is inversely correlated to the risk of mortality in patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure: Findings from the Gulf aCute heArt failure (Gulf-CARE) registry. *International Journal of Cardiology*, 241, 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.119>
- [20] Mariscalco, G., D'Errigo, P., Biancari, F., Rosato, S., Musumeci, F., Barbanti, M., Ranucci, M., Santoro, G., Badoni, G., Fusco, D., Ventura, M., Tamburino, C., & Seccareccia, F. (2019). Early and late outcomes after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in obese patients. *Archives of Medical Science*, 16(4), 796-801. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85253>
- [21] Wan, H., Wu, S., Wang, J., Yang, Y., Zhu, J., Shao, X., Huang, B., & Zhang, H. (2017). Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter prospective observational study in China. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(4), 494-499. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.183>
- [22] Brida, M., Dimopoulos, K., Kempny, A., Lioudakis, E., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., Uebing, A., Baumgartner, H., Gatzoulis, M. A., & Diller, G. P. (2017). Body mass index in adult congenital heart disease. *Heart*, 103(16), 1250-1257. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310571>

## Хвороба Крона в дитячому віці: сучасні підходи до лікування (огляд літератури)

Д. С. Солейко  \*<sup>1,B,C,D</sup>, О. М. Горбатюк  <sup>2,A,F</sup>, Н. П. Солейко  <sup>1,3,A,E</sup>, В. В. Солейко  <sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. А. Шулика, м. Київ, <sup>3</sup>КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», 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** – шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел показати світовий досвід та особливості лікування хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність розроблення єдиної стратегії лікування цієї патології в дитячому віці.

Актуальність лікування ХК у дітей зумовлена її дебютом у дитячому віці у великій кількості пацієнтів (а отже її важчим та агресивнішим перебігом), наявністю різних хірургічних ускладнень, великим ризиком малигнізації, відсутністю загальноприйнятих підходів до консервативного та хірургічного лікування. Здійснили аналіз результатів сучасних науково-клінічних досліджень щодо лікування ХК у дітей із характеристикою груп медикаментозних препаратів та їхніх окремих представників, методів лікування пацієнтів із хірургічними ускладненнями ХК у дитячому віці, корекції способу життя, психосоціальної адаптації, ентерального харчування, реабілітації та диспансерного спостереження. Наведено принцип каскадного підходу до лікування ХК на прикладі рекомендацій WGO.

**Висновки.** Лікування ХК має бути індивідуальним і комплексним, зі здійсненням одночасної корекції локальних проявів захворювання, хірургічних ускладнень і змін загального стану пацієнта, дотриманням дієти, корекцією способу життя. Очікуваний лікувальний ефект від застосування при ХК багатьох медичних препаратів із різних груп у дітей є дискусійним або клінічно не доведеним, що зумовлює необхідність здійснення нових науково-клінічних досліджень. Викладена інформація допоможе лікарям визначити оптимальний комплекс індивідуальних лікувальних, реабілітаційних заходів і рекомендацій для кожного пацієнта із ХК у дитячому віці, ефективно здійснювати активне диспансерне спостереження.

**Ключові слова:**  
хвороба Крона,  
діти, лікування.

**Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 309-318**

**\*E-mail:**  
[logo22logo23@  
gmail.com](mailto:logo22logo23@gmail.com)

## Crohn's disease in childhood: modern approaches to treatment (a literature review)

D. S. Soleiko, O. M. Horbatiuk, N. P. Soleiko, V. V. Soleiko

**The aim of the work.** To provide world experience and features of Crohn's disease (CD) treatment in children by reviewing and analyzing modern scientific literary sources, given the need to develop a unified therapeutic strategy for CD in childhood.

The relevance of CD treatment in children stems from its debut in childhood in a large number of patients, in connection with this, a more severe and aggressive course; the presence of various surgical complications, a high risk of malignancy, and the absence of generally accepted approaches to conservative and surgical treatment. The analysis of the results of modern scientific and clinical studies on the treatment of CD in children with the characteristics of drug groups and their individual representatives, methods of treatment for patients with surgical complications of CD in childhood, lifestyle correction, psychosocial adaptation, enteral nutrition, rehabilitation, and dispensary observation is presented. The principle of a cascade approach to the treatment of CD is illustrated by an example of the WGO recommendations.

**Conclusions.** The treatment of CD should be individual and comprehensive, with the simultaneous correction of local manifestations of the disease, surgical complications and changes in the general condition of a patient, as well as with dieting and lifestyle correction. The expected therapeutic effect of the use in children with CD of a large number of the proposed groups of medications is debatable or clinically unproven, which necessitates the implementation of further scientific and clinical research. The information presented will help doctors determine the optimal range of individual medical, rehabilitation measures and recommendations for everyone with CD in childhood and effectively provide active follow-up for patients.

**Key words:**  
Crohn's disease,  
children, treatment.

**Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (2), 309-318**

## Болезнь Крона в детском возрасте: современные подходы к лечению (обзор литературы)

Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко

**Цель работы** – путем обзора и анализа современных научных литературных источников представить мировой опыт и особенности лечения болезни Крона (БК) у детей, учитывая необходимость разработки единой стратегии лечения этой патологии в детском возрасте.

Актуальность лечения БК у детей обусловлена ее дебютом в детском возрасте у большого количества пациентов (а значит более тяжелым и агрессивным течением), наличием различных хирургических осложнений, большим риском малигнизации, отсутствием общепринятых подходов к консервативному и хирургическому лечению. Представлен анализ результатов современных научно-клинических исследований лечения БК у детей с характеристикой групп медикаментозных препаратов и их отдельных представителей, методов лечения больных с хирургическими осложнениями БК в детском

**Ключевые слова:**  
болезнь Крона,  
дети, лечение.

**Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 309-318**

возрасте, коррекции образа жизни, психосоциальной адаптации, энтерального питания, реабилитации и диспансерного наблюдения. Описан принцип каскадного подхода к лечению БК на примере рекомендаций WGO.

**Выводы.** Лечение БК должно быть индивидуальным и комплексным, с осуществлением одновременной коррекции локальных проявлений заболевания, хирургических осложнений и изменений общего состояния пациента, соблюдением диеты, коррекцией образа жизни. Ожидаемый лечебный эффект от применения значительного количества предложенных групп медицинских препаратов при БК у детей остается дискуссионным или клинически не доказанным, что обуславливает необходимость осуществления дальнейших научно-клинических исследований. Изложенная информация поможет врачам определить оптимальный комплекс индивидуальных лечебных, реабилитационных мероприятий и рекомендаций для каждого пациента с БК в детском возрасте, эффективно осуществлять активное диспансерное наблюдение.

Хвороба Крона (ХК) – автоімунне захворювання шлунково-кишкового тракту невизначеної етіології, що характеризується трансмуральним, сегментарним, гранулематозним запаленням із розвитком кишкових ускладнень і позакишкових патологічних станів. Проблема ХК у дітей стає все актуальнішою, оскільки у 30–50 % випадків захворювання дебютує саме в дитячому віці [1,2]. Від віку залежать також особливості перебігу ХК. Ранній початок захворювання характеризується важчим перебігом і супроводжується істотними змінами в розвитку дитини. Доведено, що розвиток запальних захворювань кишечника (ЗЗК), як-от ХК і виразковий коліт, відбувається внаслідок взаємодії факторів довкілля, мікробних агентів та імуноопосередкованих факторів у генетично схильних до цих захворювань людей. Здійснюють наукові дослідження щодо ролі мікріоіома в розвитку, прогресуванні та лікуванні ЗЗК. Під час вивчення генетичних особливостей ХК у дітей виявлені гени, що пов'язані саме з раннім початком захворювання [3]. Це зумовило необхідність зробити зміни в міжнародну класифікацію ЗЗК і ХК у дітей. Так, серед педіатричних захворювань виділили підгрупи: з раннім початком захворювання (до 10 років життя); з дуже раннім початком (до 6 років життя); малюкова (до 2 років життя); неонатальна (в перші 28 днів життя) [4].

У ранньому віці (до 6 років) перебіг захворювання особливо важкий і характеризується високою активністю запального процесу передусім товстої кишки, ускладненнями та позакишковими автоімунними ураженнями. Це зумовлює призначення агресивнішої терапії, результати якої часто не однозначні або незадовільні [5]. Велика кількість кишкових і позакишкових системних ускладнень, висока летальність, низька якість життя пацієнтів із ХК потребують чималої уваги спеціалістів різного профілю.

Незважаючи на удосконалення методів лікування ХК у дітей, досягнення в генетиці, імунології, мікробіології тощо, сучасна лікувальна тактика при ХК у дітей залишається дискусійною, її активно обговорюють фахівці з усього світу.

## Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел показати світовий досвід та особливості лікування хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність розробки єдиної стратегії лікування цієї патології в дитячому віці.

Лікувальні заходи в разі розвитку ХК включають призначення лікарських препаратів, хірургічне лікування, психосоціальну підтримку, дієтотерапію, призначення реабілітаційних заходів [6].

**Консервативне лікування хвороби Крона.** Діагностично-лікувальний процес у пацієнтів із ХК має базуватися на визначенні локалізації хвороби, її фенотипі, ступені важкості, наявності супутніх захворювань та їх ускладнень, індивідуальній відповіді організму на лікування, доступності для пацієнта методів діагностики та лікування, інформації про перебіг попередніх епізодів захворювання, їхню тривалість і кількість у календарному році. Метою лікування мають бути покращення та підтримання на належному рівні загального стану пацієнта, оптимізація якості життя, усунення симптомів захворювання та запалення кишечника з відновленням слизової оболонки, пролонгація вільних від кортикостероїдів періодів ремісії, запобігання розвитку ускладнень, наступних госпіталізацій і хірургічного лікування, забезпечення постійного якісного дієтичного харчування, а в разі прогресування процесу, виникнення небезпечних для життя ускладнень – своєчасна діагностика й адекватне комплексне консервативно-хірургічне лікування [7].

Лікувальні препарати, що рекомендовані для застосування при ХК, умовно поділяють на три групи:

1. Препарати для індукції ремісії (системні глюкокортикоїди, імуносупресори, моноклональні антитіла, антибіотики, саліцилати).

2. Препарати для підтримки ремісії: 5-аміносаліцилова кислота та її похідні, імуносупресори (азатиоприн, 6-меркаптопурин як монотерапія, у разі непереносності доцільне призначення метотрексату), для підтримки ремісії в оперованих хворих рекомендоване призначення азатиоприну в поєднанні з метронідазолом протягом 3 місяців.

3. Допоміжні симптоматичні препарати (парентеральні препарати заліза, препарати для корекції білково-електролітних розладів, профілактики остеопорозу тощо).

Відзначимо, що глюкокортикоїди не можна застосовувати як підтримувальну терапію, а також їх не можна призначати більше ніж на 12 тижнів.

Терапевтичні підходи при ХК у дітей залежать від ступеня важкості патологічного процесу, його локалізації, перебігу та характеру ускладнень. Уперше виявлені випадки захворювання потребують обов'язкової госпіталізації для здійснення діагностичних заходів, призначення лікувальних препаратів, встановлення їхньої переносності й ефективності. Мета терапії – досягнення ремісії не тільки за результатами додаткових методів обстеження (ендоскопічних, лабораторних тощо), але й за клінічними показниками із запобіганням виникненню загострень у майбутньому [8,9].

Рідка дієта шляхом ентерального харчування (принцип «нічого через рот» – NPO status) із вживан-



ням спеціальних поживних сумішей сприяє зменшенню обструктивних симптомів, запальних змін кишечника. Ентеральне харчування можна вважати альтернативою традиційним кортикостероїдам для стимуляції ремісії ХК у дітей: підтримання фізіологічного процесу зростання дитини або коли неможливе призначення препаратів групи імуносупресорів (у разі складноконтрольованого сепсису) [10]. Думки фахівців із різних країн щодо застосування ентерального харчування як альтернативного методу лікування при ХК у дітей різняться. Так, гастроентерологи країн Північної Америки використовують його тільки у 4 % випадків, а фахівці країн Західної Європи – у 62 % [11].

У лікуванні легких і середньо-важких форм захворювання препаратами першої лінії є аміносаліцилати (сульфасалазин – сульфамідне похідне месалазину та його аналоги). Аміносаліцилати – протизапальні препарати групи 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК), до яких належать сульфасалазин, месаламін, олсалазин, месалазин, бальзалазид (у таблетках, гранулах або мультиматричних формах); клізми з месаламіном (рідкі або піністи), супозиторії для ректального використання. Приблизно 1/3 дози сульфасалазину абсорбується з тонкої кишки, 2/3 потрапляють у товсту кишку, де розщеплюються бактеріями на 5-АСА та сульфапіридин (СП). Препарати цієї групи треба призначати для лікування загострень ХК і як підтримувальну терапію у разі її ремісії. У пацієнтів із ХК, які мають ураження ілеоцекальної ділянки або висхідної ободової кишки, відмовляються від кортикостероїдів, мають непереносність чи протипоказання, доцільність призначення 5-АСК необхідно оцінювати при першому прояві хвороби, або в разі єдиного загострення за 12 місяців. Протипоказаннями до застосування 5-АСК є важкий перебіг ХК, поширене ураження тонкої кишки, пенетрація та фібростеноз [12]. Під час лікування сульфасалазином потрібно призначати фолієву кислоту. Клінічний досвід показав: рекомендована доза препарату 50 мг/кг/добу недостатня та має бути збільшена до 80 мг/кг/добу, а це призводить до виникнення побічних явищ (головний біль, нудота, диспепсія). Кращу переносність мають препарати месалазину (салофальк, месакол, пентаса).

Кортикостероїди забезпечують суттєве пригнічення запалення та швидке зникнення симптомів ХК, викликають ремісію в пацієнтів із маніфестом хвороби, єдиним загостренням за 12-місячний період, але недоцільні в підтримці ремісії, їхнє тривале застосування обмежене побічними ефектами. Під час лікування кортикостероїдами мають бути призначені препарати кальцію та вітамінів групи D, треба здійснювати моніторинг рівня глюкози крові й артеріального тиску. Спосіб уведення залежить від локалізації та важкості захворювання: внутрішньовенний (метилпреднізолон, гідрокортизон), оральний (преднізон, преднізолон, будесонід, дексаметазон), ректальний (клізма, піністи форми, супозиторії) [13]. Доволі часто виникає необхідність призначення препаратів групи кортикостероїдів, що ефективні при будь-якій локалізації патологічного процесу. Але призначаючи препарати групи кортикостероїдів, слід враховувати: за результатами аналізу 49 популяційних досліджень дитячого контингенту з ХК за період 1935–2016 рр., 48–88 % пацієнтів отримували кортикостероїди, 30 % із них набули стероїдну залежність [14, 19].

Призначення препаратів кальцію та вітамінів групи D для запобігання розвитку остеопорозу є обов'язковим як замісна терапія.

Імуномодифікатори – тіопурини – ефективні як засоби, що підтримують ремісію, індуковану застосуванням кортикостероїдів [14]. Є немало прихильників раннього призначення тіопуринів (азатиоприн, 6-меркаптопурин) при ХК [15]. Механізм дії цих препаратів полягає у впливі на синтез і метаболізм нуклеїнових кислот (порушують синтез нуклеїнових кислот), що призводить до припинення антигенної стимуляції. Азатиоприн – імуносупресивний препарат цитотоксичної та цитостатичної дії (імідазолне похідне 6-меркаптопурину, конкурентний антагоніст гіпоксантину). Препарат синтезували Гертруда Белл Елайон і Джордж Хітчінг у 1959 р. Механізм дії полягає в конкуруванні з гуаніном і гіпоксантином замість гіпоксантин-гуанін-фосфо-рібозил-трансферази, за участю якої відбувається утворення тіоінозинової кислоти (ТІК) із меркаптопурину. ТІК пригнічує ряд реакцій за участю інозинової кислоти, як-от її перетворення у ксантинову та аденілову кислоти. Додавання азатиоприну або меркаптопурину до терапії традиційними кортикостероїдами або будесонідом доцільне для досягнення ремісії ХК, якщо хворий мав два чи більше загострення протягом року, а також у разі неможливості зменшення дози чи скасування кортикостероїдів. Таку терапію можна застосовувати за наявності поганих прогностичних факторів на час встановлення діагнозу: застосування кортикостероїдів при першому загостренні, періанальна локалізація ускладнень, фенотип захворювання зі схильністю до розвитку перфорації. Протипоказання для застосування тіопуринів – дефіцит активності тіопурин-метилтрансферази (ТПМТ). Якщо активність ТПМТ менша, ніж норма, препарати групи тіопуринів необхідно застосовувати в менших дозах. Якщо визначення рівня ТПМТ неможливе, дозу тіопурину треба підвищувати від 50 мг до максимальної (3 мг/кг/добу) з обов'язковим контролем показників лейкоцитарної формули. За уніфікованим протоколом медичної допомоги дітям із хворобою Крона, що затверджений наказом № 59 МОЗ України від 29.01.2013 р., при досягненні ремісії ХК рекомендовано призначати підтримувальну моно- або комбіновану з препаратами інших груп терапію азатиоприном (залежно від ступеня активності та характеру перебігу захворювання) в дозі 1,5–2,0 мг/кг/добу (до 100 мг/добу) протягом 2 років. Під час приймання пацієнтом азатиоприну або меркаптопурину контролювати можливу появу нейтропенії слід навіть при нормальному рівні ТПМТ [13]. Лікування азатиоприном і 6-меркаптопурином безпечне, але необхідно контролювати гемограму та печінкові ферменти у зв'язку з потенційним ризиком виникнення лейкопенії та медикаментозного гепатиту.

Імуномодифікатори – інгібітори кальциневрину. При ХК застосовують циклоспорин А (ЦСА) і такролімус. ЦСА – імунодепресивний засіб, циклічний поліпептид, що складається з 11 амінокислот, пригнічує розвиток реакцій клітинного типу, а також залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. На клітинному рівні блокує лімфоцити, що перебувають у фазах G0 або G1 клітинного циклу, пригнічує індуковану антигеном продукцію та секрецію лімфокінів (разом з інтерлейкіном-2 – фактором росту Т-лімфоцитів) активованими Т-лімфоцитами. Дія ЦСА

на лімфоцити, найімовірніше, зворотна. На відміну від цитостатиків, він не пригнічує гемопоєз і не впливає на функцію фагоцитів [16].

Такролімус належить до нестероїдних клітинно-селективних інгібіторів, класу аскоміцинових макролактамів. Такролімус пригнічує проліферацію та активацію корецепторів CD4+ Т-лімфоцитів хелперів унаслідок з'єднання з клітинними рецепторами, відомими як FK506-зв'язувальний білок (FK506-binding protein – FKBP). Утворений комплекс пригнічує кальциневрин-фосфатазу, що бере участь у перенесенні нуклеарного фактора Т-лімфоцитів у ядро. Це перешкоджає утворенню та вивільненню запальних цитокинів (ІЛ 2, ІЛ 3, ІЛ 4, ІЛ 5, ФНП, інтерферону-гамма) і проліферації Т-лімфоцитів, що виникає під час стимуляції клітинних рецепторів [17]. Такролімус не застосовують у дітей віком до 2 років. Рівень такролімусу у крові треба контролювати, нижня межа – 10–15 нг/л.

Використання ЦСА майже повністю обмежене пацієнтами з гострим резистентним до кортикостероїдів важким колітом. Такролімус слід застосовувати тільки тоді, коли інші методи терапії не ефективні. Але питання ефективності ЦСА і такролімусу дискусійне. Так, за результатами двох плацебо-контрольованих досліджень, що здійснені у 2018 р. державним експертним центром МОЗ України та Всеукраїнською асоціацією гастроентерологів, не вдалося показати переваги від перорального приймання циклоспорину протягом 3–18 місяців у дозі 5 мг/кг/добу для індукції та підтримки ремісії. Контрольовані дослідження, що свідчили б про ефективність використання такролімусу для підтримання ремісії, відсутні. Приймання інгібіторів кальциневрину має бути обмежене 6 місяцями для запобігання розвитку нефротоксичності. Також потрібно оцінювати доцільність призначення альтернативних імуносупресорів, як-от азатиоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат, особливо якщо передбачається призначення ЦСА. Після внутрішньовенного курсу ЦСА та досягнення клінічної відповіді необхідне переведення пацієнта на оральну терапію з додаванням 6-меркаптопурину, азатиоприну або метотрексату [13].

Імуномодифікатори – метотрексат (МТС). Метотрексат ефективний для стимулювання ремісії ХК і як засіб підтримувальної терапії під час ремісії, що досягнута завдяки застосуванню кортикостероїдів. Додавання МТС до терапії традиційними кортикостероїдами або будесонідом необхідно розглядати, коли пацієнт не переносить азатиоприн або меркаптопурин, коли виникає два або більше загострень протягом року при дефіциті активності ТПМТ, а також коли неможливо зменшити дозу кортикостероїдів. Як засіб підтримувальної терапії МТС треба застосовувати тільки у випадках, коли ремісія викликана цим препаратом, або в пацієнтів, які не переносять чи мають протипоказання до застосування азатиоприну чи меркаптопурину. Призначення МТС потрібно уникати в молодих жінок у зв'язку з можливою вагітністю. МТС треба призначати разом із фолієвою кислотою. Гепатотоксичність під час лікування метотрексатом зазвичай помірна, зворотна після припинення приймання препарату. Контроль гепатотоксичного ефекту необхідно здійснювати і на початку, і протягом усього курсу лікування. Імуномодифікатори можна використовувати для

зменшення або припинення кортикостероїдної залежності в пацієнтів із ХК, коли 5-АСК частково або повністю неефективні, для підтримання ремісії. Препарати цієї групи є альтернативним лікуванням рецидивів ХК після кортикостероїдної терапії, їх можна застосовувати в разі кортикостероїдної залежності для підтримання ремісії та наступного скасування кортикостероїдів. Або тіопурин, або метотрексат можна конкурентно використовувати в поєднанні з терапією біопрепаратами для посилення ефективності лікування і зменшення ймовірності продукції антитіл [13].

Препарати анти-фактора некрозу пухлини (анти-ТНФ) можна призначати як терапію першої лінії в пацієнтів з агресивним перебігом захворювання, у разі періанальної локалізації ХК. Інфліксимаб (ІФМ), адаліумаб і цертолізумаб-пегол схвалені Департаментом адміністрації США з харчових продуктів і ліків (Food and Drug Administration – FDA) для лікування ХК помірного та важкого ступенів, коли немає адекватної відповіді на стандартну терапію. ІФМ і адаліумаб схвалені для застосування в Канаді та ЄС. Зазначимо, що ІФМ включений в уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хворобою Крона, який затверджено наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. В Україні ІФМ зареєстрований під комерційною назвою Ремікейд, адліумаб – під комерційною назвою Хуміра, цертолізумаб-пегол в Україні не зареєстрований. Застосування цих препаратів показало кращу клінічну відповідь, загоєння слизової та досягнення ремісії в порівнянні з плацебо без збільшення побічних ефектів. ІФМ, адаліумаб і цертолізумаб-пегол ефективні для підтримання ремісії ХК, що викликана анти-ТНФ препаратами. ІФМ використовували як «терапію порятунку» при резистентному до кортикостероїдів перебігу ХК. Одночасне введення імуномодулювальних препаратів знижує ризик появи антитіл до ІФМ і ризик виникнення реакції на інфузійну терапію. ІФМ – єдиний доведений на підставі рандомізованих досліджень, що коректно виконані, засіб консервативного лікування фістул. Але контрольованих досліджень результатів застосування цього препарату в дітей немає. Лікування ІФМ зменшує кількість госпіталізацій і хірургічних утручань у пацієнтів із ХК, а також суттєво зменшує вартість лікування. Лікування ІФМ, адаліумабом, цертолізумабом, голіумабом істотно підвищує ризик розвитку опортуністичних інфекцій порівняно з плацебо. Застосування анти-ТНФ препаратів пов'язане з низьким ризиком виникнення серйозних інфекцій, але асоційоване з розвитком опортуністичних інфекцій, включаючи туберкульоз (ТБ), гістоплазмоз, кокцидіомікоз і лістеріоз. Є підвищений ризик реактивації латентного туберкульозу та гепатиту Б. Триває дискусія, чи впливає передопераційне застосування анти-ТНФ препаратів на підвищення ризику виникнення післяопераційних ускладнень [13].

Антагоніст молекул адгезії ведоліумаб (антитіло до альфа-4-бета-7) отримав схвалення для лікування ХК. Препарат ефективний як для стимуляції досягнення, так і підтримання ремісії захворювання [13].

Антибіотики використовують для лікування ускладнень ХК: періанальних фістул, запальних утворень, надлишкового бактеріального росту за наявності стриктур. Найчастіше використовують препарати групи цефалоспоринів і фторхінолонів [18]. Цефалоспори-

ни – препарати першої лінії антибактеріальної терапії. Метронідазол призначають для пригнічення бактероїдів, а також як імунорегуляльний препарат у разі товстокишкової локалізації процесу, при наявності нориць прямої кишки. Під час ХК завжди є підвищений ризик розвитку *C. difficile*-асоційованої хвороби (*Clostridium difficile* associated disease – CDAD), тому в пацієнтів із діарейним синдромом треба визначати наявність *C. difficile* та інших фекальних патогенів [13].

Ефективність пробіотиків у лікуванні ХК залишається дискусійною. Втім результати певних наукових досліджень свідчать, що більш раннє призначення при ХК після початку лікування імуносупресивних і біопрепаратів зумовлює зменшення кількості хірургічних ускладнень у дітей [14,19].

Позитивний ефект із локалізацією ХК у шлунку та дванадцятипалій кишці спостерігали під час лікування антацидними препаратами, H2-блокаторами гістамінових рецепторів та інгібіторами протонної помпи.

До симптоматичної терапії належать протидіарейні синтетичні препарати, анальгетики, вітаміни групи D, препарати кальцію, поживні суміші (при зменшенні перорального або у разі переведення на повне ентеральне харчування). Усім пацієнтам треба призначити стандартні синтетичні полівітамінні препарати. У разі хронічної залізодефіцитної анемії та непереносності орального приймання медикаментів, треба призначити парентеральні форми препаратів заліза [13].

Інші медикаментозні засоби, що належать до біологічних препаратів. Тривають дослідження щодо ефективності використання в лікуванні ХК гормона росту – соматотропіну, анти-інтерлейкіну-6 – тоцилізумабу, анти-інтерлейкіну-12-p40-антитіл – устекинумабу, анти-CD3 – вазлілізумабу, анти-CD4 – CM-T412, анти-CD28 – абатацепту, антитіл GM-CSF – філграстиму або саргамостриму, анти-інтерферону-гамма – фонтолізумабу, анти-адгезивних молекул – CCX-282-B і MLN-02, протизапальних цитокінів – інтерферону-бета, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-11.

**Хірургічне лікування ХК.** Більшості пацієнтів із ХК протягом життя виконують хоча б одне хірургічне втручання. За статистикою, 70–75 % пацієнтів із ХК у певний час потребують хірургічного лікування для усунення симптоматики в разі неефективності медикаментозної консервативної терапії або для корекції вже наявних хірургічних ускладнень [20–22]. Загалом частота хірургічних операцій при ХК зменшується. Хірургічне втручання необхідно вважати альтернативою медикаментозній терапії на початку захворювання. Воно має обмежуватися тільки ураженим сегментом дистального відділу здухвинної кишки, в якій, за статистикою, найчастіше локалізуються хірургічні ускладнення. Хірургічне лікування при ХК призводить до виліковування в поодиноких випадках – доволі часто після операції виникає рецидив захворювання. Але в окремих пацієнтів із ХК хірургічне лікування сприяє досягненню тривалої ремісії.

Показаннями для оперативного лікування ХК є гострі хірургічні ускладнення захворювання (кишкова кровотеча, перфорація, токсична дилатація ободової кишки) та хронічні ускладнення (стриктури, інфільтрати черевної порожнини, внутрішні й зовнішні кишкові нориці, неопластичні процеси тощо) [24].

Сучасна тактика хірургічного лікування ХК у дітей має бути спрямована на здійснення обмежених резекцій, по можливості, – на виконання органозберігальних хірургічних утручань (дилатація стриктур ураженого відділу кишечника).

Після операції необхідно призначити курс азатиоприну та метронідазолу (щонайменше на 3 місяці). Доведено, що це зменшує ризик виникнення рецидиву [19,23,25]. У разі рефрактерного перебігу захворювання може виникнути потреба в хірургічному лікуванні – накладанні розвантажувальної ілеостоми або резекції ураженої кишки, по можливості, з відновленням її цілісності.

Стенотичні та стриктуральні форми ХК також потребують хірургічного лікування. Показання для операції – епізоди кишкової непрохідності, що рецидивують; мета операції – резекція звуженого сегмента кишки [18].

Канадські фахівці в разі періанальних уражень вважають раціональним і доцільним як первинне лікування призначення біопрепаратів, застосування марлевих (сетонних) дренажів із ІФМ і біопрепаратами, проведення фістулектомії – конусоподібної резекції. Наголошують, що таке комбіноване лікування дає змогу мінімізувати ризик рецидивів хірургічних ускладнень ХК [26].

Рання післяопераційна смертність (у конкретному випадку маємо на увазі летальний наслідок упродовж двох тижнів після операції) у разі лапароскопічної ілеоцекальної резекції подібна або менше такої, ніж при відкритій хірургічній операції з приводу ХК. Відновлення пацієнтів після лапароскопічної операції відбувається швидше, хоча операція триваліша [27]. Балонну дилатацію можна застосовувати в пацієнтів з єдиною, короткою, прямою та досяжною під час колоноскопії стриктурою. При неможливості виконання або наявності ускладнень балонної дилатації потрібно виконувати хірургічне лікування шляхом абдомінального доступу. Хірургічні варіанти лікування: розкриття та дренивання абсцесів, сегментарна резекція кишки, шадна для кишечника стриктуропластика, накладання ілеоректального або ілео-колоно-анастомозу, ілео-колоно-резекції, накладання тимчасової ілео- та (або) колостоми при наявності періанальної фістули, лапароскопічна резекція ілеоцекального кута [28].

Результати дослідження, що здійснене в Бостоні, показали: післяопераційна частота ускладнень ХК у дітей становила 13 % [29]. З-поміж 123 випадків ХК із хірургічними ускладненнями 24 дитини отримали ІФМ до операції. Пацієнти, які отримували ІФМ, мали тільки 3 основні ускладнення: неспроможність анастомозу, гостра ниркова недостатність і внутрішньочеревний абсцес. У групі, в якій ІФМ не призначали, основних ускладнень дев'ять: інфекції, абсцеси черевної порожнини, кишкова непрохідність, шок, суправентрикулярна тахікардія, флегмона та стриктура зони анастомозу. У тих, хто не отримував і отримував ІФМ, не виявили значущі відмінності за частотою ускладнень або тривалістю післяопераційного лікування. Визначили, що ризик ускладнень після резекції кишки в дітей, які одержували ІФМ, не прогнозований. Залишається дискусійним питання, чи збільшує лікування ІФМ ризик виникнення хірургічних ускладнень у дітей. Дослідники схиляються до думки, що, враховуючи більшу частоту післяопе-

раційних ускладнень ХК у дитячому віці, необхідні мультицентрові дослідження для визначення впливу терапії ІФМ на збільшення ризику розвитку хірургічних ускладнень ХК у дітей [29].

Група науковців із Республіки Чилі та Канади визначили: лікування норичевих форм ускладнень ХК швидко змінюється у зв'язку з появою нових терапевтичних препаратів, але глобальні загальноприйняті підходи досі не визначені. У післяопераційному терапевтичному лікуванні ускладнених форм ХК вважають оптимальним комплексне застосування тіопуринів і біопрепаратів [30]. Фахівці з Нідерландів вважають факторами ризику важких післяопераційних ускладнень хірургічне лікування за терміновими показаннями, наявність запальних захворювань товстої кишки, резекцію ураженого відділу кишечника, що виконана не в межах здорових тканин за результатами гістологічного дослідження. Незважаючи на часті післяопераційні ускладнення, нідерландські колеги вважають ілеоцекальну резекцію ефективним методом лікування з тривалим позитивним ефектом, однак для запобігання виникненню рецидивів терапевтичне лікування треба негайно починати в післяопераційному періоді [31]. Дослідження є фундаментальним і охоплює лікування 122 пацієнтів дитячого віку з ХК у 7 лікувальних закладів третинного рівня Нідерландів за період 1990–2015 рр.

Вважають, що ризик прогресування захворювання невеликий, якщо накладена кінцева стома [13]. Однак після накладення кінцевої стоми ризик клінічного рецидиву, що є синонімом хірургічного рецидиву, залишається високим. Результати досліджень фахівців із Франції показали: необхідність у кінцевій стомі – показник найважливого варіанту перебігу ХК. Проте накладення кінцевої стоми мінімізує ризик прогресування захворювання надалі. Стому накладали, коли відновлення безперервності кишки не можливе через проктотомію, проктит, наявність аноперіанальних виразок або енкопрезу. Клінічний рецидив – показання до повторного курсу консервативного медикаментозного лікування або інтенсифікації призначеної терапії, а хірургічний рецидив – показання для наступної резекції ураженої частини кишечника. Після накладення кінцевої стоми при ХК ризик клінічного рецидиву високий, його вважали синонімом хірургічного рецидиву, особливо в пацієнтів з аноперіанальними ураженнями та накладеною колостомою [24].

Дискутабельним є питання загальної стратегії лікувальної тактики при ХК у дітей і матеріально-фінансової спроможності виконання необхідних лікувальних заходів. Розв'язати це питання фахівцям допомагають такі інформаційні ресурси, як World Gastroenterology Organization (WGO) (сайт Всесвітньої організації гастроентерології), на якому у вільному доступі викладені Global Guidelines (глобальні керівництва) з вичерпною інформацією з найактуальніших питань.

У статті щодо сучасних принципів діагностики хвороби Крона в дітей [32] ми наводили приклад каскадного підходу до діагностичних заходів. На нашу думку, такий принцип лікування ХК зокрема і ЗЗК загалом, наведений у прикладі 1, є змістовним і раціональним. Він дає можливість використовувати оптимальні лікувальні ресурси, доступність яких зумовлена рівнем соціального розвитку регіону, де проживає пацієнт.

### Приклад 1.

*Каскад 3 – лікування ХК.*

*Доступні обмежені ресурси:*

1. В ендемічних областях й у разі обмежених можливостей діагностики треба призначати курс протиамебної терапії.

2. В ендемічних для туберкульозу областях – пробна протитуберкульозна терапія протягом 2–3 місяців для визначення відповіді на лікування.

3. Сульфасалазин (менш вартісний) для всіх помірних і середніх колітів і для підтримання ремісії.

4. Клізми із кортикостероїдами при ураженні дистальних відділів ободової кишки.

5. Пробна терапія метронідазолом при здухвинно-ободовій або ободовій локалізації хвороби.

6. Оральний преднізон для середнього або важкого ступеня захворювання. Якщо уражений короткий відрізок тонкої кишки, треба визначити доцільність хірургічного лікування.

7. Азатиоприн або метотрексат.

8. Метронідазол для короткої (3 місяці) післяопераційної підтримувальної терапії після резекції клубової кишки з накладанням первинного здухвинно-ободового анастомозу.

*Доступні середні ресурси:*

1. Лікування ТБ і паразитарної інфекції відразу після виявлення.

2. Сульфасалазин при помірній і середній активності ХК ободової кишки.

3. У разі помірної активності здухвинної або здухвинно-ободової (висхідна ободова кишка) локалізації ХК може бути призначений будесонід.

4. Якщо ремісія не зберігається після курсу кортикостероїдів, коли виявлені погані прогностичні показники ХК, треба призначити азатиоприн (або 6-МП). Якщо він не ефективний, призначають метотрексат.

5. Також можливе застосування анти-ТНФ замість АЗА/6-МП або МТС. Ці види терапії можуть бути оптимізовані в разі застосування їхньої комбінації (що доведено для АЗА/6-МП у поєднанні з інфліксимабом).

6. Терапевтичне спостереження за рівнями препарату й антитіл під час лікування засобами анти-ТНФ дає можливість скорегувати призначення, особливо в умовах вторинної втрати відповіді, або коли є бажання пацієнта зменшити дозу препарату, який він отримує, в разі тривалої ремісії.

*Доступні значні ресурси:*

1. При середній або важкій формі кортикостероїдозалежного або кортикостероїдорезистентного захворювання можна призначити інфліксимаб, адалімумаб або цертолізумаб.

2. Такі імуносупресорні препарати, як 6-МП або АЗА, також можуть сприяти лікуванню фістул під час ХК. Ці препарати показали здатність посилювати ефект інфліксимабу, їх можна призначити одночасно з іншими анти-ТНФ препаратами (зменшують їхню імуногенність).

3. Ведолізумаб можна застосовувати під час загоєння і в разі неефективності анти-ТНФ препаратів.

4. Терапевтичний лікарський нагляд під час застосування біологічних препаратів – як уже наведено.



*Каскад 4* – періанальні фістули.

*Доступні обмежені ресурси:*

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. Комбіноване медикаментозне та хірургічне лікування забезпечує кращий результат.

*Доступні середні ресурси:*

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. АЗА/6-МП як підтримувальна терапія при закритті фістули та відновленні цілісності кишки (кількість тривалих відновлень цілісності кишки та закриття фістул невелика).

*Доступні значні ресурси:*

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу (обстеження під анестезією, введення дренажу).
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. АЗА/6-МП як підтримувальна терапія при закритті фістули.

7. Інфліксимаб.

8. Адаліумаб, коли інфліксимаб не ефективний, або як первинна альтернатива інфліксимабу.

9. Хірургічне лікування складних фістул [13].

Розроблено ефективні клінічні методи досягнення ремісії при ЗЗК, але для кожної групи препаратів є ризики рецидиву захворювання після припинення або завершення курсу лікування. Європейська організація ХК і коліту (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) за результатами аналізу джерел фахової літератури, що виконаний консенсусною групою фахівців, встановила ймовірність рецидиву для кожного класу препаратів для лікування ЗЗК, визначила стратегію моніторингу та раннього виявлення рецидиву захворювання; цю інформацію наведено в керівництві для клінічної практики. Здебільшого в пацієнтів із клінічни-

ми, біохімічними й ендоскопічними показниками ремісії хвороби визначають задовільні результати лікування. Повторне ідентичне лікування зазвичай ефективне, але не завжди, тому рішення про припинення саме медикаментозного лікування має бути індивідуальним у кожному клінічному випадку, його потрібно ухвалювати за згодою пацієнта, а в дитячому віці – його батьків (юридичних опікунів) [33].

**Реабілітація.** Специфічних реабілітаційних заходів при ХК немає. Сучасна медична реабілітація передбачає профілактику ускладнень консервативної терапії та негативних наслідків хірургічного лікування [6].

Основні реабілітаційні заходи:

1. профілактика опортуністичних інфекцій, особливо у дітей, які отримують імуносупресорні препарати;
2. чітке дотримання принципів гормональної терапії для зменшення ризиків, пов'язаних із прийманням глюкокортикостероїдів;
3. належний моніторинг за можливими післяопераційними ускладненнями в дітей, яким виконали хірургічне втручання.

Пацієнтів дитячого віку, яким сформована кишкова стома, треба консультувати, вони мають перебувати під наглядом фахівців із реабілітації стомованих пацієнтів.

**Диспансерне спостереження.** Оскільки ХК характеризується перебігом, що прогресує (особливо в дитячому віці), пацієнти мають отримувати постійну терапію та проходити регулярний моніторинг ступеня активності захворювання. Контролювати активність процесу дають змогу інструментальні і лабораторні методи дослідження (визначення показників маркерів запалення).

До заходів диспансерного спостереження за дітьми із ХК належать:

1. визначення рівня С-реактивного білка та фекального кальпротектину 1 раз на 3 місяці;
2. визначення показників загального аналізу крові 1 раз на 3 місяці, а в дітей, які отримують імуносупресори, – 1 раз на місяць;
3. УЗД органів черевної порожнини 1 раз на 3 місяці;
4. рентгенологічне дослідження або МРТ кишечника для виключення стриктуровальних та інших ускладнень 1 раз на рік;
5. регулярний огляд періанальної ділянки, пальцеве дослідження прямої кишки для виключення періанальних ускладнень;
6. виконання пацієнту колоноскопії в разі зростання рівня показників маркерів запалення.

## Висновки

1. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей, комплексних алгоритмів лікування, можливості застосування препаратів, ефективність і безпечність яких науково та клінічно доведені, зумовлює чималу кількість хірургічних ускладнень, неможливість запобігати їхньому виникненню, рецидивний і непрогнозований перебіг захворювання.

2. Лікувальний процес ХК у дітей тривалий, матеріально витратний, потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної орієнтації лікаря в питаннях комплексного лікування, моніторингу, оцінювання результатів інструментальних і лабораторних

методів визначення активності патологічного процесу, дієти, реабілітації, корекції способу життя пацієнта.

3. Запропонований WGO каскадний підхід до лікування ХК дає змогу визначити оптимальний адресний лікувальний алгоритм для кожного пацієнта, враховуючи матеріально-технічну базу лікарського закладу і фінансові можливості пацієнта.

4. Лікування ХК у дітей має бути комплексним, патогенетично зумовленим, передбачає використання науково обґрунтованих груп препаратів із клінічно доведеним позитивним ефектом і методів хірургічної корекції хірургічних ускладнень та їхньої профілактики.

5. У разі клінічно, лабораторно, ендоскопічно підтвердженої ремісії ХК, задовільних результатів лікування, рішення про припинення медикаментозного лікування має бути виваженим, індивідуальним, його треба ухвалювати за згодою пацієнта або його батьків (юридичних опікунів).

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні наступні наукові, клінічні дослідження для остаточного визначення, підтвердження ефективності, безпечності запропонованих, а також для пошуку нових методів адекватного лікування ХК у дітей, визначення показань та оптимізації обсягу хірургічного лікування. Зважаючи на велику кількість незадовільних результатів лікування та рецидивів хірургічних ускладнень ХК у дітей, мають бути розроблені та впроваджені у практичну діяльність принципи та заходи єдиної стратегії лікувальної тактики. Це має допомогти фахівцям у визначенні індивідуальної програми лікування для кожного хворого, прогнозуванні перебігу захворювання, визначенні ступеня ризику виникнення можливих хірургічних ускладнень і здійсненні заходів для їх запобігання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 23.12.2020

#### Відомості про авторів:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8663-990X](https://orcid.org/0000-0002-8663-990X)

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, професор, заслужений лікар України, професор каф. дитячої хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1472-5737](https://orcid.org/0000-0002-1472-5737)

Солейко Н. П., асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, лікар-хірург дитячий, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6072-2633](https://orcid.org/0000-0002-6072-2633)

Солейко В. В., лікар-інтерн дитячий хірург каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2535-8952](https://orcid.org/0000-0002-2535-8952)

#### Information about authors:

Soleiko D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Horbatiuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Honored Doctor of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Soleiko N. P., MD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine.

Soleiko V. V., MD, Resident physician of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Украины, профессор каф. детской хирургии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Солейко Н. П., ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, врач-хирург детский, КНП «Винницкая областная детская клиническая больница ВОС», Украина.

Солейко В. В., врач-интерн детский хирург каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

#### Список литературы

- [1] Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review. / J. L. Dotson, H. Bashaw, B. Nwomeh, W. V. Crandall. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015. Vol. 21. Issue 5. P. 1109-1114. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000361>
- [2] Lourenço R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [3] Glassner K. L., Abraham B. P., Quigley E. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. Vol. 145. Issue 1. P. 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- [4] Sherlock M. E., Benchimol E. I. Classification of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* / eds. P. Mamula, A. Grossman, R. Baldassano, J. Kelsen, J. Markowitz. 3rd ed. Springer, Cham, 2017. P. 181-191. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5_15)
- [5] Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко, А. Н. Крупина, Т. В. Габруская, Н. М. Калинина. *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>
- [6] Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин и др. *Колопроктология*. 2017. № 2. С. 7-29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
- [7] Personalising medicine in inflammatory bowel disease – current and future perspectives / J. J. Ashton, E. Mossotto, S. Ennis, R. M. Beattie. *Translational Pediatrics*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 56-69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>
- [8] The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies / D. Duricova et al. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017. Vol. 29. Issue 2. P. 125-134. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000761>
- [9] Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 7. P. 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [10] Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. 818-835. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
- [11] Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift / S. Di Caro et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 2222. <https://doi.org/10.3390/nu11092222>

- [12] Степанов Ю. М., Стойкевич М. В., Сорочан О. В. Застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти в лікуванні запальних захворювань кишечника. *Гастроентерологія*. 2016. № 3. С. 80-87. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163>
- [13] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015 / C. N. Bernstein et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016. Vol. 50. Issue 10. P. 803-818. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>
- [14] A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD / B. Warner et al. *Frontline Gastroenterology*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 10-15. <https://doi.org/10.1136/fgastro-2016-100738>
- [15] Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: does one size fit all? / R. Walker, J. Kammermeier, R. Vora, M. Mutalib. *Annals of Gastroenterology*. 2019. Vol. 32. Issue 4. P. 387-391. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
- [16] Goyal S., Ramawat K. G., Mérillon J. M. Different Shades of Fungal Metabolites: An Overview. *Fungal Metabolites* / eds. J. M. Mérillon, K. Ramawat. Springer, Cham, 2017. P. 1-29. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4_34)
- [17] Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease / B. Christensen et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. Issue 3. P. 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.060>
- [18] Seyfried S., Herold A. Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Visceral Medicine*. 2019. Vol. 35. Issue 6. P. 338-343. <https://doi.org/10.1159/000504103>
- [19] The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis / K. Jia, X. Tong, R. Wang, X. Song. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 51. P. e13792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013792>
- [20] The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease / E. Fehmel et al. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018. Vol. 53. Issue 12. P. 2440-2443. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.030>
- [21] Spontaneous Free Perforated Small Bowel (Jejunum) in Crohn Disease: A Case Report / D. R. Lim et al. *Surgical Infections Case Reports*. 2016. Vol. 1. Issue 1. P. 128-131. <https://doi.org/10.1089/crsi.2016.0035>
- [22] Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases / L. M. Spekhorst et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. Issue 41. P. 15374-15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
- [23] Spiceland C. M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 35. P. 4014-4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- [24] Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk / D. Koriche et al. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017. Vol. 32. Issue 4. P. 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [25] Laparoscopic ileocecal resection in acute and chronic presentations of Crohn's disease. A single center experience / G. Cocorullo et al. *Giornale Di Chirurgia*. 2016. Vol. 37. Issue 5. P. 220-223. <https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.5.220>
- [26] The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era / M. Marti-Gallostra et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 52. Issue 3. P. 251-256. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1205127>
- [27] Kim S. Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2017. Vol. 20. Issue 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.14>
- [28] Perioperative management and early complications after intestinal resection with ileocolonic anastomosis in Crohn's disease: analysis from the PRACTICROHN study / A. Gutiérrez et al. *Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 7. Issue 3. P. 168-175. <https://doi.org/10.1093/gastro/roz010>
- [29] Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab / L. A. Zimmerman et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016. Vol. 63. Issue 3. P. 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>
- [30] Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease / R. Candia, D. Naimark, B. Sander, G. C. Nguyen. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017. Vol. 23. Issue 11. P. 1930-1940. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001233>
- [31] Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis / K. Diederer et al. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 272-282. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000999>
- [32] Сучасні принципи діагностики хвороби Крона в дітей / Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко. *Запорозький медичинський журнал*. Т. 22. № 3. С. 411-419. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204957>
- [33] European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease / G. Doherty et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018. Vol. 12. Issue 1. P. 17-31. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx101>

## References

- [1] Dotson, J. L., Bashaw, H., Nwomeh, B., & Crandall, W. V. (2015). Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1109-1114. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000361>
- [2] Lourenço, R., Azevedo, S., & Lopes, A. I. (2016). Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 23(4), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [3] Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- [4] Sherlock, M. E., & Benchimol, E. I. (2017). Classification of Inflammatory Bowel Disease in Children. In P. Mamula, A. Grossman, R. Baldassano, J. Kelsen, & J. Markowitz (Eds.), *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* (3rd ed., pp.181-191). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5_15)
- [5] Kormienko, E. A., Krupina, A. N., Gabrusskaya, T. V., & Kalinina, N. M. (2016). Vospalitel'nye zabolovaniya kishechnika s ochen' rannim nachalom [Inflammatory bowel disease with a very early onset]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 44(6), 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [in Russian].
- [6] Ivashkin, V. T., Shelygin, Yu. A., Khalif, I. L., Belousova, E. A., Shifrin, O. S., Abdulganieva, D. I., Abdulkhakov, R. A., Alekseeva, O. P., Alekseenko, S. A., Achkasov, S. I., Baranovskii, A. Yu., Bolikhov, K. V., Valuiskikh, E. Yu., Vardanyan, A. V., Veselov, A. V., Veselov, V. V., Golovenko, A. O., Golovenko, O. V., Grigor'ev, E. G., ... Yakovlev, A. A. (2017). Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease]. *Koloproktologiya*, (2), 7-29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29> [in Russian].
- [7] Ashton, J. J., Mossotto, E., Ennis, S., & Beattie, R. M. (2019). Personalising medicine in inflammatory bowel disease – current and future perspectives. *Translational Pediatrics*, 8(1), 56-69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>
- [8] Duricova, D., Fumery, M., Annese, V., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Gower-Rousseau, C. (2017). The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 125-134. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000761>
- [9] Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Bitton, A., Carroll, M. W., Singh, H., Otley, A. R., Vutcovici, M., El-Matary, W., Nguyen, G. C., Griffiths, A. M., Mack, D. R., Jacobson, K., Mojaverian, N., Tanyingoh, D., Cui, Y., Nugent, Z. J., Coulombe, J., Targownik, L. E., Jones, J. L., Leddin, D., ... Kaplan, G. G. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [10] Amil-Dias, J., Kolacek, S., Turner, D., Pæregaard, A., Rintala, R., Afzal, N. A., Karolewska-Bochenek, K., Bronsky, J., Chong, S., Fell, J., Hojsak, I., Hugot, J. P., Koletzko, S., Kumar, D., Lazowska-Przeorek, I., Lillehei, C., Lionetti, P., Martin-de-Carpi, J., Pakarinen, M., Ruemmele, F. M., ... IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). (2017). Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), 818-835. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
- [11] Di Caro, S., Fragkos, K. C., Keetarut, K., Koo, H. F., Sebeos-Rogers, G., Saravanapavan, H., Barragry, J., Rogers, J., Mehta, S. J., & Rahman, F. (2019). Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients*, 11(9), Article 2222. <https://doi.org/10.3390/nu11092222>
- [12] Stepanov, Yu. M., Stoykevich, M. V., & Sorochan, O. V. (2016). Zastosuvannya preparativ 5-aminosalitsylovoi kysloty v likuvanni zapalnykh zakhvoriuvan kyshechnyka [Application of 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Hastroenterolohiia*, (3), 80-87. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163> [in Ukrainian].
- [13] Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Geary, R., Goh, K. L., Hamid, S., Khan, A. G., Khalif, I., Ng, S. C., Ouyang, Q., Rey, J. F., Sood, A., Steinwurz, F., Watermeyer, G., LeMair, A., & Review Team. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *Journal*

- of *Clinical Gastroenterology*, 50(10), 803-818. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>
- [14] Warner, B., Johnston, E., Arenas-Hernandez, M., Marinaki, A., Irving, P., & Sanderson, J. (2018). A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterology*, 9(1), 10-15. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2016-100738>
- [15] Walker, R., Kammermeier, J., Vora, R., & Mutalib, M. (2019). Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: does one size fit all? *Annals of Gastroenterology*, 32(4), 387-391. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
- [16] Goyal, S., Ramawat, K. G., & Mérillon, J. M. (2017). Different Shades of Fungal Metabolites: An Overview. In J. M. Mérillon, K. Ramawat (Eds.), *Fungal Metabolites* (pp. 1-29). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4_34)
- [17] Christensen, B., Gibson, P. R., Micic, D., Colman, R. J., Goeppinger, S. R., Kassim, O., Yarur, A., Weber, C. R., Cohen, R. D., & Rubin, D. T. (2019). Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(3), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.060>
- [18] Seyfried, S., & Herold, A. (2019). Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Visceral Medicine*, 35(6), 338-343. <https://doi.org/10.1159/000504103>
- [19] Jia, K., Tong, X., Wang, R., & Song, X. (2018). The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*, 97(51), Article e13792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013792>
- [20] Fehmel, E., Teague, W. J., Simpson, D., McLeod, E., Hutson, J. M., Rosenbaum, J., Oliver, M., Alex, G., & King, S. K. (2018). The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(12), 2440-2443. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.030>
- [21] Lim, D. R., Kuk, J. C., Kim, T., Woo, C. G., Kim, H. K., & Shin, E. J. (2016). Spontaneous Free Perforated Small Bowel (Jejunum) in Crohn Disease: A Case Report. *Surgical Infections Case Reports*, 1(1), 128-131. <https://doi.org/10.1089/crsi.2016.0035>
- [22] Spekhorst, L. M., Visschedijk, M. C., Alberts, R., Festen, E. A., van der Wouden, E. J., Dijkstra, G., Weersma, R. K., & Dutch Initiative on Crohn and Colitis. (2014). Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(41), 15374-15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
- [23] Spiceland, C. M., & Lodhia, N. (2018). Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 24(35), 4014-4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- [24] Koriche, D., Gower-Rousseau, C., Chater, C., Duhamel, A., Salieron, J., Tavernier, N., Colombel, J. F., Pariente, B., Cortot, A., & Zerbib, P. (2017). Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk. *International Journal of Colorectal Disease*, 32(4), 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [25] Cocorullo, G., Tutino, R., Falco, N., Salamone, G., Fontana, T., Licari, L., & Gulotta, G. (2016). Laparoscopic ileocecal resection in acute and chronic presentations of Crohn's disease. A single center experience. *Giornale Di Chirurgia*, 37(5), 220-223. <https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.5.220>
- [26] Martí-Gallostra, M., Myrelid, P., Mortensen, N., Keshav, S., Travis, S. P., & George, B. (2017). The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(3), 251-256. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1205127>
- [27] Kim, S. (2017). Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 20(1), 14-21. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.14>
- [28] Gutiérrez, A., Rivero, M., Martín-Arranz, M. D., García Sánchez, V., Castro, M., Barrio, J., de Francisco, R., Barreiro-de Acosta, M., Juliá, B., Cea-Calvo, L., Romero, C., Borruel Sainz, N., & Domènech, E. (2019). Perioperative management and early complications after intestinal resection with ileocolonic anastomosis in Crohn's disease: analysis from the PRACTICROHN study. *Gastroenterology Report*, 7(3), 168-175. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz010>
- [29] Zimmerman, L. A., Saïtes, C. G., Baird, S., Lien, C., Zurakowski, D., Shamberger, R. C., Linden, B. C., & Bousvaros, A. (2016). Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(3), 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>
- [30] Candia, R., Naimark, D., Sander, B., & Nguyen, G. C. (2017). Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(11), 1930-1940. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001233>
- [31] Diederer, K., de Ridder, L., van Rheenen, P., Wolters, V. M., Mearin, M. L., Damen, G. M., de Meij, T. G., van Wering, H., Tseng, L. A., Oomen, M. W., de Jong, J. R., Sloots, C. E., Benninga, M. A., & Kindermann, A. (2017). Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(2), 272-282. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000999>
- [32] Soleiko, D. S., Horbatiuk, O. M., Soleiko, N. P., & Soleiko, V. V. (2020). Suchasni pryntyspy diagnostyky khvoroby Krona v ditei [Modern principles of Crohn's disease diagnosis in children]. *Zaporozhye medical journal*, 22(3), 411-419. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204957> [in Ukrainian].
- [33] Doherty, G., Katsanos, K. H., Burisch, J., Allez, M., Papamichael, K., Stallmach, A., Mao, R., Berset, I. P., Gisbert, J. P., Sebastian, S., Kierkus, J., Lopetuso, L., Szymanska, E., & Louis, E. (2018). European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(1), 17-31. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjix101>